



ĐƠN VỊ TỔ CHỨC



ĐƠN VỊ ĐỒNG HÀNH



KỶ YẾU HỘI THẢO KHOA HỌC TRẺ

"Vaccine COVID-19: Nghiên cứu và ứng dụng"

18/11/2021



(LƯU HÀNH NỘI BỘ)

LỜI GIỚI THIỆU

Nhân kỷ niệm 65 năm Ngày Truyền thống Hội Liên hiệp Thanh niên Việt Nam (15/10/1956 - 15/10/2021), Trung tâm Phát triển Khoa học và Công nghệ Trẻ phối hợp cùng Hội Liên hiệp Thanh niên Việt Nam Thành phố Hồ Chí Minh và Câu lạc bộ Các nhà Khoa học Trẻ tổ chức Hội thảo Khoa học Trẻ “Vaccine Covid-19: Nghiên cứu và Ứng dụng”.

Hội thảo là dịp các nhà khoa học, nhà nghiên cứu, chuyên gia chia sẻ những kết quả nghiên cứu mới nhất về vaccine Covid-19. Sau thời gian triển khai, hội thảo tiếp nhận 58 bài tham luận là các nghiên cứu mới về vaccine Covid-19 dưới nhiều góc độ: Y học, Pháp lý, Sinh học....Hội thảo Khoa học Trẻ “Vaccine Covid-19: Nghiên cứu và Ứng dụng” được tổ chức vào ngày 18/11/2021 với sự tham dự của hơn 200 nhà khoa học, nhà nghiên cứu. Năm nay, do ảnh hưởng của dịch bệnh Covid - 19, hội thảo diễn ra dưới hình thức trực tuyến và phát trực tiếp trên fanpage: Trung tâm Phát triển Khoa học và Công nghệ Trẻ, Giải thưởng Sinh viên Nghiên cứu Khoa học-Euréka, Hội Liên hiệp Thanh niên Việt Nam TP.HCM.

Nhằm giới thiệu các bài tham luận có chất lượng tốt và đã được Hội đồng Khoa học của hội thảo thẩm định, Ban tổ chức hội thảo đã biên tập Kỷ yếu Hội thảo Khoa học Trẻ “Vaccine Covid-19: Nghiên cứu và Ứng dụng”. Kỷ yếu tập hợp 33 bài tham luận của các tác giả và nhóm tác đến từ các đơn vị nghiên cứu uy tín trong cả nước.

BAN TỔ CHỨC HỘI THẢO

MỤC LỤC

1. Ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam.....	3
2. Antivirals in COVID-19 treatment guidelines: review and update.....	13
3. Các nghiên cứu về mối liên kết giữa selen và COVID-19.....	27
4. Các thể hệ vaccine COVID-19	41
5. Cập nhật tình hình nghiên cứu vắc xin Covid-19 của Việt Nam	54
6. Chẩn đoán Covid-19 qua X-quang lồng ngực bằng mô hình học sâu	64
7. Chết tế bào theo chương trình và vai trò trong nhiễm SARS-CoV-2	72
8. COVID-19 Và Vắc Xin Hiện Nay Được Sử Dụng Ở Việt Nam	80
9. COVID-19 Vaccines: An Art of Manufacturing	88
10. Đặc điểm các vắc-xin được cấp phép sử dụng tại Việt Nam	102
11. Hiệu quả và an toàn của vaccine COVID-19 ở người cao tuổi	124
12. Hoàn thiện pháp luật về hoạt động nghiên cứu sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine Covid-19 tại Việt Nam	135
13. Impact of COVID-19 vaccination on mortality rate - lessons from the world	144
14. Impacts Of The Covid-19 Pandemic On Vietnam's Policies On E-Government Construction in 2020.....	159
15. Khái quát về hộ chiếu vaccine - General overview of vaccine passport	177
16. Khảo sát tỉ lệ phản ứng sau khi tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) trên sinh viên và học viên Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh	187
17. Miễn dịch kết hợp – Chiến lược tiêm chủng cho người phục hồi sau khi nhiễm COVID-19.....	201
18. Mô hình động vật gặm nhấm trong nghiên cứu vaccine COVID-19.....	215
19. Mối quan hệ giữa sức khỏe tinh thần và hoạt động thể chất trong thời gian dịch Covid-19 của học sinh trường THPT Nguyễn Hùng Sơn.....	221
20. Quan điểm Y học cổ truyền về dự phòng và điều trị bệnh Covid-19	231
21. Review: Vaccine technologies in COVID-19 era. Which one will be the best?	239
22. SARS-CoV-2: Nguồn gốc, đặc điểm và biện pháp kiểm soát dịch bệnh.....	258

23. Sức khỏe tâm thần trong đại dịch COVID-19 và Hội chứng COVID kéo dài: Tổng quan	276
24. The formation mechanisms and treatment of.....	291
25. Tiên lượng mức độ trầm trọng của bệnh nhân nhiễm Covid-19 bằng chỉ số CD24-CSF1R	298
26. Tổng quan các loại vaccine COVID-19 được sử dụng hiện nay	314
27. Tổng quan về các vaccine COVID-19 được phê duyệt tại Việt Nam, tính đến ngày 2 tháng 8/2021	325
28. Triển vọng của Molnupiravir, Remdesivir và Regen-Cov trong điều trị bệnh COVID-19.....	344
29. Vắc – xin Covid-19: Bảo hộ sáng chế và vấn đề bảo vệ lợi ích cộng đồng	357
30. Vaccine Covid-19 cho phụ nữ có thai và đang cho con bú	366
31. Vaccine phòng Covid-19 đối với phụ nữ mang thai	381
32. Virus SARS-COV-2 vấn đề nguy cấp cho toàn cầu	387
33. Virus Sars-Cov-2, biến thể mới và vaccine	393
34. Virus SARS-CoV-2, Hệ thống đáp ứng miễn dịch và vắc-xin COVID -19	410

Ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam

Impact of flow experience on customer satisfaction shopping on omni-platform retail channels during the COVID-19 period in Vietnam

Trần Như Hải My^{1*}, Nguyễn Văn Hùng¹

¹Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: mytnh19@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Dòng chảy là một trạng thái nhận thức tối ưu giúp nâng cao sự thỏa mãn của người tiêu dùng. Bài báo này nhằm mục đích kiểm tra sự ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam. Các câu trả lời được thu thập từ 1146 người trả lời gần đây đã mua hàng trên các kênh bán lẻ đa nền tảng. Sau khi xử lý số liệu và đánh giá trên từng thang đo, các kết quả sẽ được phân tích bằng thống kê mô tả, đánh giá độ tin cậy, phân tích EFA và hồi quy. Kết quả chỉ ra rằng 07 yếu tố tác động cùng chiều đến sự hài lòng của khách hàng, bao gồm Mục đích truy cập, Mức độ thực tế ảo, Sự tập trung, Phản hồi, Sự vui tươi, Sự biến dạng thời gian và Hành vi khám phá. Nghiên cứu này đã có một số đóng góp nhất định về mặt lý luận phục vụ cho các nghiên cứu trong tương lai, đồng thời cũng chỉ ra phương hướng để các nhà bán lẻ đa nền tảng có thể nâng cao trải nghiệm dòng chảy và sự hài lòng của khách hàng.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
<i>Từ khóa:</i>	
bán lẻ đa nền tảng, COVID-19, đa nền tảng, trải nghiệm dòng chảy, sự hài lòng.	
Keywords:	ABSTRACT
COVID-19, omni-platform, omni-platform retailing, flow experience, satisfaction.	Flow is an optimal cognitive state that enhances consumer satisfaction. This paper aims to examine the influence of flow experience on customer satisfaction shopping on omni-platform retail channels during the COVID-19 period in Vietnam. Responses were collected from 1146 respondents who had recently made purchases on omni-platform retail channels. After processing data and evaluating each scale, the results will be analyzed by descriptive statistics, reliability test, exploratory factor analysis and regression analysis. The results show that 07 factors have positive impacts on customer satisfaction, including Goal of access, Telepresence, Concentration, Feedback, Enjoyment, Time distortion and Exploratory behavior. This study has certain theoretical contributions that will be valuable for future researches and points out approaches for omni-platform retailers to enhance consumers' flow experiences and satisfaction.

1. Giới thiệu

Chúng ta đã và đang chứng kiến sự xuất hiện của thể hệ bán lẻ tiếp theo với một tốc độ phát triển đáng kinh ngạc, cùng với sự bùng nổ của các nền tảng và tiến bộ công nghệ ngày càng tăng theo cấp số nhân, điều này đã làm thay đổi cách các nhà sản xuất và người tiêu dùng tương tác với các nhà bán lẻ và với nhau. Giờ đây, chúng ta đang sống trong một thế giới ‘đa nền tảng’. Khi bán lẻ nền tảng phát triển, có khả năng số lượng sản phẩm và dịch vụ ngày càng tăng (chẳng hạn như dịch vụ ngân hàng và tiện ích, dịch vụ du lịch và giáo dục) sẽ được kết hợp với nhau (KPMG, 2017). Bằng cách này, khách hàng sẽ nhận được sự kết hợp tối ưu giữa trải nghiệm, giá trị và sự tiện lợi. Một yếu tố quan trọng và được nghiên cứu kỹ lưỡng về sự thỏa mãn các kênh bán lẻ đa nền tảng của người tiêu dùng là trạng thái tâm lý của dòng chảy, một thuật ngữ do Csikszentmihalyi (1975) đặt ra để chỉ một trải nghiệm tối ưu. Mặc dù dòng chảy từ lâu đã được công nhận là một khái niệm lý thuyết có giá trị trong hành vi của người tiêu dùng trực tuyến, nhưng định nghĩa, hệ quả và đo lường kích thước dòng chảy đã cho thấy những kết luận không nhất quán (Choi và cộng sự, 2007). Điều này đã khiến các nhà nghiên cứu đặt câu hỏi về “các đặc tính tâm lý” của cấu trúc dòng chảy (Kaur và cộng sự, 2016).

Mặc khác, sự bùng phát COVID-19 đã thúc đẩy một sự thay đổi căn bản trên diện rộng đối với các kênh thương mại điện tử cũng như thói quen của người tiêu dùng, họ tập trung nhiều hơn vào sức khỏe, việc ăn uống ở ngoài phần lớn đã được thay thế bằng các món ăn mang đi và ăn uống tại nhà. Như vậy, đại dịch đã vô tình khuyến khích hành vi mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng của người tiêu dùng. Do đó, các nhà bán lẻ tại Việt Nam đã phải thay đổi tư duy đối với cách phục vụ các nhu cầu cơ bản của con người, thông qua mô hình kinh doanh dựa trên nền tảng để giảm thiểu các tương tác vật lý và tối đa hóa các tương tác kỹ thuật số nhằm đảm bảo an toàn trước diễn biến phức tạp của dịch bệnh như hiện nay (Deloitte, 2020).

2. Cơ sở lý thuyết

2.1. Trải nghiệm dòng chảy

Thuật ngữ *dòng chảy* lần đầu tiên được định nghĩa bởi Csikszentmihalyi (1975) để chỉ một “cảm giác tổng thể mà con người cảm thấy khi họ hành động với sự tham gia hoàn toàn”. Để làm rõ khái niệm về trải nghiệm dòng chảy trong việc định hình trải nghiệm tối ưu trực tuyến hấp dẫn, Hoffman và Novak (1996) đã tập trung vào bản chất của trải nghiệm người tiêu dùng với môi trường trực tuyến và đề xuất một mô hình khái niệm tích hợp để dự đoán trải nghiệm dòng chảy trong bối cảnh điều hướng trang web. Họ chỉ ra rằng một khi người tiêu dùng trực tuyến bước vào trạng thái dòng chảy thì sự phản hồi ngay lập tức là trải nghiệm chủ quan tích cực, chẳng hạn như cảm giác hạnh phúc, vui tươi và thích thú, thúc đẩy mong muốn khám phá.

Hầu hết các nhà nghiên cứu thường không để lại định nghĩa trọng tâm của dòng chảy, mà là một loạt các cấu trúc có thể được trải nghiệm khi một người trải qua dòng chảy. Dựa trên ý tưởng của Csikszentmihalyi (1988) cùng với sự ủng hộ của Mannell, Zuzanek, và Larson (1988); Jackson và Eklund (2002), bảo vệ quan điểm rằng trải nghiệm tối ưu được xác định và đo lường theo chín chiều khác nhau: Cân bằng khả năng và thách thức, Sự hợp nhất ý thức và hành động, Tự đánh mất ý thức, Hoàn toàn tập trung, Cảm giác kiểm soát, Sự biến dạng thời gian, Mục tiêu rõ ràng, Phản hồi và Trải nghiệm tự động. Ngoài ra, Hoffman và Novak (1996) định nghĩa “dòng chảy trực tuyến là trạng thái xảy ra trong quá trình điều hướng mạng, (1) được đặc trưng bởi một chuỗi

phản hồi liên mạch được hỗ trợ bởi sự tương tác của máy móc, (2) về bản chất là rất thú vị, (3) đi kèm với sự mất ý thức và (4) tự củng cố”. Nói cách khác, người tiêu dùng điều hướng Internet một cách vô thức từ thời điểm này sang thời điểm khác như thể thời gian đang trôi (Dailey, 2004). Trong nghiên cứu của Huang (2006) lập luận rằng trạng thái dòng chảy có thể được đặc trưng bởi sự đắm chìm hoàn toàn của người tiêu dùng vào hoạt động mua hàng trực tuyến. Điều này xảy ra khi sự chú ý của người tiêu dùng chỉ tập trung vào tương tác với trang web và sự tò mò của họ được kích thích. Ngoài ra, Congwen và ctg (2010) báo cáo rằng nhận thức về sự đổi mới mà các cá nhân liên kết với một trang web cụ thể đã làm tăng lưu lượng người tiêu dùng khi họ tương tác trực tuyến.

2.2. Bán lẻ đa nền tảng

Đa nền tảng (omni-platform) đề cập đến việc kết hợp các kênh truyền thông và truyền thông xã hội cùng với việc cung cấp sản phẩm và các đề xuất sản dịch vụ phụ trợ như giải pháp giao hàng và hậu cần, sản xuất nội dung và thanh toán cơ chế để tạo ra trải nghiệm liên mạch cho khách hàng theo những cách thuận tiện nhất. Theo đó, các nhà bán lẻ có thể nhắm mục tiêu đến người tiêu dùng bằng nhiều đề xuất bằng cách giữ chân họ trong hệ sinh thái và đồng thời tối đa hóa giá trị lâu dài của khách hàng bằng cách sử dụng loại phương pháp tiếp cận toàn diện này. Ngoài ra, nó cũng giúp các nhà bán lẻ tạo ra và duy trì lợi thế cạnh tranh thâm lậu trong các hoạt động cốt lõi của họ thông qua quyền truy cập vào lượng dữ liệu khổng lồ, cũng như cung cấp cho họ khả năng tiếp cận thị trường và khách hàng mới. Khi bán lẻ đa nền tảng phát triển, ngày càng nhiều nền tảng sẽ được gộp lại với nhau và điều này dẫn đến sự kết hợp cuối cùng giữa trải nghiệm, giá trị và sự tiện lợi mà khách hàng nhận được (KPMG, 2017).

Trong vài năm qua đã chứng kiến sự xuất hiện của vô số nền tảng khác nhau, mỗi nền tảng đều tìm cách tạo ra giá trị bằng cách cho phép mạng lưới các nhà cung cấp và người tiêu dùng (cá nhân và doanh nghiệp) trước tiên là tương tác và sau đó là có khả năng giao dịch. Trong khi các nền tảng đang ngày càng hướng tới mục tiêu hợp tác và hội tụ, ngày nay có ít nhất bốn loại nền tảng riêng biệt đang hoạt động (KPMG, 2017), bao gồm: nền tảng thị trường sản phẩm, nền tảng thị trường sản phẩm, nền tảng thị trường dịch vụ và nền tảng thanh toán.

2.3. Mô hình SOR

Mô hình SOR (Stimulus-Organism-Response Model) cho rằng các tính năng thương mại điện tử ảnh hưởng đến sự hài lòng của khách hàng thông qua việc tạo ra trải nghiệm tối ưu, dựa trên mô hình kích thích – chủ thể – phản hồi. Mô hình được phát triển để phân tích tác động của môi trường vật chất lên hành vi của con người, các kích thích (S) (tức là các đặc điểm của môi trường) dẫn đến những thay đổi trong trạng thái cảm xúc bên trong của cá nhân (O), từ đó ảnh hưởng đến phản ứng hành vi (R) (Mehrabian và Russell, 1974). Mô hình đã được áp dụng đặc biệt để giải thích những ảnh hưởng của môi trường bán lẻ đối với hành vi của người tiêu dùng như Eroglu et al. (2001) đã sửa đổi mô hình S-O-R của Mehrabian và Russell's (1974) và đề xuất nền tảng khái niệm cho mô hình S-O-R cho mua sắm trực tuyến. Trong mô hình này, kích thích được định nghĩa là “tổng tất cả các tín hiệu có thể nhìn thấy và nghe được đối với người mua sắm trực tuyến” (Eroglu và cộng sự, 2001).

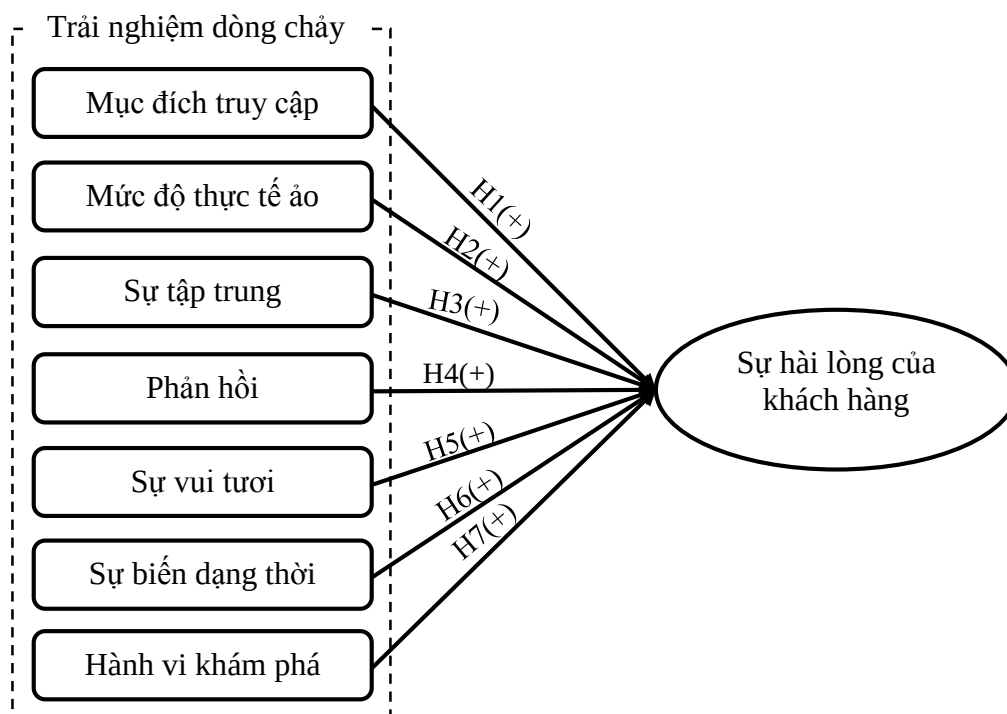
2.4. Các nghiên cứu trước đây

Nhóm tác giả cũng đã nghiên cứu và kế thừa các nghiên cứu liên quan đến sự hài lòng của khách hàng đối với trải nghiệm dòng chảy như nghiên cứu “*Tiền đề và hậu quả*

của trạng thái dòng chảy trong thương mại điện tử” của Lee và cộng sự (2019); Huang và Liao (2017) với đề tài “Tạo trải nghiệm mua sắm điện tử đa giác quan thông qua công nghệ tương tác thực tế tăng cường” và nghiên cứu “Khám phá trải nghiệm dòng chảy tối ưu của người dùng Web” của Chen và cộng sự (2014).

2.5. Mô hình nghiên cứu đề xuất

Qua cơ sở lý thuyết đã nêu, các kết quả nghiên cứu trước và kết quả nghiên cứu định tính của nhóm nghiên cứu, mô hình nghiên cứu được nhóm đề xuất như sau:



Hình 1: Mô hình đề xuất Ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam

3. Phương pháp nghiên cứu

Bài nghiên cứu này được thực hiện thông qua hai phương pháp nghiên cứu: phương pháp nghiên cứu định tính và phương pháp nghiên cứu định lượng.

Phương pháp nghiên cứu định tính được thực hiện bằng việc phỏng vấn trực tiếp các chuyên gia về bán lẻ đa nền tảng và thảo luận nhóm người tiêu dùng đang sinh sống tại Việt Nam. Nghiên cứu này dùng để khám phá, điều chỉnh và bổ sung cho nghiên cứu lý thuyết cũng như các biến quan sát dùng để đo lường các thành phần của nó. Thông qua kết quả nghiên cứu định tính này, các thang đo được đưa và bảng câu hỏi dùng để nghiên cứu định lượng.

Phương pháp nghiên cứu định lượng được thực hiện thông qua việc khảo sát các khách hàng tại Việt Nam. Nghiên cứu này nhằm kiểm tra thang đo và mô hình nghiên cứu. Nhóm tác giả lựa chọn thang đo Likert 5 mức độ, với (1) Hoàn toàn không đồng ý, (2) Không đồng ý, (3) Bình thường, (4) Đồng ý, (5) Hoàn toàn đồng ý. Mỗi câu là một phát biểu về một tiêu chí nào đó trong một khái niệm của mô hình. Bảng câu hỏi khảo sát chính thức bao gồm 34 câu hỏi tương ứng 34 biến quan sát thuộc 08 thang đo trong mô hình nghiên cứu. Bên cạnh đó, 05 câu hỏi về thông tin cá nhân cũng được đưa vào

bảng câu hỏi. Các thang đo được kiểm định bằng phương pháp hệ số Cronbach’s Alpha, phân tích các yếu tố khám phá và mô hình hồi quy tuyến tính đa biến.

Mẫu trong nghiên cứu được chọn theo phương pháp thuận tiện. Đối tượng khảo sát là những khách hàng đã từng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng tại Việt Nam, họ là những người đã và đang sử dụng các kênh bán lẻ đa nền tảng tại Việt Nam. Sự trải nghiệm của chính khách hàng trên các kênh bán lẻ đa nền tảng ảnh hưởng trực tiếp đến sự hài lòng.

4. Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu định lượng chính thức thực hiện khảo sát 1400 khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam. Kết quả thu về được 1146 phiếu hợp lệ. Cơ cấu mẫu theo các tiêu chí phân loại như trong Bảng 1.

Bảng 1

Cơ cấu mẫu nghiên cứu chính thức

STT	Thông tin mẫu	Số lượng (người)	Tỷ lệ (%)
1	Giới tính		
	- Nam	571	49.83
	- Nữ	575	50.17
2	Độ tuổi		
	- Từ 16 đến dưới 18 tuổi	186	16.23
	- Từ 18 đến dưới 25 tuổi	555	48.43
	- Từ 25 đến dưới 35 tuổi	323	28.18
	- Từ 35 tuổi trở lên	82	7.16
3	Nơi ở		
	- Hà Nội	384	33.51
	- Đà Nẵng	366	31.94
	- TP. Hồ Chí Minh	396	34.55
4	Thu nhập		
	- Dưới 5 triệu	272	23.73
	- Từ 5 đến dưới 10 triệu	402	35.08
	- Từ 10 đến dưới 15 triệu	373	32.55
	- Từ 15 triệu trở lên	99	8.64
5	Nền tảng		
	- Tiki.vn	294	25.65
	- Lazada.vn	276	24.08
	- Shopee	301	26.27
	- Sendo.vn	275	24.00
	Tổng cộng	1146	100

Kết quả kiểm định thang đo bằng Cronbach’s Alpha cho thấy, không có biến quan sát bị loại và cả 06 thang đo đều đạt độ tin cậy. Sau khi phân tích nhân tố khám phá EFA thì thang đo Mục đích truy cập loại một biến quan sát (MD1), thang đo Sự tập trung loại một biến quan sát (TT6) và thang đo Mức độ thực tế ảo loại một biến quan sát (TTA5). Như vậy các giả thuyết H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7 đều được ủng hộ bởi bộ dữ liệu nghiên cứu và xây dựng được mô hình hồi quy tuyến tính đa biến như sau:

Sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam = 0.331*Sự tập trung + 0.215*Sự phản hồi + 0.160*Mục đích

truy cập + 0.136*Mức độ thực tế ảo + 0.130*Sự biến dạng thời gian + 0.090*Sự vui tươi + 0.087*Hành vi khám phá

Bảng 2 đã cho thấy rằng, trong 07 nhân tố tác động đến Sự hài lòng của khách hàng thì Sự tập trung là nhân tố có sự tác động mạnh mẽ nhất, tiếp theo sau đó lần lượt là Sự phản hồi, Mục đích truy cập, Mức độ thực tế ảo, Sự biến dạng thời gian, Sự vui tươi và Hành vi khám phá.

Bảng 2

Các thông số thống kê của bảng Coefficients

Mô hình	Hệ số chưa chuẩn hoá		Hệ số chuẩn hóa	t	Sig.	Thống kê đa cộng tuyến	
	B	Sai số chuẩn	Beta			Hệ số Tolerance	Hệ số phóng đại phương sai
Hằng số	0.459	0.071		6.494	0.000		
MD	0.103	0.014	0.160	7.410	0.000	0.716	1.396
TTA	0.099	0.016	0.136	6.321	0.020	0.723	1.383
TT	0.289	0.020	0.331	14.645	0.000	0.653	1.531
PH	0.167	0.017	0.215	9.944	0.000	0.714	1.400
VT	0.049	0.011	0.090	4.467	0.000	0.819	1.222
BDTG	0.097	0.016	0.130	5.936	0.000	0.700	1.428
HVKP	0.058	0.015	0.087	4.005	0.000	0.709	1.411

Kết quả Bảng 3 cho thấy giá trị hệ số tương quan là $0.788 > 0.5$. Đây là mô hình thích hợp để sử dụng đánh giá mối quan hệ giữa biến phụ thuộc sự hài lòng của khách hàng và các biến độc lập. Ngoài ra, giá trị hệ số R^2 hiệu chỉnh là 0.618 có nghĩa là mô hình hồi quy tuyến tính đã xây dựng phù hợp với mức dữ liệu 61.8%. Nói cách khác, 61.8% sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng tại Việt Nam là do mô hình hồi quy giải thích. Các phần còn lại là do sai số và các nhân tố khác.

Bảng 3

Thông số mô hình hồi quy

Mô hình	Hệ số R	Hệ số R^2	Hệ số R^2 – hiệu chỉnh	Sai số chuẩn của ước lượng	Hệ số Durbin – Watson
1	0.788 ^a	.621	.618	.31506438	1.714

Theo nghiên cứu của Lee và cộng sự (2019), thang đo Sự tập trung không có tác động đến sự hài lòng của khách hàng, tuy nhiên nhóm nghiên cứu đã kế thừa, hoàn thiện và thu được kết quả cho thấy nhân tố Sự tập trung có tác động mạnh mẽ nhất đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Lee và cộng sự (2019) cũng đã kết luận Mức độ thực tế ảo tác động ngược chiều đến sự hài lòng. Tuy nhiên, kết quả của nhóm nghiên cứu cho thấy nhân tố này có ảnh hưởng tỷ lệ thuận với sự hài lòng của khách hàng, điều này hoàn toàn phù hợp với lý thuyết mà Csikszentmihalyi (1988) đã đưa ra trước đó. Bên cạnh đó, nhóm nghiên cứu cũng nhận thấy không có sự khác biệt về sự hài lòng giữa các nhóm khách hàng khác nhau về giới tính, nơi ở và nền tảng đã từng mua sắm.

5. Kết luận và hàm ý

5.1. Kết luận

Nghiên cứu về sự ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam được thực hiện nhằm tìm kiếm và xây dựng mô hình các nhân tố của trải nghiệm dòng chảy quyết định sự hài lòng của khách hàng. Nghiên cứu sử dụng phương pháp Nghiên cứu định tính kết hợp với Nghiên cứu định lượng. Nghiên cứu tính toán được thực hiện ở giai đoạn đầu của nghiên cứu quy tắc, thông tin phỏng vấn tay đôi với 07 chuyên gia là các nhà nghiên cứu có trình độ, am hiểu về trải nghiệm dòng chảy và bán lẻ đa nền tảng. Qua đó, các chuyên gia đã đồng ý với mô hình mà nhóm nghiên cứu đề xuất, bổ sung các biến quan sát và kèm theo những góp ý cho các câu hỏi trong khảo sát bảng được xác định nghĩa và dễ hiểu hơn. Kết quả nghiên cứu bộ định dạng cho thấy, không có bất kỳ loại quan sát biến nào. Nghiên cứu chính thức định lượng được thực hiện qua khảo sát 1140 khách hàng từng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng (thu về hợp lệ phiếu 1136). Khi xem xét mức độ tác động của từng yếu tố, trong tiền tố này, cả 07 yếu tố đều có giá trị và ảnh hưởng tích cực đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam lần lượt theo thứ tự là: (i) Sự tập trung, (ii) Hành vi khám phá, (iii) Sự vui tươi, (iv) Sự phản hồi, (v) Mục đích truy cập, (vi) Mức độ thực tế ảo, (vii) Sự biến dạng thời gian.

5.2. Hàm ý

5.2.1. Hàm ý lý thuyết

Việc nghiên cứu ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đối với sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam cũng góp phần cung cấp kiến thức khoa học vào lĩnh vực bán lẻ nói chung và thương mại điện tử nói riêng. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy cả 07 nhân tố đều có ảnh hưởng tỷ lệ thuận tới sự hài lòng của khách hàng. Bên cạnh đó, nghiên cứu đã khẳng định tầm quan trọng của hai nhân tố Sự tập trung và Hành vi khám phá đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng.

5.2.2. Hàm ý đối với Chính phủ và các Bộ ban ngành liên quan

Bán lẻ đa nền tảng là một lĩnh vực rất đặc thù, đó là sự kết hợp giữa công nghệ và thị trường, giữa yếu tố thực và yếu tố ảo, giữa thực thể tồn tại với thực thể trong không gian số. Với bản chất của bán lẻ đa nền tảng là hoạt động thương mại áp dụng các tiến bộ trong công nghệ thông tin và Internet, hoạt động bán lẻ đa nền tảng cũng là lĩnh vực chịu nhiều tác động và thay đổi nhanh chóng. Bên cạnh cần có những quy định mới về chủ thể và cơ chế quản lý hoạt động bán lẻ đa nền tảng thì quy định về hoạt động bán lẻ đa nền tảng có yếu tố nước ngoài cũng được đề ra để giải quyết những vướng mắc, bất cập; cụ thể: Bổ sung quy định chủ thể của hoạt động bán lẻ đa nền tảng, thu gọn đối tượng ứng dụng bán lẻ đa nền tảng phải thực hiện thủ tục hành chính; Công khai thông tin hàng hóa, người mua trên các nền tảng bán lẻ, minh bạch hóa thông tin cho người tiêu dùng, phòng chống gian lận thương mại; Quy định rõ hoạt động bán lẻ đa nền tảng trên mạng xã hội, mạng xã hội được tổ chức hoạt động tương tự như một hình thức bán lẻ đa nền tảng truyền thống; Sửa đổi quy định về cách thức hiện diện của thương nhân, tổ chức nước ngoài hoạt động bán lẻ đa nền tảng trên lãnh thổ Việt Nam.

5.2.3. Hàm ý đối với doanh nghiệp

Các doanh nghiệp nên tập trung vào việc đảm bảo việc mua sắm của khách hàng không bị ngắt đoạn thông qua việc cải thiện sự chuyển đổi giữa các nền tảng diễn ra một

cách trơn tru. Ngoài ra, hiện nay khách hàng đang cảm thấy e ngại bởi sự lây lan của dịch bệnh COVID-19, vì vậy phương thức thanh toán không tiếp xúc hoặc thanh toán qua ví điện tử là giải pháp tối ưu cho vấn đề này. Ơn, từ đó nâng cao sự hài lòng của họ đối với nền tảng. Ngoài ra, ngày nay sự phát triển mạnh mẽ của các nền tảng xã hội cũng là cơ hội cho các doanh nghiệp thực hiện quảng bá thương hiệu, tăng tính cạnh tranh. Bên cạnh đó, việc lập trình các trò chơi có sự tương tác giữa các khách hàng trên nền tảng vừa đem lại các lợi ích cho họ như hoàn tiền ảo hoặc nhận mã giảm giá, cũng vừa tăng hứng thú cho họ khi tham gia mua sắm.

Phản hồi của khách hàng không chỉ tạo ra bằng chứng, uy tín cho nền tảng của doanh nghiệp mà còn có nhiều lợi ích khác. Doanh nghiệp phải thấu hiểu và đáp ứng kịp thời nhu cầu của khách hàng bằng cách tăng sự tác động đến mục đích mua hàng của họ thông qua những công cụ chọn lọc sản phẩm, khu vực địa lý, giá cả trên các website hay nền tảng để phục vụ đúng mục đích của khách hàng. Bên cạnh đó, doanh nghiệp có thể dành thời gian nghiên cứu những thói quen chi tiêu thông qua những phần mềm như iPOS CRM, Marketing Automation,... Đó là những phần mềm quản trị quan hệ khách hàng, một công cụ được thiết kế để hỗ trợ doanh nghiệp trong việc tối ưu quy trình chăm sóc khách hàng, gia tăng trải nghiệm và xây dựng lòng trung thành của khách hàng với doanh nghiệp.

Mua sắm là nhu cầu hàng đầu của con người, doanh nghiệp nên tìm cách tăng tính hiện thực trong môi trường đa nền tảng bằng những công nghệ, phương pháp dùng mô phỏng sản phẩm để khách hàng có thể tương tác qua lại với sản phẩm. Đặc biệt, có thể nói đến là công nghệ AR (thực tế ảo tăng cường) giúp tái hiện các đồ vật 3D ngay trong không gian thật mà khách hàng đang ở bằng cách tổng hợp các dữ liệu, âm thanh hình ảnh đã được mã hóa bằng phần mềm và được hiển thị trên các màn hình các thiết bị điện tử chạy trên hệ điều hành Android hay iOS. Nhờ công nghệ này mà các chiến dịch truyền thông quảng cáo cũng trở nên sáng tạo hơn thay vì chỉ sử dụng những phương pháp hình ảnh video thông thường. Ngoài ra, doanh nghiệp còn có thể cộng tác với các Influencers hay KOLs nhằm mang lại sự tương tác cao, nội dung mang tính hấp dẫn, vui tươi. Cùng với đó tạo uy tín và sự tin cậy của doanh nghiệp đến khách hàng. Hay doanh nghiệp cũng có thể kết hợp cùng với các reviewer (người đánh giá) để giới thiệu với khách hàng về sản phẩm, dịch vụ thông qua những nội dung không gây nhàm chán mà mang tính giải trí cao đến khách hàng.

Tài liệu tham khảo

- Aubrey, C. and Judge, D. (2012). Re-imagine retail: Why store innovation is key to a brand's growth in the 'new normal', digitally-connected and transparent world. *Journal of Brand*, vol. 1, no. 1, January, pp. 31-39.
- Ashman, R. and Vazquez, D. (2012). Simulating attachment to pure-play fashion retailers. *International Journal of Retail and Distribution Management*, vol. 40, no. 12, pp. 975-997.
- Ashworth, C.J., Schmidt, R.A., Pioch, E.A. and Hallsworth, A. (2006). An approach to sustainable 'fashion' e-retail: A five-stage evolutionary strategy for 'Clicks and Mortar' and 'Pure-Play' enterprises. *Journal of Retailing and Consumer Services*, vol. 13, no. 4, pp. 289-299.
- Bakker, Demerouti, Euwema (2005). Job Resources Buffer the Impact of Job Demands on Burnout. *Journal of Occupational Health Psychology*.
- Bernstein, F., Song, J. and Zheng, X. (2008). "Bricks-and-mortar" vs. "clicks-and-mortar": An equilibrium analysis. *European Journal of Operational Research*, vol. 187, pp. 671-690.
- Bhalla, R. (2014). The omni-channel customer experience: Driving engagement through digitisation. *Journal of Digital and Social Media Marketing*, vol. 1, no. 4, pp. 365-372.

- Bộ Công Thương (2020). Sách trắng Thương mại điện tử Việt Nam 2020.
- Brynjolfsson, E., Hu, J.Y. and Rahman, M.S. (2013). Competing in the age of omnichannel retailing. MIT Sloan Management Review, vol. 54, no. 4.
- Cennamo & Santaló (2015). How to avoid platform traps. https://www.researchgate.net/publication/285611237_How_to_avoid_platform_traps.
- Chaffey, D. (2009). E-Business and E-Commerce Management: Strategy, Implementation and Practice. Harlow : Prentice Hall.
- Chen, Wigand and Nilan (2014). Exploring Web users' optimal flow experiences. Information Technology & People.
- Choi, D.H., Kim, J. and Kim, S.H. (2007). ERP training with a web-based electronic learning system: the flow theory perspective. International Journal of Human-Computer Studies, Vol. 65 No. 3, pp. 223-243.
- Clarke, S. G., & Haworth, J. T. (1994). "Flow" experience in the daily lives of sixth-form college students. British Journal of Psychology, 85(4), 511–523. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1994.tb02538>.
- Csikszentmihalyi, M. (1975). Beyond boredom and anxiety. San Francisco: Jossey Bass.
- Csikszentmihalyi, (1997). Finding Flow: The Psychology of Engagement with Everyday Life.
- Csikszentmihalyi, M. (1988). The Flow Experience and its Significance for Human Psychology.
- Csikszentmihalyi, M.; Csikszentmihalyi, I. S. (1988). Optimal Experience: Psychological Studies of Flow in Consciousness, Cambridge: Cambridge University Press, 1988.
- Csikszentmihalyi, M. (1990) Flow: The Psychology of Optimal Experience, New York: Harpers Perennial.
- Dabholkar, P.A. and Bagozzi, R.P. (2002). An Attitudinal Model of Technology-Based Self-Service: Moderating Effects of Consumer Traits and Situational Factors. Journal of the Academy of Marketing Science, vol. 30, no. 3, pp. 184-201.
- Dailey (2004). Socioeconomic Representation in Special Education. Education and Human Development Master's Theses. 372.
- Deloitte (2020). Retail in Vietnam: An accelerated shift towards omnichannel retailing.
- Digital Commerce 360 (2021). US ecommerce grows 44.0% in 2020. <https://www.digitalcommerce360.com/article/us-ecommerce-sales/>.
- Drapers (2014). Internet Retailing 2014: The journey towards onmichannel is only just beginning. <http://www.drapersonline.com/news/internet-retailing-2014-the-journey-towards-onmichannel-is-only-just-beginning/5065163.article#.VPtExofw-QY>.
- Ellis, Voelkl and Morris (1994). Measurement and Analysis Issues with Explanation of Variance in Daily Experience Using the Flow Model. Journal of Leisure Research.
- Gawer (2014). Industry Platforms and Ecosystem Innovation. <https://doi.org/10.1111/jpim.12105>.
- Ghani and Deshpande (1994). Task Characteristics and the Experience of Optimal Flow in Human-Computer Interaction. The Journal of Psychology Interdisciplinary and Applied.
- Goersch, D. (2002). Multi-Channel Integration and its Implications for retail websites. Proceedings of the 10th European Conference on Information Systems , vol. 6, no. 8, June, pp. 748-758.
- Gulati, R. and Garino, J. (2000). Get the Right Mix of Bricks and Clicks. Harvard Business Review , vol. 78, no. 3, pp. 107-111.
- Hagiu & Wright (2015). Multi-Sided Platforms. International Journal of Industrial Organization, Vol. 43, 2015.
- Hart, C., Doherty, N. and Ellis-Chadwick, F. (2000) 'Retailer adoption of the Internet – Implications for retail marketing', European Journal of Marketing, vol. 34, no. 8, pp. 954-974.
- Hoffman, D.L. and Novak, T.P. (1996). Marketing in Hypermedia Computer-Mediated Environments: Conceptual Foundations. Journal of Marketing, vol. 60, no.3, pp. 50-68.
- Huang and Liao (2017). Creating e-shopping multisensory flow experience through augmented-reality interactive technology. Internet Research.
- Jackson, S. A., & Eklund, R. C. (2002). Assessing flow in physical activity: The Flow State Scale-2 and Dispositional Flow Scale-2. Journal of Sport & Exercise Psychology, 24(2), 133–150.
- Kaur, P., Dhir, A., Chen, S. and Rajala, R. (2016). Flow in context: development and validation of the flow experience instrument for social networking. Computers in Human Behavior, Vol. 59, pp. 358-367.
- Kotler, P. and Keller, K.L. (2012) Marketing Management. 14th Edition, Pearson Education.
- KPMG (2017). Next generation retail: The rise of the omni-platform.
- Laroche, M., Yang, Z., McDougall, G.H.G. and Bergeron, J. (2005). Internet versus bricks-and- mortar retailers: An investigation into intangibility and its consequences. Journal of Retailing , vol. 4, pp. 251-267.

- Levy, M. and Weitz, B.A. (2011) Retailing Management, New York: McGraw Hill Higher Education.
- Lu, H. and Wang, S. (2008). The role of Internet addiction in online game loyalty: an exploratory study. *Internet Research*, Vol. 18 No. 5.
- Lynch (2018). Examining the Stages of Decision-Making in the Omnichannel Shopping Journey for Young High Involvement Female Fashion Consumers.
- Mannell, R. C., Zuzanek, J., & Larson, R. (1988). Leisure states and "flow" experiences: Testing perceived freedom and intrinsic motivation hypotheses. *Journal of Leisure Research*, 20(4), 289–304.
- Mastercard study (2020). Digital habits on the rise in Southeast Asia as new normal approaches. <https://www.vir.com.vn/mastercard-study-digital-habits-on-the-rise-in-southeast-asia-as-new-normal-approaches-77302.html>.
- McCormick, H., Cartwright, J., Perry, P., Barnes, L., Lynch, S., & Ball, G. (2014). Fashion Retailing - Past, Present and Future. *Textile Progress*, 46(3), 227-321.
- McGoldrick, P.J., 2002. Retail marketing. McGraw-Hill: Maidenhead.
- Mehrabian, A. and Russell, J. A. 1974. An Approach to Environmental Psychology. Cambridge, MA., MIT.
- Mintel (2014). Top of the Online Shops: Online Fashion Clicks with 70% of Brits. <http://www.mintel.com/press-centre/retail-press-centre/top-of-the-online-shops-online-fashion-clicks-with-70-of-brit>.
- Mintel (2015). The Connected Consumer. <http://academic.mintel.com/display/715832/>.
- Nicholson, M., Clarke, I. and Blakemore, M. (2002). One brand, three ways to shop: situational variables and multichannel consumer behaviour. *The International Review of Retail, Distribution and Consumer Research* , vol. 12, no. 2, pp. 131-148.
- Oliver R. L, 1977. Effect of Expectation and Disconfirmation on Postexposure Product Evaluations - an Alternative Interpretation. *Journal of Applied Psychology*, 62(4), p. 480.
- Oliver R. L, 1980. A Cognitive Model of the Antecedents and Consequences of Satisfaction Decisions. *JMR, Journal of Marketing Research*, 17(4), p. 460.
- Oxford Dictionaries (2020) <http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/omni->.
- Perry , J.T. and Schneider, G.P. (2000). New Perspectives on E-commerce: Introductory. Cambridge: Course Technology Inc.
- Piotrowicz, W. and Cuthbertson, R. (2014). Introduction to the Special Issue Information Technology in Retail: Toward Omnichannel Retailing. *International Journal of Electronic Commerce* , vol. 18, no. 4, pp. 5-16.
- Poloian, L.G. (2009) Multichannel Retailing , New York: Fairchild.
- Rigby, D. (2011). The future of shopping. *Harvard Business Review*, vol. 89, no. 12, pp. 65-76.
- Schramm-Klein, H., Wagner, G., Steinmann, S. and Morschett, D. (2011) 'Cross-channel integration - is it valued by customers?', *The International Review of Retail, Distribution and Consumer Research*, vol. 21, no. 5, pp. 501-511.
- Skadberg, Y.X. and Kimmel, J.R. (2004). Visitor's Flow Experience While Browsing a Web Site Its Measurement, Contributing Factors and Consequences. *Computers in Human Behavior*, 20, 403-422.
- Statista (2020). eCommerce. <https://www.statista.com/outlook/dmo/ecommerce/vietnam>.
- Stone, M., Hobbs, M. and Khaleeli, M. (2002) 'Multichannel customer management: the benefits and challenges', *Journal of Database Management*, vol. 10, no. 1, pp. 39-52.
- Verhoef, Kannan and Inman (2015). From Multi-Channel Retailing to Omni-Channel Retailing. *Journal of Retailing*.
- Webster, J., Trevino, L. K., & Ryan, L. (1993). The dimensionality and correlates of flow in human-computer interactions. *Computers in Human Behavior*, 9(4), 411–426. [https://doi.org/10.1016/0747-5632\(93\)90032-N](https://doi.org/10.1016/0747-5632(93)90032-N).
- Wolny, J. and Charoensuksai, N. (2014). Mapping customer journeys in multi-channel decision- making. *Journal of Direct, Data and Digital Marketing Practice* , vol. 15, no. 4, pp. 317-1146.
- Yun Jung Lee, Sejin Ha and Zachary Johnson (2019). Antecedents and consequences of flow state in e-commerce. *Journal of Consumer Marketing*.
- Zhao, B., Sun, J., Zhang, X., Mo, H., Niu, Y., Li, Q., Wang, L., Zhong, Y. (2019). Long-term memory is formed immediately without the need for protein synthesis-dependent consolidation in *Drosophila*.

Antivirals in COVID-19 treatment guidelines: review and update

Chau Ngoc Trong Nghia^{1,*}, Dang Thanh Nghia¹, Dinh Cong Dinh¹

¹School of Medicine, Vietnam National University - Ho Chi Minh City

*Corresponding author: cntnghia.d2017@medvnu.edu.vn

ARTICLE INFO	ABSTRACT
DOI:	The new coronavirus infectious disease (COVID-19) has transformed into a pandemic and posed significant public health and economic burden to all nations. Despite much knowledge has been known about the virus biology and pathogenesis, there is no specific medication for SARS-CoV-2. Antivirals target the viral structure and its mechanism of host entry as well as RNA replication within the host cells. However, WHO, FDA, EMA, or national guidelines are not unanimous in which antiviral should be used for COVID-19 management. In this work, we provided a review on some of the current antivirals recommended in other countries and international guidelines as well as those currently under clinical trial to suggest future strategies for anti-SARS-CoV-2 agents to treat COVID-19 patients in Vietnam.
Received:	
Revised:	
Accepted:	
Keywords:	
COVID-19, antiviral drugs, monoclonal antibody, guideline, anti-SARS-CoV-2.	

1. Introduction

The coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19) is elicited by the new corona virus SARS-CoV-2 (Zhu et al., 2020). Since its first emergence around the end of 2019, the disease has become global-spread and presented an unprecedented challenge to the national healthcare system. Vietnam is going through the fourth wave of the pandemic and experiencing constantly emerging cases, over 1 million cases as of November 12, 2021 (V. M. o. Health, 2021c).

A vigorous effort has been made to elucidate the biology, the pathogenesis, and the appropriate treatments for COVID-19. SARS-CoV-2 host recognition is facilitated by the interaction between its C-terminal domain of the spike protein and the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a surface molecule abundantly expressed on respiratory epithelial cells. Viral entry into the host cells harbors the host's protease including transmembrane protease serine protease 2, cathepsin L, and furin for spike protein cleavage and membrane fusion between the virus and the host. Viral RNA synthesis starts with the genomic RNA translation using the host's ribosomes to produce polyproteins and proteases. One main proteolytic enzyme responsible for cleaving polyproteins is the 3-chymotrypsin like protease (3CLp). One of the protein products after cleavage is the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) which transcribes non-sense RNA and subgenomic RNA coding for the viral proteins (V'Kovski et al., 2021). The viral invasion provokes secretion of inflammatory cytokines and acute immune response to clear the virus. However, prolonged immune reaction, characterized by elevation of interleukin-6 (IL-6), IL-2, IL-7, IL-10, interferon-gamma (IFN- γ), macrophage inflammatory protein

alpha, and tumor necrosis factor, is pathological and responsible for the symptoms in moderate to severe COVID-19 cases (Bohn et al., 2020; Soy et al., 2020).

Despite the current extensive knowledge on the viral structure and life cycle, there is no specific therapy for COVID-19 patients. The current vaccination campaign has proven to be less effective against SARS-CoV-2 infection. The protection effect against COVID-19 infection declined for all vaccine types observed on the United States (US) veterans (Cohn et al., 2021). The overall vaccine protection declined from 87.9% to 48.1%; in particular, the decline was highest for the Janssen from 86.4% to 13.1%, PfizerBioNTech were from 86.9% to 43.3%, and Moderna were from 89.2% to 58% (Cohn et al., 2021). Therefore, it is essential to research antiviral drugs for a long-term response to the pandemic. According to the Ministry of Health (MoH) of Vietnam, for drugs that have been recommended by the World Health Organization (WHO), licensed for circulation, and licensed for emergency use in at least one country in the world, the antivirals can be indicated for treatment according to the patient's pathology (V. M. o. Health, 2021b).

This review article aims to provide the mechanism and brief summary of updated clinical trials results of current guidelines and promising antivirals. It is expected to propose future strategies for anti-SARS-CoV-2 agents to treat COVID-19 in Vietnam.

Summarize antivirals in COVID-19 treatment guidelines

The pathophysiology of SARS-CoV-2 presented two main pharmacological approaches, one of which is antiviral therapy preventing the virus-host interaction, viral RNA synthesis and spreading (Figure 1).

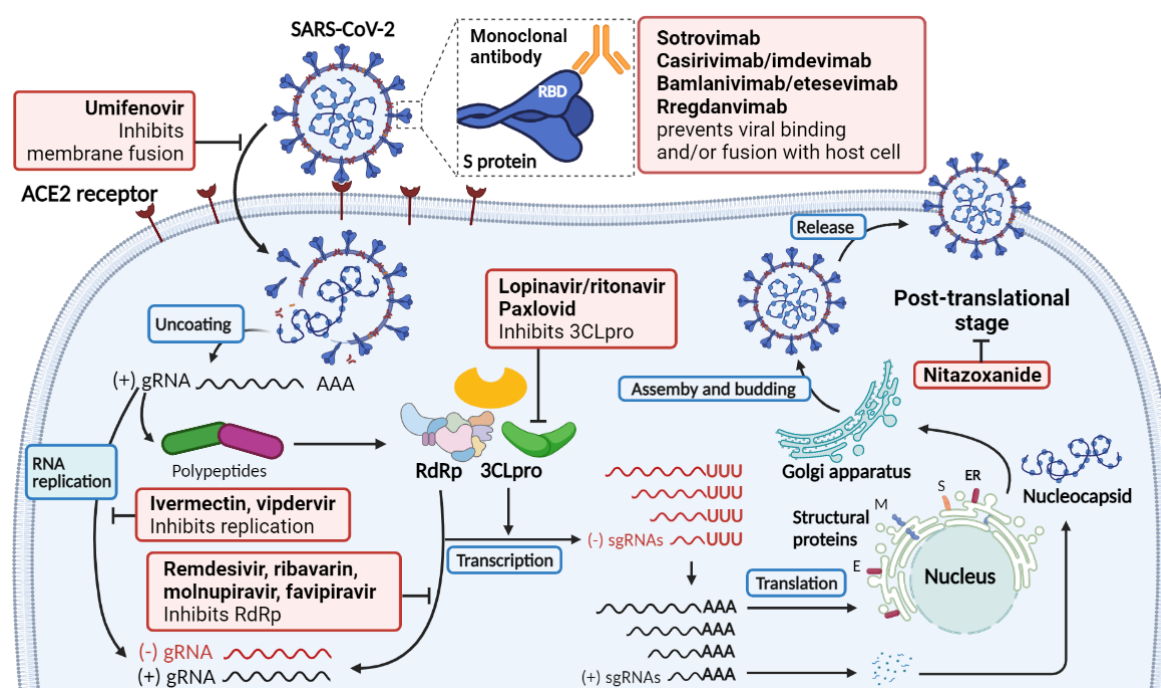


Figure 1: Pathophysiology of SARS-CoV-2 and antiviral interventions

According to the US National Institutes of Health (NIH), antivirals were mainly divided into small molecule drugs and anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies (NIH, 2021). Small molecules included in this paper are remdesivir, molnupiravir, favipiravir, ribavirin, which are nucleoside analogs targeting the viral RdRp; lopinavir/ritonavir,

which inhibited 3CLp’s proteolytic activities to form RdRp; and umifenovir, which interferes with the interaction between the viral spike protein and ACE2 as well as membrane fusion. Monoclonal antibody antivirals include casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, sotrovimab, and regdanvimab whose main function is to bind the viral spike proteins and to prevent with the host recognition mechanism (EMA, 2021b; NIH, 2021). Table 1 summarizes the number of antivirals in treatment COVID-19 of international organizations and national COVID-19 treatment guidelines.

Table 1

Antivirals in treatment COVID-19

Treatment guideline		Small molecule antiviral drugs							Monoclonal antibodies			
		Remdesivir	Lopinavir/Ritonavir	Favipiravir	Umifenovir	Ribavirin	Ivermectin	Molnupiravir	Sotrovimab	Casirivimab/imdevimab	Bamlanivimab/etesevimab	Regdanvimab
International organization guidelines	WHO	-	×				×			!		
	FDA	✓					×		!	!	!	
	EMA	✓						!	!	!	!	!
Americas	Canada	✓							✓	✓	✓ ¹	
	USA	✓	×				- ²		✓	✓	!	
Eastern Mediterranean	Egypt		✓									
	SA	✓		✓					✓	✓		
	UAE	✓		✓		✓					✓ ¹	
Europe	France	✓	✓									
	Italy	✓	×						!	!	!	
	Spain	✓	✓									
	UK	!						✓		✓		
Asia	India	✓					✓					
	Thailand		✓	✓								
	China		✓		✓	✓						
	Singapore	✓	×	×		×	×		✓	✓		
	Malaysia	✓	✓									
	Australia	!	×	×	×		×		!	!	×	
	Vietnam	✓		✓				✓	✓	✓	✓	
Africa	Nigeria	×	×	×	×							

✓recommended; ! emergency use authorization/rolling review/consider/conditional recommendation; - conditional recommendation against; × recommendation against/only in research settings; blank cell: not mentioned; ¹bamlanivimab is administered as a single; ²insufficient evidences to recommend either for or against using ivermectin; ³darunavir is administered as a single. *Source:* World Health Organization—WHO (WHO, 2021a); Food and Drug Administration—FDA (FDA, 2021a, 2021b, 2021c); European Medicines Agency—EMA (EMA, 2021b);

Canada (Canada, 2021); The United States—USA (NIH, 2021); Egypt (E. M. o. H. a. Prevention, 2021); Saudi Arabia—SA (S. M. o. Health, 2021); The United Arab Emirates—UAE (GHDx, 2021); France (HCSP, 2020); Italy (AIFA, 2021); Spain (AEMPS, 2020); The United Kingdom—UK (NICE, 2021); India (MoHFW, 2021); Thailand (DDC, 2020); China (SATCM, 2020; The First Affiliated Hospital, 2020; Wei, 2020); Singapore (NCID, 2021); Malaysia (M. M. o. Health, 2021); Australia (Taskforce, 2021); Vietnam (V. M. o. Health, 2021b); Nigeria (NCDC, 2020). Accessed on November 12, 2021.

Small molecule antiviral drugs

Remdesivir

Remdesivir is a broad-spectrum antiviral drug whose mechanism is to inhibit viral RNA synthesis (Agostini et al., 2018). The active form of remdesivir is an adenosine nucleotide analog that acts as a substrate for RdRp and is able to avoid proofreading by viral exonuclease; in doing so, the drug stop adding nucleotides to the ongoing-synthesized RNA (Saha et al., 2020). Remdesivir is the only drug approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for hospitalized COVID-19 patients who require only minimal oxygen therapy (FDA, 2021b). The Adaptive COVID-19 Treatment Trial has shown a reduction in time to recovery in the experimental group who received intravenous remdesivir at 200 mg on the first day of hospitalization, then continued at 100 mg for up to 9 days (Beigel et al., 2020). With the evidence from the SOLIDARITY trial, WHO recommends against the use of remdesivir, yet the trial is continued with the addition of 11,266 randomized patients, and the result has the potential to change practice (WHO, 2021a). On October 6, 2021, the updated COVID-19 guideline issued by MoH of Vietnam has allowed for prescription of remdesivir for hospitalized patients with respiratory distress and requirement for non-invasive ventilation, or high-risk patients (V. M. o. Health, 2021b).

Lopinavir plus Ritonavir

Lopinavir is an antiviral drug targeting 3CLp and prevents viral RNA synthesis (Nutho et al., 2020). The drug is administered in combination with ritonavir for aiding inhibition of lopinavir metabolism by CYP3A4 (Zeldin et al., 2004). Lopinavir/ritonavir are not approved by the NIH. However, because it demonstrated antiviral and mitigating effect on severe acute respiratory syndrome during previous SARS pandemic (Chu, 2004), some guidelines allow for lopinavir/ritonavir in combination with other antimalarials and antimicrobials instead of lopinavir/ritonavir monotherapy. The medication is allowed in Nigeria, SA, and the UAE for clinical trial settings or therapy in combination with hydroxychloroquine/chloroquine and azithromycin depending on the patient's severity. The results of three clinical trial, LOTUS, RECOVERY, and SOLIDARITY have illustrated the same insignificant effect of lopinavir in improving the patients' clinical outcome (Cao et al., 2020; Consortium, 2020; Horby et al., 2020). Currently, there are 12 recruiting clinical trials carried out to evaluate the benefit of lopinavir/ritonavir monotherapy as well as of combining lopinavir/ritonavir with other antivirals.

Favipiravir

Favipiravir is also a guanine analog. Its active form, phosphoribosylated favipiravir, blocks RdRp and alters viral RNA synthesis within the host cell inducing

mutation that renders a nonviable viral phenotype (Furuta et al., 2017). Currently, the drug is approved for COVID-19 antiviral therapy in Saudi Arabia, the UAE, Thailand, and Vietnam (Table 1). The UAE recommends starting treatment for patients with confirmed COVID-19, either with or without pneumonia, at 1,600 mg per os (PO) twice daily then 600 mg PO twice daily for 5 days or 7 days depending on the disease severity (U. M. o. H. a. Prevention, 2021). There are 14 registered clinical trials recruiting to evaluate the efficacy of favipiravir as a pharmacological intervention for COVID-19. In many trials, favipiravir improved the patients' clinical status and was associated with less need for supplemental oxygen therapy, yet the therapy does not significantly reduce the mortality rate in those with mild to moderate COVID-19 (Hassanipour et al., 2021). The same updated guideline in Vietnam has also permitted favipiravir for mild COVID-19 patients with initial doses of 1,600 mg twice daily and 600 mg twice daily for the next 7-14 consecutive days (V. M. o. Health, 2021b).

Umifenovir

Umifenovir blocks the trimerization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and interferes with the viral interaction with ACE2 (Vankadari, 2020). The drug also impedes membrane fusion of the viral envelop and host cells by inhibiting clathrin-mediated endocytosis (Blaising et al., 2013). Umifenovir is only recommended in China in combination with lopinavir/ritonavir (The First Affiliated Hospital, 2020). In an open-labeled, randomized control trial conducted at the Israel University of Medical Science, COVID-19 patients with pneumonia and SpO₂ < 94% were randomized into one group treated with hydroxychloroquine followed by umifenovir, and the other one treated hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir. The former combination showed a shorter hospital stay, improvement of pneumonia based on CT scan, and better laboratory results including peripheral oxygen saturation, white blood cell count, and erythrocyte sedimentation rate (Nojomi et al., 2020).

Ribavirin

Ribavirin, originally used to treat hepatitis C, is a guanidine analog that also targets RdRp and inhibits the viral RNA transcription within the host cell as well as induces mutagenesis that engenders dysfunction viral phenotype (Te, 2007). Ribavirin is recommended in a triple therapy including ribavirin, lopinavir/ritonavir, and subcutaneous IFN β -1b for COVID-19 treatment in the UAE and China (Table 1). This combination, in the UEA, is used for critically ill patients or those with severe pneumonia, with doses of lopinavir/ritonavir at 200/50 mg PO twice daily and of ribavirin at 400 mg PO twice daily for seven days (Authority, 2021). A triple combination mentioned is shown in the phase II clinical trial to alleviate symptoms and shorten the time duration to viral clearance as well as reduce hospital stay for patients with mild to moderate COVID-19 (Hung et al., 2020). The drug is contraindicated for those with kidney failure and hepatopathy as well as in pregnancy due to its teratogenic property (GHDx, 2021). Currently, there are four recruiting clinical trials studying the benefit of ribavirin on COVID-19 (NCT04494399, NCT04563208, NCT04959786, NCT04757272).

Ivermectin

Ivermectin is an FDA-approved antiparasitic drug that has been shown to halt the replication of SAR-CoV-2 *in vitro*, as indicated by a several-fold reduction in viral RNA ivermectin-treated samples (Caly et al., 2020). Host-responsive immunoregulation is

another mechanism by which ivermectin may act achieved by neutrophil activation, increased C-reactive protein, and IL-6 levels (Kaur et al., 2021). Ivermectin is not recommended by WHO for COVID-19 treatment unless in clinical trials because of low-quality data (WHO, 2021b). In a retrospective study in Bangladesh, hospitalized adult patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection were treated with a single dose of ivermectin 12 mg within 24 h of hospital admission. Ivermectin's association with faster viral clearance and better clinical outcomes was observed (Khan et al., 2020). In a prospective clinical study, ivermectin may improve the laboratory parameters' prognosis and reduce mortality even when used in patients with severe COVID-19. Therefore, ivermectin should be considered as an alternative drug in the treatment of COVID-19 disease (Okumus et al., 2021). The Indian guideline considers using ivermectin for patients with mild cases from three to five days and avoids it in pregnant and lactating women (Welfare, 2021).

Nitazoxanide

Nitazoxanide is a broad-spectrum anti-infective drug that markedly modulates the survival, growth, and proliferation of a range of extracellular and intracellular protozoa, helminths, anaerobic and microaerophilic bacteria, in addition to viruses (NCBI, 2021). The biological activity against influenza and other respiratory viruses of nitazoxanide is demonstrated by its blockage of the maturation of viral hemagglutinin at the post-translational stage. In addition, nitazoxanide enhances type 1 IFN (α , β) production produced by host fibroblasts after stimulation by the influenza virus (Rossignol, 2014). A clinical trial in Florida and New York treating 1,092 COVID-19 patients with two nitazoxanide 300 mg tablets administered orally twice daily with food for 5 days showed that nitazoxanide could reduce the rate of progression to severe disease compared with placebo. In patients with mild COVID-19, symptom relief was not different between the nitazoxanide and placebo groups after 5 days of treatment. However, early nitazoxanide therapy was safe and reduced viral load significantly (Rocco et al., 2021). In all 17 phase II and phase III clinical trials, including recruiting and activated but not recruiting, registered on the US National Library of Medicine, has 10 trials involving nitazoxanide. These trials have mostly taken place in the US and Egypt.

Molnupiravir

Molnupiravir was developed by Merck and Ridgeback Biotherapeutics in treatment for mild to moderate COVID-19 patients (Biotherapeutics, 2021). The orally administered form of molnupiravir is a nucleoside analog β -d-N4-hydroxycytidine targeting RdRp and incorporating itself into the genomic RNA transcription (Kabinger et al., 2021). In doing so, the chemical induces mutagenesis of sub-genomic RNA by adding either guanine or adenine instead of uracil or cytosine. Molnupiravir monotherapy for COVID-19 patients provided superior benefit in reducing the viral load (Fischer et al., 2021). Participants in the study experienced at least one symptom, such as fever, cough, or shortness of breath, and the effect of molnupiravir is evaluated by SAR-CoV-2 viral load and presence of adverse effects during the therapy. The experimental group was randomized to receive molnupiravir at 200 mg, 400 mg, or 800 mg twice daily for five days. The treated group had a greater proportion of patients with reduced viral isolation and a shorter time to viral clearance as compared to the placebo group. Those receiving higher doses of molnupiravir demonstrated quicker viral clearance, and the group prescribed with higher dose had fewer people remaining infectious after three days of therapy. There was no observed dose-related hematologic, renal, or hepatic toxicity.

At the beginning of September 2021, Merck and Ridgeback Biotherapeutics initiated a multicenter, randomized, double-blind, phase III clinical trial called MOVE-AHEAD (NCT04939428) to assess the prophylactic potential in participants sharing the same household with infected patients (Merck, 2021a). A concurrent phase III trial MOVE-OUT has also been conducted since April 2021 to evaluate molnupiravir's efficacy in outpatient COVID-19 care. On October 1, 2021, the initial data of the study showed a 50% reduction in risk of hospitalization or death in the experiment group. It was also reported that molnupiravir effectiveness is consistent across viral variants Gamma, Delta, and Mu. Merck is currently seeking emergency use authorization of molnupiravir for non-hospitalized treatment with the FDA. They announced the EMA has initiated a rolling review of the company's marketing authorization application (Merck, 2021b). On November 4, 2021, the UK became the first country to authorize molnupiravir under the brand name Lagevrio (UK, 2021). The Government of the UK approved just over a month after Merck announced that molnupiravir helps reduce the risk of hospitalization in people with mild or moderate of COVID-19.

Since August 2021, the MoH of Vietnam approved an open-label, randomized, phase II/III clinical trial to evaluate the safety and efficacy of molnupiravir capsules in combination with standard therapy for mild COVID-19 patients, who are confirmed by RT-PCR (Training, 2021). Eligible participants adopt a home-based care with 400 mg molnupiravir twice daily for five consecutive days (H. D. o. Health, 2021; Training, 2021). As of November 11, 2021, Vietnam National Lung Hospital and Thong Nhat Hospital have announced that the rate of viral negatives within five days of using molnupiravir is above 70%, while negative rate at 14 days post-treatment reach 100%, and no mortality reported (Agency, 2021). According to the protocol "Guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19" of the MoH of Vietnam dated October 6, 2021, molnupiravir is approved for treatment of mild COVID-19 patients at a dose of 400 mg (V. M. o. Health, 2021b). In November, 2021, the MoH informed about the results of the mid-term report of the program in 22 provinces/cities showing that the drug has high safety, good tolerability, obvious effectiveness in reducing viral load, reducing spread, reducing severe transfer, and shortening treatment time (V. M. o. Health, 2021a).

Novel protease inhibitor Pfizer's Paxlovid

Paxlovid is a novel oral antiviral drug developed by Pfizer which is a combination of PF-07321332 and ritonavir to act specifically against the 3CLp of SARS-CoV-2 (Pfizer, 2021a). A molecular study exploring the interaction between PF-07321332 and 3CLp revealed that the small molecule had a strong affinity and stable connection with the catalytic dyad His41-Cys145 of the protease (Ahmad et al., 2021). In the experiment, chemical interaction was compared among four candidates including PF-07321332, alpha-ketoamide, lopinavir, and ritonavir, PF-07321332 has the highest energy binding to 3CLp and the least fluctuating hydrogen bonds. Using ritonavir is anticipated to protect PF-07321332 from metabolism or breakdown in the body, therefore it prolongs and ensures sufficient PF-07321332 bioavailability to aid against SARS-CoV-2 (Pfizer, 2021c). Pfizer started phase II/III trial EPIC-HR to evaluate the efficacy and safety in COVID-19 participants who are at high risk of progression to severe illness as well as phase II/III trial EPIC-PEP to assess the drug's preventive ability for COVID-19 infection on July, 2021 and September, 2021, respectively (Pfizer, 2021b). On November 05, 2021, according to an interim analysis of phase II/III trial EPIC-HR, Pfizer announced that its antiviral drug Paxlovid could significantly reduce the risk of

hospitalization or death by 89% compared to placebo in non-hospitalized high-risk adults with COVID-19 (Pfizer, 2021c). Pfizer is preparing the necessary data and submission to FDA for an emergency use authorization (Pfizer, 2021c).

Promising vipdervir antiviral drugs in Vietnam

Vietnam Academy of Science and Technology has conducted a preclinical trial of vipdervir on livestock and announced the results on August 10, 2021. Vipdervir is a herbal medicine limiting the proliferation of H5N1 virus, and SARS-CoV-2 with the following three mechanisms: (1) blocking the spike protein of SARS-CoV-2 and ACE2 receptor on the host cell to prevent viral contact and host entry, (2) affecting the replication of SARS-CoV-2 by inhibiting necessary enzymes of the process, (3) activating the patient's immune system against the virus. These mechanisms will synergize to help prevent and treat COVID-19. Currently, the drug has not been used in humans because it is underway in a clinical trial, which is expected to be licensed for treatment by the end of 2021 (VAST, 2021).

Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies

Sotrovimab

Sotrovimab is a monoclonal antibody originally identified from an individual who had recovered from SARS-CoV 2003 (Dolgin, 2021). It targets an epitope in the receptor-binding domain (RBD) of the SARS-CoV-2 spike protein (EMA, 2021c). It contains a two-amino acid Fc modification that increases the half-life and improves bioavailability (Gupta et al., 2021). Sotrovimab started rolling review on May 7, 2021 by EMA (EMA, 2021b). FDA emergency authorized sotrovimab on May 26, 2021 for mild to moderate COVID-19 adults and pediatric patients and who are at high risk for progression to severe COVID-19 (FDA, 2021b). Phase III COMET-ICE trial was reinforced evidence for FDA licensing for sotrovimab. The results presented a 6% absolute reduction and an 85% relative reduction in hospitalizations or death among the sotrovimab recipients compared to the placebo recipients (NCT04545060) (Gupta et al., 2021). Currently, sotrovimab was recommended for the treatment COVID-19 patients in Canada, the USA, Saudi Arabia, Singapore, Australia, and Vietnam (Table 1). There are currently two recruiting clinical trials phase III assessing the benefit of sotrovimab (NCT04913675 and NCT04790786).

Casirivimab plus Imdevimab

Casirivimab/imdevimab (formerly known as REGN-COV2) are human immunoglobulin G-1 (IgG1) directly bound to non-overlapping epitopes of the spike protein RBD of SARS-CoV-2 to block virus entry into host cells (Razonable et al., 2021). The therapy had significantly lower all-cause hospitalization rates at days 14, 21, and 28 (Razonable et al., 2021). Ganesh et al confirmed a low rate of all-cause hospitalization after treatment with anti-spike monoclonal antibody casirivimab/imdevimab of a large cohort of high-risk patients with mild to moderate COVID-19 (Ganesh et al., 2021). The combination of casirivimab/imdevimab received FDA emergency use authorization for the outpatient treatment of high-risk patients with mild to moderate COVID-19. Subsequently, EMA started a rolling review of antibody casirivimab/imdevimab in early February 2021 (EMA, 2021b). The MoH of Vietnam added casirivimab/imdevimab to the list of antiviral drugs for the treatment of COVID-19 in the most updated guidelines. The dose of casirivimab/imdevimab combination was recommended at 600 mg/600 mg intravenously (NIH, 2021). There are currently two recruiting clinical trials phase III (NCT04790786 and NCT04425629) and one active clinical trial (NCT04452318) to

evaluate the safety and efficacy of anti-spike SARS-CoV-2 monoclonal antibodies casirivimab plus imdevimab.

Bamlanivimab plus Etesevimab

Bamlanivimab/etesevimab, a neutralizing IgG1 developed by Eli Lilly was permitted as emergency use by FDA for treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients, and who are at high risk for progression to severe COVID-19 (Company, 2021). Bamlanivimab/etesevimab was designated to bind to distinct yet overlapping epitopes within the RBD of the spike protein. The safety and efficacy of bamlanivimab/etesevimab has been indicated in four clinical trials NCT04427501, NCT04411628, NCT04497987, and NCT04634409 clinical trials (Nathan et al., 2021). EMA is yet to issue a marketing authorization but has started a review of the data on March 11, 2021. In Canada and the UAE, bamlanivimab is administered as a single medication (Table 1). The NIH panel recommended against the use of bamlanivimab/etesevimab in June, 2021 because both agents were reduced susceptibility to the Gamma and Beta variants (NIH, 2021). However, bamlanivimab plus etesevimab retains activity against the Delta variant, the NIH panel decided to include it for the treatment of nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk for clinical progression on October 19, 2021. In Vietnam, bamlanivimab/etesevimab is recommended for the treatment of COVID-19 patients with mild to moderate onset less than 10 days and a high risk of severe progression (Caracciolo et al.).

Regdanvimab

Regdanvimab (formerly known as CT-P59) is a monoclonal antibody developed by Celltrion, Korea with activity against SARS-CoV-2 (EMA, 2021b). Regdanvimab has been designed to attach to the spike protein of SARS-CoV-2 inhibiting the interaction between the SARS-CoV-2 RBD and the ACE2 receptor by this means the ability of the virus to enter the body's cells is reduced (EMA, 2021a). Based on an interim report from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial phase II/III trial study of 325 non-hospitalized COVID-19 patients, EMA decided to start rolling review regdanvimab in late February 2021. According to a press release of Celltrion on February 5, 2021, patients treated with regdanvimab were reported a significantly reduced risk of COVID-19 associated hospitalization, progression rates to severe COVID-19 were reduced by 54% for mild-to-moderate symptoms patients and 68% for moderate patients aged 50 years and over (Celltrion, 2021). Ryu et al. demonstrated that regdanvimab could reduce viral load in South African variant-infected ferrets by therapeutic dosage (Ryu et al., 2021). The Korean Ministry of Food and Drug Safety approved regdanvimab for extended use in adults and people aged 50 years or above with COVID-19 on September 20, 2021 (Technology, 2021). There is currently one recruiting clinical trials phase II/III study to assess the efficacy of CT-P59 to the mild to moderate SARS-CoV-2 infected patients under identifier NCT04602000.

Conclusions & recommendations

Effort in designing new and specific antivirals for SARS-CoV-2 has been put forth since the beginning of the pandemic. This review presents a summary on what antiviral therapies are currently considered, and which one is germane to the context of the pandemic in Vietnam. There have been many candidates, most of which are repurposing medication in other infectious diseases, yet, a few drugs arise as the potential medications for COVID-19. These include small-molecule drugs, such as molnupiravir,

remdesivir, and favipiravir as well as monoclonal antibodies such as sotrovimab, casirivimab/imdevimab, and bamlanivimab/etesevimab. With the updated result, molnupiravir is expected to be the first specific oral drug for SARS-CoV-2. Vietnam has also approved three small molecule drugs and three antibodies. Especially, using molnupiravir in the treatment of the mild to moderate COVID-19 community demonstrates the speedy adaptation of Vietnam's health system in efforts to reverse the epidemic. In the long-term, vaccination may be the optimal approach but it is not a guarantee against virus variants. Therefore, COVID-19 treatment drugs are the fundamental solution, in which antiviral therapy is a promising therapeutic against SARS-CoV-2 in the future.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Assoc. Prof. Dr. Le Minh Tri, Vice Dean of the VNU-HCM School of Medicine and Dr. Nguyen Minh Hien, VNU-HCM School of Medicine for review and for valuable comments and suggestions involved in the manuscript.

References

- AEMPS. (2020). Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Retrieved from <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%99119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>
- Agency, V. N. (2021). COVID-19 epidemic: The antiviral drug Molnupiravir has a high rate of viral negatives. Retrieved from <https://ncov.vnnet.vn/tin-tuc/dich-covid-19-thuoc-khang-virus-molnupiravir-co-ty-le-am-hoa-virus-cao/d2e7c557-cc3c-4c12-bc44-35f32a75175b>
- Agostini, M. L., Andres, E. L., Sims, A. C., Graham, R. L., Sheahan, T. P., Lu, X., . . . Denison, M. R. (2018). Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*, 9(2). doi:10.1128/mBio.00221-18
- Ahmad, B., Batool, M., Ain, Q. U., Kim, M. S., & Choi, S. (2021). Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17). doi:10.3390/ijms22179124
- AIFA. (2021). Emergenza COVID-19. Retrieved from <https://www.aifa.gov.it/web/guest/emergenza-covid-19>
- Authority, D. H. (2021). National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID-19, 2020, 19(V4): 1–61. Retrieved from https://www.dha.gov.ae/en/HealthRegulation/Documents/National_Guidelines_of_COVID_19_1st_June_2020.pdf
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., . . . Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- Biotherapeutics, R. (2021). Molnupiravir. Retrieved from <https://ridgebackbio.com/pipeline/molnupiravir/>
- Blaising, J., Lévy, P. L., Polyak, S. J., Stanifer, M., Boulant, S., & Pécheur, E.-I. (2013). Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking. *Antiviral Research*, 100(1), 215–219. doi:10.1016/j.antiviral.2013.08.008
- Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology*, 35(5), 288–301. doi:10.1152/physiol.00019.2020
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
- Canada, G. o. (2021). Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of authorized drugs, vaccines and expanded indications. Retrieved from <https://www.canada.ca/en/health->

- [canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/list-drugs.html](https://www.canada.ca/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/list-drugs.html)
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., . . . Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- Caracciolo, M., Macheda, S., Labate, D., Tescione, M., La Scala, S., Vadala, E., . . . Oliva, E. N. (2020). Case Report: Canakinumab for the Treatment of a Patient With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 11, 1942. doi:10.3389/fimmu.2020.01942
- Celltrion, H. (2021). Celltrion’s COVID-19 Treatment Candidate Receives Korean MFDS Conditional Marketing Authorisation. Retrieved from https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=442
- Cohn, B. A., Cirillo, P. M., Murphy, C. C., Krigbaum, N. Y., & Wallace, A. W. (2021). SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science*, eabm0620. doi:doi:10.1126/science.abm0620
- Company, E. L. a. (2021). Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Retrieved from <https://www.fda.gov/media/145803/download>
- Consortium, W. S. T. (2020). Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine*, 384(6), 497-511. doi:10.1056/NEJMoa2023184
- DDC, T. (2020). Corona Virus Disease (COVID-19). Retrieved from <https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/eng/guidelines.php>
- Dolgin, E. (2021). 'Super-antibodies' could curb COVID-19 and help avert future pandemics. *Nature biotechnology*, 39(7), 783-785. doi:10.1038/s41587-021-00980-x
- EMA. (2021a). ANNEX I-Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product regkirona (regdanvimab) available for use. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf
- EMA. (2021b). COVID-19 treatments. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
- EMA. (2021c). EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>
- FDA. (2021a). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for Health Professionals. Retrieved from <https://www.fda.gov/health-professionals/coronavirus-disease-2019-covid-19-resources-health-professionals#testing>
- FDA. (2021b). Emergency Use Authorization. Retrieved from <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>
- FDA. (2021c). Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. Retrieved from <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>
- Fischer, W., Eron, J. J., Holman, W., Cohen, M. S., Fang, L., Szewczyk, L. J., . . . Painter, W. P. (2021). Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv*. doi:10.1101/2021.06.17.21258639
- Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamura, T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 93(7), 449-463. doi:10.2183/pjab.93.027
- Ganesh, R., Philpot, L. M., Bierle, D. M., Anderson, R. J., Arndt, L. L., Arndt, R. F., . . . Monoclonal Antibody Treatment, P. (2021). Real-World Clinical Outcomes of Bamlanivimab and Casirivimab-Imdevimab Among High-Risk Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1093/infdis/jiab377
- GHDx. (2021). National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID-19 (Version 5.1, February 18th, 2021). Retrieved from <https://www.dha.gov.ae/en/HealthRegulation/Documents/NationalGuidelinesforClinicalManagementandTreatmentofCOVID-19.pdf>

- Gupta, A., Gonzalez-Rojas, Y., Juarez, E., Casal, M. C., Moya, J., Falci, D. R., . . . for the, C.-I. C. E. I. (2021). Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *medRxiv*, 2021.2005.2027.21257096. doi:10.1101/2021.05.27.21257096
- Hassanipour, S., Arab-Zozani, M., Amani, B., Heidarzad, F., Fathalipour, M., & Martinez-de-Hoyo, R. (2021). The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Scientific Reports*, 11(1), 11022. doi:10.1038/s41598-021-90551-6
- HCSP. (2020). Avis relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2. Retrieved from <https://www.vie-publique.fr/rapport/273958-avis-relatif-la-prise-en-charge-des-cas-confirmes-dinfection-au-virus>
- Health, H. D. o. (2021). Cập nhật "Hướng dẫn gói chăm sóc sức khỏe tại nhà cho người F0" (phiên bản 1.4). Retrieved from http://file.medinet.gov.vn//data/soytehcm/vanphongso/attachments/2021_8/6002-syt-nvysigned_258202118.pdf
- Health, M. M. o. (2021). Annex 2e : Clinical Management Of Confirmed COVID-19 Case In Adult and Paediatric - 13/08/2021. Retrieved from <https://covid-19.moh.gov.my/garis-panduan/garis-panduan-kkm>
- Health, S. M. o. (2021). Saudi MoH Protocol for Patients Suspected of/Confirmed with COVID-19 (Version 3.1) August 19th, 2021. Retrieved from <https://www.moh.gov.sa/Ministry/MediaCenter/Publications/Documents/MOH-therapeutic-protocol-for-COVID-19.pdf>
- Health, V. M. o. (2021a). Bộ Y tế: Thuốc Molnupiravir có tính an toàn cao, hiệu quả rõ rệt trong điều trị COVID-19 thể nhẹ. Retrieved from https://moh.gov.vn/tin-tong-hop/-/asset_publisher/k206Q9qkZOqn/content/bo-y-te-thuoc-molnupiravir-co-tinh-an-toan-cao-hieu-qua-ro-ret-trong-ieu-tri-covid-19-the-nhe
- Health, V. M. o. (2021b). Guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 according to Decision 4689/QĐ-BYT dated October 06, 2021. Retrieved from <https://kcb.vn/quyet-dinh-so-4689-qd-byt-ngay-06-10-2021-huong-dan-chan-doan-va-dieu-tri-covid-19-cap-nhat-lan-thu-7.html>
- Health, V. M. o. (2021c). Portal of the Ministry of Health on the COVID-19 pandemic. Retrieved from <https://covid19.gov.vn/>
- Horby, P. W., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Emberson, J., . . . Landray, M. J. (2020). Lopinavir&ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 396(10259), 1345-1352. doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4
- Hung, I. F.-N., Lung, K.-C., Tso, E. Y.-K., Liu, R., Chung, T. W.-H., Chu, M.-Y., . . . Yuen, K.-Y. (2020). Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir&ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, 395(10238), 1695-1704. doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4
- Kabinger, F., Stiller, C., Schmitzova, J., Dienemann, C., Kokic, G., Hillen, H. S., . . . Cramer, P. (2021). Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature Structural & Molecular Biology*, 28(9), 740-746. doi:10.1038/s41594-021-00651-0
- Kaur, H., Shekhar, N., Sharma, S., Sarma, P., Prakash, A., & Medhi, B. (2021). Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-syn review with clinical and computational attributes. *Pharmacological Reports*, 73(3), 736-749. doi:10.1007/s43440-020-00195-y
- Khan, M. S. I., Khan, M. S. I., Debnath, C. R., Nath, P. N., Mahtab, M. A., Nabeka, H., . . . Akbar, S. M. F. (2020). Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 56(12), 828-830. doi:10.1016/j.arbres.2020.08.007
- Merck. (2021a). Merck and Ridgeback Biotherapeutics Announce Initiation of Pivotal Phase 3 MOVE-AHEAD Study Evaluating Molnupiravir for Post-Exposure Prophylaxis of COVID-19 Infection. Retrieved from <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-announce-initiation-of-pivotal-phase-3-move-ahead-study-evaluating-molnupiravir-for-post-exposure-prophylaxis-of-covid-19-infection/>
- Merck. (2021b). Merck and Ridgeback's Molnupiravir, an Oral COVID-19 Antiviral Medicine, Receives First Authorization in the World. Retrieved from <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-an-oral-covid-19-antiviral-medicine-receives-first-authorization-in-the-world/>

- MoHFW. (2021). Clinical management protocol for COVID-19. Retrieved from <https://www.mohfw.gov.in/pdf/UpdatedDetailedClinicalManagementProtocolforCOVID19adultsdated24052021.pdf>
- Nathan, R., Shawa, I., De La Torre, I., Pustizzi, J. M., Hastrup, N., Patel, D. R., & Huhn, G. (2021). A Narrative Review of the Clinical Practicalities of Bamlanivimab and Etesevimab Antibody Therapies for SARS-CoV-2. *Infectious Diseases and Therapy*. doi:10.1007/s40121-021-00515-6
- NCBI. (2021). Nitazoxanide. *PubChem Compound Summary for CID 41684*. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitazoxanide>
- NCDC. (2020). National Interim Guidelines for Clinical Management of COVID-19. Retrieved from <https://covid19.ncdc.gov.ng/media/files/COVIDCaseMgtVersion4.pdf>
- NCID. (2021). Treatment Guidelines for COVID-19 (Version 7.0, dated 28 July 2021). Retrieved from <https://www.ncid.sg/Health-Professionals/Diseases-and-Conditions/Documents/Treatment%20Guidelines%20for%20COVID-19%20v7%20Final%20%20%2828-7-2021%29.pdf>
- NICE. (2021). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- NIH. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Retrieved from <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- Nojomi, M., Yassin, Z., Keyvani, H., Makiani, M. J., Roham, M., Laali, A., . . . Ranjbar, M. (2020). Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 954. doi:10.1186/s12879-020-05698-w
- Nutho, B., Mahalapbutr, P., Hengphasatporn, K., Pattarangoon, N. C., Simanon, N., Shigeta, Y., . . . Rungrotmongkol, T. (2020). Why Are Lopinavir and Ritonavir Effective against the Newly Emerged Coronavirus 2019? Atomistic Insights into the Inhibitory Mechanisms. *Biochemistry*, 59(18), 1769-1779. doi:10.1021/acs.biochem.0c00160
- Okumus, N., Demirturk, N., Cetinkaya, R. A., Guner, R., Avci, I. Y., Orhan, S., . . . Taskin, G. (2021). Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 411. doi:10.1186/s12879-021-06104-9
- Pfizer. (2021a). Pfizer Initiates Phase 1 Study of Novel Oral Antiviral Therapeutic Agent Against SARS-CoV-2 Retrieved from <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-initiates-phase-1-study-novel-oral-antiviral>
- Pfizer. (2021b). Pfizer starts Global phase 2/3 EPIC-PEP study of novel covid-19 oral antiviral candidate for post-exposure prophylaxis in adults. Retrieved from <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-starts-global-phase-23-epic-pep-study-novel-covid-19>
- Pfizer. (2021c). Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk Of Hospitalization Or Death By 89% In Interim Analysis Of Phase 2/3 EPIC-HR Study. Retrieved from <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>
- Prevention, E. M. o. H. a. (2021). Egyptian National guidelines for COVID-19. Retrieved from https://hiph.alexu.edu.eg/images/egyptian_national_guidelines_covid-19.pdf
- Prevention, U. M. o. H. a. (2021). National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID-19 (Version 4, June 1st, 2020). Retrieved from https://www.dha.gov.ae/en/HealthRegulation/Documents/National_Guidelines_of_COVID_19_1st_June_2020.pdf
- Razonable, R. R., Pawlowski, C., O'Horo, J. C., Arndt, L. L., Arndt, R., Bierle, D. M., . . . Ganesh, R. (2021). Casirivimab–Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinicalMedicine*, 101102. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101102
- Rocco, P. R. M., Silva, P. L., Cruz, F. F., Melo-Junior, M. A. C., Tierno, P., Moura, M. A., . . . investigators, S.-. (2021). Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal*, 58(1). doi:10.1183/13993003.03725-2020
- Rossignol, J. F. (2014). Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Research*, 110, 94-103. doi:10.1016/j.antiviral.2014.07.014
- Ryu, D.-K., Song, R., Kim, M., Kim, Y.-I., Kim, C., Kim, J.-I., . . . Lee, S.-Y. (2021). Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochemical and biophysical research communications*, 566, 135-140. doi:10.1016/j.bbrc.2021.06.016

- Saha, A., Sharma, A. R., Bhattacharya, M., Sharma, G., Lee, S.-S., & Chakraborty, C. (2020). Probable Molecular Mechanism of Remdesivir for the Treatment of COVID-19: Need to Know More. *Archives of Medical Research*, 51(6), 585-586. doi:10.1016/j.arcmed.2020.05.001
- SATCM, N. a. (2020). Chinese Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Professional Committee Expert Consensus on Rational Drug Use in Clinical Practice for COVID-19. Retrieved from https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/CHINA_Expert_Consensus_on_Rational_Drug_Use_in_Clinical_Practice_for_COVID-19.pdf
- Soy, M., Keser, G., Atagunduz, P., Tabak, F., Atagunduz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical Rheumatology*, 39(7), 2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5
- Taskforce, N. C.-C. E. (2021). Caring for people with COVID-19. Retrieved from <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines>
- Te, H. S., Randall, G., & Jensen, D. M. . (2007). Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology & Hepatology*, 3(3), 218–225.
- Technology, P. (2021). Korean MFDS approves Celltrion’s regdanvimab for Covid-19 treatment. Retrieved from <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/mfds-celltrion-regdanvimab-covid-19/>
- The First Affiliated Hospital, Z. U. S. o. M. (2020). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Retrieved from https://covid-19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/25/1/Handbook_of_COVID_19_Prevention_en_Mobile.pdf
- Training, V. A. o. S. T. a. (2021). Thử nghiệm lâm sàng đánh giá tính an toàn và hiệu quả của viên nang Molnupiravir. Retrieved from <http://asttmoh.vn/thu-nghiem-lam-sang-danh-gia-tinh-an-toan-va-hieu-qua-cua-vien-nang-molnupiravir/>
- UK, G. o. t. (2021). Regulatory approval of Lagevrio (molnupiravir). Retrieved from <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir>
- V’Kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
- Vankadari, N. (2020). Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 105998. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
- VAST. (2021). Vietnam Academy of Science and Technology holds an online press conference to announces the results of preclinical research on COVID-19 medicine. Retrieved from <https://vast.gov.vn/web/vietnam-academy-of-science-and-technology/tin-chi-tiet/-/chi-tiet/vietnam-academy-of-science-and-technology-holds-an-online-press-conference-to-announces-the-results-of-preclinical-research-on-covid-19-medicine-20166-871.html>
- Wei, P.-F. (2020). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chinese Medical Journal*, 133(9), 1087-1095. doi:10.1097/cm9.0000000000000819
- Welfare, I. M. o. H. a. F. (2021). Clinical management protocol for COVID-19 (In adult). Retrieved from <https://www.mohfw.gov.in/pdf/UpdatedDetailedClinicalManagementProtocolforCOVID19adultsdated24052021.pdf>
- WHO. (2021a). Therapeutics and COVID-19: living guideline v6.1, published on 07/07/2021. Retrieved from <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>
- WHO. (2021b). WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>
- Zeldin, R. K., & Petruschke, R. A. (2004). Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(1), 4-9. doi:10.1093/jac/dkh029
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., . . . Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017

Các nghiên cứu về mối liên kết giữa selen và COVID-19

Studies on the link between selenium and COVID-19

Nguyễn Thị Liễu, Nguyễn Thị Dung*, Lê Thị Huyền, Võ Nguyễn Thanh Thảo,

Lê Quang Luân

¹Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: thuydung9810@gmail.com

THÔNG TIN

TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

Duyệt đăng:

Từ khóa:

Covid-19, Coronavirus, SARS-COV-2, Selen, Virus

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) được gọi là hội chứng hô hấp cấp do một loại virus có tên là coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gây ra, được phát hiện năm 2019 nhưng hiện đang lây lan nhanh chóng, ảnh hưởng đến hàng trăm triệu người trên toàn thế giới, dẫn đến hàng triệu người tử vong. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, bổ sung và cân bằng dinh dưỡng cho cơ thể có thể quyết định một phần giảm nguy cơ mắc phải và kết quả hồi phục của bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. Selen là một trong những nguyên tố vi lượng chính cần thiết cho cơ thể với nhiều hoạt tính quan trọng trong hỗ trợ tăng cường miễn dịch, chống oxy hóa và ngăn ngừa nhiễm virus, đặc biệt là selen ở dạng nano. Mục đích của bài viết này nhằm tổng hợp kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới đến thời điểm hiện tại về vai trò của selen và nano selen trong cuộc chiến chống COVID-19. Từ đó cung cấp thêm cơ sở lý luận cho những nghiên cứu trong tương lai về ứng dụng selen và nano selen trong phòng và điều trị COVID-19.

ABSTRACT

Keywords:

Covid-19, Coronavirus, SARS-COV-2, Selenium, Virus

Type Coronavirus 2019 (COVID-19), an acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was discovered in 2019. However, it spreads quickly and creates many dangerous strains affecting hundreds of millions of people worldwide, with high mortality rates. Recent studies show that balancing and supplementing the body with nutrition determines the risk of contracting and recovering from SARS-CoV-2 infection. Selenium is one of the main trace elements needed by the body with many essential activities in supporting immunity, antioxidant and preventing viral infections, especially selenium in nano form. The review reveals several worldwide studies to date on the role of nano selenium in the fight against COVID-19. Thereby provides a rationale for future studies on selenium and nano selenium applied in the prevention and treatment of COVID-19.

1. Giới thiệu COVID-19

COVID-19 là một căn bệnh xuất hiện từ tháng 12 năm 2019, ảnh hưởng đến hàng trăm triệu người trên toàn thế giới và dẫn đến hàng triệu ca tử vong. Bệnh này do coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng. Đây là một loại virus rất dễ lây nhiễm ở người hoặc động vật, chủ yếu lây lan qua đường hô hấp dưới dạng giọt bắn (Adnan và cs, 2020). Hiện nay, Coronavirus được tìm thấy ở nhiều biến thể khác nhau: alpha, beta, gamma và delta. Coronavirus có cấu trúc màng tế bào gồm ba loại protein: glycoprotein gai (S, Spike Protein), glycoprotein vỏ (E, Envelope Protein) và glycoprotein màng (M, Protein màng) và một số loại có hemagglutinin glycoprotein (protein HE, Haemagglutinin-esterase) (Schoeman và cs, 2019). Acid nucleic của coronavirus là một RNA sợi đơn, có nhiều khả năng tồn tại hơn các virus DNA (Cascella và cs, 2020).

Bệnh COVID-19 thường có biểu hiện các triệu chứng như sốt, ho khan và mệt mỏi. Các triệu chứng khác có thể bao gồm đau nhức, nghẹt mũi, thiếu máu, đau họng và tiêu chảy (Cascella và cs, 2020; Guan và cs, 2020). Biểu hiện lâm sàng của bệnh có sự khác nhau giữa các cá nhân và hơn 80% người mắc bệnh có thể không có triệu chứng hoặc biểu hiện các triệu chứng nhẹ. Những trường hợp này, cá nhân hoạt động như một người bình thường mang mầm bệnh một cách thầm lặng (Guan và cs, 2020). Bên cạnh đó, virus SARS-CoV-2 có khả năng tồn tại cao trong môi trường bên ngoài và có thể duy trì khả năng hoạt động tối đa 3 ngày trên bề mặt kim loại và nhựa, điều này làm tăng khả năng lây nhiễm cho nhiều người từ một nguồn lây nhiễm duy nhất (Van và cs, 2020). COVID-19 là một bệnh tác động lên hệ thống hô hấp, đặc biệt khi virus xâm nhập vào phổi, có thể gây nên bệnh viêm phổi và dẫn đến hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS). Các nghiên cứu mới đã phát hiện ra rằng, SARS-CoV-2 cũng lây nhiễm ở các mô và các cơ quan khác ngoài phổi và có thể dẫn đến tổn thương đa cơ quan (Gupta và cs, 2020). Những biểu hiện của bệnh này bao gồm tắc mạch máu, rối loạn chức năng và rối loạn nhịp tim, hội chứng tim mạch vành cấp tính, chấn thương thận cấp tính, các triệu chứng về tiêu hóa, tổn thương tế bào gan, tăng đường huyết và nhiễm toan ceton, các triệu chứng thần kinh, các bệnh ở mắt và các biến chứng da liễu.

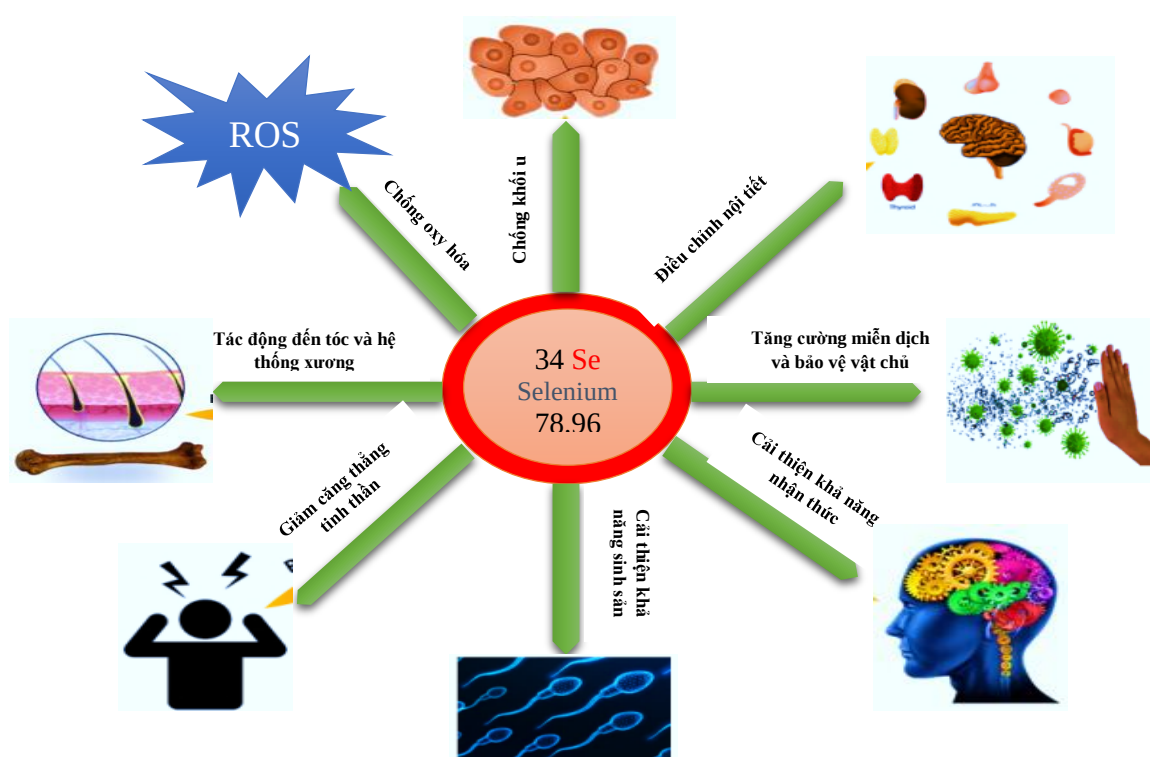
2. Stress oxy hóa trong COVID-19

Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng giữa quá trình tạo gốc tự do và khả năng chống oxy hóa. Việc quá tải các gốc tự do như gốc hydroxyl ($\text{OH}^\bullet$), gốc anion superoxide ($\text{O}_2^\bullet$), hydrogen peroxide (H_2O_2) và peroxy ($\text{ROO}^\bullet$) là độc hại vì chúng có khả năng phản ứng và làm hỏng các phân tử sinh học như DNA, RNA, protein, carbohydrate và lipid. Sự dư thừa của các gốc tự do làm tổn hại đến các tế bào và mô, gây ra tình trạng viêm. Việc kích hoạt các con đường viêm càng làm tăng thêm căng thẳng oxy hóa (Liguori và cs, 2018). Trong khi các loại oxy phản ứng (ROS) như superoxide là một thành phần không thể thiếu của các cơ chế bảo vệ miễn dịch và tín hiệu tế bào, việc sản xuất quá nhiều ROS có hại cho sức khỏe. Sự xâm nhập của virus SARS-CoV-2 vào tế bào phổi có thể gây stress oxy hóa tế bào vì virus sử dụng máy móc của tế bào chủ, cản trở quá trình trao đổi chất và sinh lý nội tại của tế bào. Các hoạt động của virus sẽ tạo ra phản ứng căng thẳng cho tế bào. Sự nảy chồi của virion virus từ tế bào chủ sẽ tiếp tục phá vỡ màng tế bào và có thể gây ly giải tế bào. Trong COVID-19, có sự mất cân bằng trong trạng thái oxy hóa khử của tế bào với quá nhiều gốc tự do, đặc biệt là sản xuất ROS và kích hoạt các con đường truyền tín hiệu viêm sẽ tiếp tục kích hoạt sự tạo ra các gốc tự do gây tổn thương mô (Checconi và cs, 2020). Do đó, các dấu hiệu của quá trình oxy hóa tế bào và quá trình stress ước tính sẽ tăng lên ở những người nhiễm COVID-19. Theo đó, mức độ

trong máu của các phân tử gây viêm bao gồm protein phản ứng C (CRP) và peptit có nguồn gốc Nox2 trong huyết thanh góp phần gây ra stress oxy hóa đã được phát hiện tăng lên ở những người nhiễm COVID-19 (Guan và cs, 2020; Jing và cs, 2020; Violi và cs, 2020).

3. Giới thiệu về Selen

Selen (Se) là nguyên tố vi lượng quan trọng trong cơ thể con người và động vật. Sự thiếu hụt selen trong chế độ ăn uống có thể gây ra nhiều bệnh. Từ nghiên cứu của Scott và cộng sự (1973), đã khẳng định hoạt tính sinh học của selen và tầm quan trọng của nó trong dinh dưỡng của người và động vật. Selen có tác động tích cực đến hệ thống miễn dịch từ đó giúp cải thiện sức khỏe. Selen được khuyến nghị trong chế độ ăn hàng ngày là 55 µg/ngày ở người lớn và liều gây độc của selen là trên 400 µg/ngày đến 700 µg/ngày (Mehdi và cs, 2013). Se thực hiện các chức năng khác nhau trong cơ thể: giúp tăng cường hệ miễn dịch, hoạt động như một tác nhân chống lại stress oxy hóa, điều chỉnh nội tiết, cải thiện khả năng sinh sản. Selen có thể cải thiện chức năng miễn dịch của cơ thể bằng cách tăng cường vai trò của tế bào T (T cell) và tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK cell), do đó có khả năng tiêu diệt các tế bào khối u (Bano và cs, 2021). Các chức năng khác nhau của Se được trình bày chi tiết trong Hình 1.



Hình 1: Hoạt tính sinh học của selen đối với các hoạt động cơ thể.

Ghi chú: Bano và cộng sự, 2021.

Selen tồn tại chủ yếu trong đất và nước, tuy nhiên chúng cũng được tìm thấy trong các cơ thể sống như động vật, thực vật và vi sinh vật (Navarro và cs, 2008). Ngoài ra, selen còn tìm thấy ở trong nhiều thực phẩm như các loại hải sản (Navarro và cs, 2008), ngũ cốc, nấm, thịt, trứng, ... Trong cơ thể sống, selen chủ yếu tồn tại ở dạng aminoacid như selencystin, selencystein, selenmethionin, selenglutathion và các selenoprotein

(Shibata và cs, 1992; Pyrzyńska và cs, 1998; Lobinski và cs, 2000). So với các dạng Se khác, nano-selen (nanoSe) có độc tính thấp, sinh khả dụng và hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa tổn thương do oxy hóa và tăng cường chức năng miễn dịch (Huang và cs, 2003; Zhang và cs, 2007; Hosnedlova và cs, 2018; Khurana và cs, 2019). NanoSe có thể quét các gốc tự do hiệu quả ở nồng độ nhỏ hơn 0,5 mM (Huang và cs, 2003). Nhiều nghiên cứu phát hiện ra rằng, nanoSe với kích thước nhỏ hơn (5-15 nm) có khả năng loại bỏ các gốc tự do tốt hơn, được sử dụng trong điều trị nhiều bệnh bao gồm ung thư, các bệnh viêm nhiễm, xơ hóa gan và cải thiện tình trạng bệnh do virus gây ra (Wang và cs, 2005; Li và cs, 2011; Huang và cs, 2013; Kumar và cs, 2014).

4. Liên kết giữa Selen và COVID-19

Sự thiếu hụt selen dường như phổ biến ở bệnh nhân mắc COVID-19. Điều này được chỉ ra bởi nghiên cứu của Im và cộng sự (2020) ở Hàn Quốc, nơi tỷ lệ thiếu hụt selen cao dựa trên việc đo lường selen trong máu của bệnh nhân COVID-19. Moghaddam và cộng sự (2020), một trong những nghiên cứu đầu tiên liên quan đã nhận định rằng, thiếu hụt selen có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn ở bệnh nhân COVID-19. Ở những bệnh nhân nhập viện, tình trạng thiếu hụt chất dinh dưỡng rất phổ biến và tình trạng bệnh COVID-19 trở nên nghiêm trọng, do đó tình trạng thiếu hụt selen khá phổ biến. Việc hấp thụ không đủ selen vẫn tồn tại trong một tỷ lệ lớn dân số thế giới ở một số quốc gia và điều này có thể có tác động đáng kể đến sự lây nhiễm COVID-19. Zhang và cộng sự (2020) đã nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy, có sự liên quan giữa lượng selen được hấp thụ đến tỷ lệ chữa khỏi của bệnh COVID-19. Hơn nữa, các bệnh do virus truyền nhiễm như HIV, cúm và Ebola có nhiều khả năng tiến triển và lây lan ở những khu vực thiếu selen (Harthill và cs, 2011).

Selen và selenoprotein góp phần làm giảm nguy cơ cao gây tổn thương phổi do quá trình oxy hóa trong COVID-19. Selen cũng được phát hiện là có liên kết trực tiếp với COVID-19. Ví dụ, người ta thấy rằng tỷ lệ chữa khỏi của bệnh nhân COVID-19 ở Enshi là 36,4%, trong khi tỷ lệ chữa khỏi trung bình các thành phố ở Hồ Bắc là 13,1% (Zhang và cs, 2020). Các nghiên cứu cho thấy mức Se trong các mẫu tóc ở Enshi là $3,13 \pm 1,91$ mg/kg đối với phụ nữ và $2,21 \pm 1,14$ mg/kg đối với nam giới (Huang và cs, 2013), trong khi mức độ Se ở các vùng khác nhau của Hồ Bắc chỉ là 0,55 mg/kg (Li và cs, 2014). Liều lượng dung nạp Se ở Enshi được báo cáo là 550 µg/ngày vào năm 2013 (Huang và cs, 2013). Ngược lại, tỉnh Hắc Long Giang ở Đông Bắc Trung Quốc có tỷ lệ tử vong cao 2,4% do COVID-19 (Zhang và cs, 2020) so với các tỉnh khác ngoại trừ Hồ Bắc, nơi được báo cáo lượng selen được dung nạp là 16 µg/ngày vào năm 2018 (Dinh và cs, 2018) và mức Se trong tóc ở tỉnh Hắc Long Giang chỉ là 0,26 mg/kg (Li và cs, 2014; Dinh và cs, 2018). Những khảo sát này chỉ ra rằng, tỷ lệ bệnh nhân khỏi bệnh ở các thành phố bên ngoài Hồ Bắc có tương quan đáng kể với lượng Se hấp thụ trong cơ thể. Cụ thể, hàm lượng Se trong cơ thể bệnh nhân càng cao thì tỷ lệ khỏi bệnh COVID-19 càng lớn. Moghaddam và cộng sự (2020) đã phát hiện ra rằng, nồng độ Se trong mẫu huyết thanh của những bệnh nhân COVID-19 sống sót cao hơn những người không sống sót (tương ứng với selen là $53,3 \pm 16,2$ và $40,8 \pm 8,1$ µg/L, selenoprotein là $3,3 \pm 1,3$ và $2,1 \pm 0,9$ mg/L).

Ebselen là một loại Se hữu cơ, đã được chứng minh có khả năng ức chế COVID-19 bằng cách liên kết cộng hóa trị với COVID-19 virion M^{pro} qua màng tế bào (Jin và cs, 2020). Ebselen không gây độc tế bào và đã được chứng minh là an toàn ở người (Lynch và cs, 2009; Masaki và cs, 2016; Kil và cs, 2017). Ebselen có hiệu quả nhất ở nồng độ 10 µM với các tế bào Vero bị nhiễm COVID-19 (Jin và cs, 2020). Tuy nhiên, nó cũng

được báo cáo gây ra nguy cơ tổn thương gan nghiêm trọng xảy ra trong trường hợp COVID-19 (Feng và cs, 2020). Mặt khác, Ebselen đã được tìm thấy là chất ức chế tổn thương gan khi cơ thể bị kích thích bởi nhiều loại hóa chất và vi trùng.

Tổn thương mô phổi có thể bắt đầu phản ứng bệnh lý miễn dịch, được gọi là cơn bão cytokine ở những người bệnh COVID-19. Trạng thái này được đặc trưng bởi sự gia tăng sản xuất các gốc tự do, viêm nhiễm và phóng thích quá mức các cytokine, tất cả đều gây viêm và tổn thương cơ quan (Bhaskar và cs, 2020). Cho đến nay, không có bằng chứng trực tiếp từ bệnh nhân COVID-19 khi selen làm hạn chế hình thành cơn bão cytokine; tuy nhiên, bằng chứng từ các nghiên cứu khác trên động vật và các nhà nghiên cứu ủng hộ vai trò của selen trong quá trình hình thành miễn dịch của COVID-19 (Jaspers và cs, 2007; Tseng và cs, 2012; Khoso và cs, 2018). Hơn nữa, selen tồn tại ở phổi thấp có thể cản trở quá trình sửa chữa và chữa lành của phổi. Trong tình trạng bệnh lý miễn dịch, sẽ có nguy cơ thiếu hụt selen và theo đó selen trong máu có khả năng giảm so với những bệnh nhân bình thường. Ngược lại, trong điều kiện thiếu selen, mức cytokine gây viêm trong máu tăng. Trong một nghiên cứu ở những người cao tuổi, những người có mức độ cao hơn của cytokine gây viêm IL-6, sự thiếu hụt selen có tỷ lệ cao và selen huyết thanh có liên quan nghịch với IL-6 (Tseng và cs, 2012). Ở gà, sự thiếu hụt selen làm giảm sự biểu hiện của các gen selenoprotein trong lách và tăng mức cytokine gây viêm (Khoso và cs, 2018). Trong các dòng tế bào biểu mô phế quản của người bị nhiễm virus cúm, các tế bào thiếu selen tạo ra nhiều IL-6 hơn hơn tế bào có đủ selen (Jaspers và cs, 2007). Các bằng chứng khác cho thấy tính đa hình (105G/A) ở một trong những selenoprotein quan trọng như selenoprotein S, có liên quan chặt chẽ với mức độ hoạt động của các cytokine gây viêm gồm IL-1 β , IL-6 và TNF- α (Curran và cs, 2005). Nghiên cứu này cho thấy tầm quan trọng của selenoprotein đến phản ứng viêm.

Nhiễm trùng máu là một trong những tình trạng bệnh lý miễn dịch phổ biến được đặc trưng bởi cơn bão cytokine và tình trạng viêm nặng và stress oxy hóa thường được bắt đầu bởi các kháng nguyên được giải phóng từ vi sinh vật sau khi nhiễm trùng. Thiếu hụt selen khá phổ biến ở bệnh nhân nhiễm trùng máu và mức độ thiếu hụt thường liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh (Huang và cs, 2012; Belsky và cs, 2018). Trong một nghiên cứu trên người, nồng độ selen trong huyết tương thấp được tìm thấy ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, nồng độ selen trong huyết tương ở những bệnh nhân nhiễm trùng máu sẽ giảm hơn so với những người không bị nhiễm trùng. So với bệnh nhân không nhiễm trùng máu, bệnh nhân nhiễm trùng máu có stress oxy hóa tăng do chỉ định GPx3 trong huyết tương thấp hơn nhưng hydroperoxit lipid và myeloperoxidase cao hơn và mức độ cao hơn của dấu hiệu viêm, CRP và thụ thể hoạt hóa plasminogen loại urokinase hòa tan (Mertens và cs, 2015). Bằng chứng từ các nghiên cứu trên động vật và con người cho thấy rằng, tình trạng selen tối ưu hoặc việc sử dụng selen có thể ngăn chặn việc sản xuất quá nhiều cytokine. Ở những bệnh nhân nặng với ARDS, bổ sung selen qua đường tĩnh mạch và bổ sung mức selen trong máu làm tăng khả năng chống oxy hóa của phổi và các chức năng của phổi. Hơn nữa, nồng độ IL-1 và IL-6 trong huyết thanh tương quan nghịch với selen huyết thanh (Mahmoodpoor và cs, 2018). Theo các kết quả nghiên cứu này, bổ sung selen có thể hình thành miễn dịch đối với SARS-CoV-2 và selen liên quan đến tỷ lệ tử vong và tỷ lệ chữa khỏi của COVID 19 (Moghaddam và cs, 2020; Zhang và cs, 2020).

Một số chức năng chính của selen bao gồm ngăn ngừa nhiễm virus, giảm khả năng gây bệnh của virus, tăng cường miễn dịch, giảm stress oxy hóa, giảm viêm và cơ chế sinh bệnh của COVID-19, chúng tôi thảo luận chi tiết về các chức năng này bên dưới.

4.1. Kết quả nghiên cứu

4.1.1. Bảng

Tất cả các bảng phải được canh giữa và phải được đặt ngay sau nội dung đề cập đến chúng. Bảng được đánh số thứ tự theo sự xuất hiện của chúng trong bài viết. Viết hoa tiêu đề của các bảng khi đề cập đến chúng trong văn bản (ví dụ: "xem Bảng 1").

Bảng 1

Tiêu đề bảng

Tiêu đề cột	Tiêu đề cột	Tiêu đề cột
Dòng 1	1	2
Dòng 2	3	4
Dòng 3	5	6

Nguồn: Cần dẫn nguồn (theo chuẩn APA 6th). Định dạng TNR, cỡ chữ 10

Ghi chú: Phần ghi chú (nếu có) phải được đặt ở cuối bảng

4.1.2. Hình

4.1.3. Công thức

5. Selen ức chế một số loại virus

Bằng chứng đầu tiên cho thấy vai trò của selen đối với các bệnh nhiễm trùng do virus là bệnh Keshan do virus Cocksackie gây ra. Trong đó, hàm lượng selen thấp là một trong những nguyên nhân dẫn đến nhiễm bệnh (Steinbrenner và cs, 2015). Để virus có thể lây nhiễm vào tế bào chủ, nó phải tìm được một thụ thể thích hợp để gắn kết. Trong trường hợp virus SARS-CoV-2, thụ thể chính là thụ thể ACE2. Sau khi gắn kết thụ thể, virus được đưa vào bên trong tế bào chủ thông qua quá trình nội bào, nơi xảy ra sự nhân lên của virus. Selen và selenoprotein ảnh hưởng gián tiếp đến các hoạt động của virus bằng cách góp phần vào một số cơ chế miễn dịch. Selen hỗ trợ tính toàn vẹn cấu trúc của hàng rào biểu mô hô hấp, hàng rào này sẽ làm giảm sự xâm nhập của virus vào các tế bào hô hấp.

Arbidol là một tác nhân kháng virus hiệu quả, ứng dụng lâm sàng của arbidol bị hạn chế bởi sự xuất hiện của các virus kháng thuốc. Để khắc phục hạn chế kháng thuốc, Li và cộng sự (2019) đã sử dụng các hạt nano biến tính với các vật liệu sinh học để khám phá các loại thuốc chống cúm mới. Hoạt động kháng virus của các hạt nano selen (SeNPs) đã thu hút sự chú ý ngày càng tăng trong lĩnh vực y sinh. Các SeNPs được biến đổi bề mặt bằng arbidol (Se@ARB) với các đặc tính kháng virus vượt trội theo hướng kháng thuốc được tổng hợp trong nghiên cứu hiện tại. Arbidol kết hợp SeNPs (Se@ARB) với ít độc tính hơn và đã ức chế được sự lây nhiễm H₁N₁. Se@ARB can thiệp vào sự tương tác giữa virus cúm H₁N₁ và tế bào vật chủ bằng cách ngăn chặn hoạt động của hemagglutinin (HA) và neuraminidase (NA). Se@ARB có thể ngăn H₁N₁ lây nhiễm vào các tế bào thận Madin-Darby (MDCK), ngăn chặn sự phân mảnh DNA và sự ngưng tụ chất nhiễm sắc. Hơn nữa, Se@ARB đã ức chế quá trình tạo ra các loại phản ứng oxy (ROS). Các thí nghiệm *in vivo* cho thấy, Se@ARB ngăn ngừa tổn thương phổi ở chuột nhiễm H₁N₁ thông qua nhuộm hematoxylin và eosin. Thử nghiệm TUNEL của các mô phổi cho thấy tổn thương DNA đạt mức cao nhưng giảm đáng kể khi điều trị bằng Se@ARB. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch cho thấy việc kích hoạt các con đường tín hiệu caspase-3, AKT và MAPK đã bị hạn chế bởi điều trị Se@ARB. Những kết quả này chứng

minh rằng, Se@ARB là một ứng cử viên được phẩm kháng virus đầy hứa hẹn để ức chế virus cúm H₁N₁.

Bằng chứng mới nhất về khả năng ảnh hưởng của selen tới các bệnh do virus cho thấy mối liên hệ giữa selen và các bệnh nhiễm virus. Một nghiên cứu ở Trung Quốc đã chỉ ra rằng, thiếu hụt selen làm tăng khả năng nhiễm hantavirus ở cả loài gặm nhấm và con người (Fang và cs, 2015). Hơn nữa, trong điều kiện thiếu selen, virus được phát hiện biến đổi nhanh chóng để trở nên độc hơn và khi bổ sung đủ hàm lượng selen, khả năng gây đột biến của virus giảm từ đó giảm độc lực của chúng (Beck và cs, 1994 và 2001; Steinbrenner và cs, 2015). Do đó, selen đóng một vai trò quan trọng trong việc giảm khả năng gây bệnh của virus và tỷ lệ nhiễm trùng cơ thể. Một số nghiên cứu đã phát hiện selen có liên quan trực tiếp đến khả năng chống lại các loại virus khác nhau như một số loại virus cúm, virus herpes simplex loại 1 (HSV-1), virus viêm gan C (HCV), virus coxsackie và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1:

Một số nghiên cứu selen chống lại virus trên thể giới

Thí nghiệm	Virus	Kết quả	Tác giả
Thí nghiệm trên 35 trẻ nhỏ dưới một tuổi nhập viện vì viêm phổi hoặc viêm tiểu phế quản do virus hợp bào hô hấp (RSV)	Respirator y syncytial virus (RSV)	Việc bổ sung Se làm tăng đáng kể mức Se và glutathione peroxidase trong huyết tương và các tế bào bạch cầu, cho thấy Se có thể thúc đẩy sự phục hồi của cơ thể sau khi mắc bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới cấp tính do virus hợp bào hô hấp (RSV) gây ra.	Liu và cộng sự (1997)
Thí nghiệm trên tế bào lympho B máu rôn	Epstein-Barr virus-early antigen (EBV-EA)	Sự biến đổi của tế bào lympho B trong máu rôn được kích thích bởi virus Epstein-Barr và biểu hiện của kháng nguyên sớm EBV (EBV-EA) trong tế bào Raji có thể bị ức chế đáng kể bởi chiết xuất gạo giàu Se. Nghiên cứu cho thấy, gạo giàu Se có thể được sử dụng để ngăn ngừa ung thư biểu mô vòm họng.	Jian và cộng sự (2003)
Thí nghiệm trên tế bào trong ống nghiệm	West Nile virus (WNV)	Bổ sung selen đầy đủ có thể là chìa khóa để bảo vệ các tế bào bị nhiễm West Nile virus (WNV) chống lại sự chết của tế bào do virus gây ra.	Verma và cộng sự (2008)
Thí nghiệm trên chuột	Coxsackie virus	Hàm lượng Se thích hợp có thể giúp cải thiện hoạt động của peroxidase lipid và giảm sản xuất các sản phẩm peroxid hóa lipid, do đó giảm tổn thương tế bào cơ tim do nhiễm virus coxsackie.	Zhang và cộng sự (2009)

Thí nghiệm trên tế bào trong ống nghiệm	Human immunodeficiency virus (HIV)	Nghiên cứu cho thấy bổ sung selen có thể làm giảm tải lượng virus HIV, tăng số lượng tế bào T CD4, giảm nguy cơ tiêu chảy. Từ đó, giảm nguy cơ nhập viện và cải thiện các triệu chứng của hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) của bệnh nhân.	Stone và cộng sự (2010)
Thí nghiệm trên chuột	A/NWS/33 influenza virus (H ₁ N ₁)	Bổ sung selen với nồng độ thích hợp có thể làm giảm tỉ lệ tử vong ở chuột bị nhiễm virus, làm tăng chỉ số miễn dịch TNF- α và IFN- γ <i>in vivo</i> , do đó cải thiện phản ứng miễn dịch chống lại virus cúm A/NWS/33 (H ₁ N ₁).	Yu và cộng sự (2010)
Thí nghiệm trên bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính liên quan đến HCV (CLD)	Hepatitis C virus (HCV)	Mức độ thiếu hụt selen liên quan đến sự tăng lên trầm trọng của hiện tượng xơ hóa gan ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính (CLD) liên quan đến HCV. Hơn nữa, nồng độ Se trong huyết thanh có tỉ lệ nghịch với mô hình cân bằng nội môi đối với các giá trị kháng insulin ($r = -0,304$, $p = 0,0338$). Vì vậy, thiếu Se dường như góp phần vào việc đề kháng insulin.	Himoto và cộng sự (2011)
Thí nghiệm trên mô hình tế bào và quá trình apoptosis trong ống nghiệm	Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)	Selen chống lại HSV-1 trong ống nghiệm bằng cách ức chế hiệu ứng tế bào và thúc đẩy quá trình chết của tế bào.	Wang và cộng sự (2012)

Do đó, selen có thể nâng cao khả năng miễn dịch và chống oxy hóa cho cơ thể con người, là cơ sở để giúp ngăn ngừa và điều trị các bệnh do virus gây ra. Bổ sung đủ selen có thể tăng cường hoạt động miễn dịch của con người và thúc đẩy quá trình kháng oxy hóa giúp tăng khả năng điều tiết để chống lại sự xâm nhập của các mầm bệnh.

6. Vai trò của Selen trong cân bằng oxy hóa khử

Selenoprotein có một vai trò quan trọng trong việc duy trì sự cân bằng oxy hóa khử trong tất cả các mô. Trong điều kiện thiếu selen, sẽ dẫn đến gia tăng rõ stress oxy hóa trong máu và mô ở động vật (Yang và cs, 2017). Trong số những trẻ nhiễm H₁N₁ của đại dịch 2009–2010, người ta thấy sự gia tăng mức độ peroxy hóa lipid và protein phản ứng C, nồng độ selen ở các đối tượng này khá thấp trong huyết tương và hồng cầu cũng như các hoạt động GPx1, GPx3 và TrxR (Erkekoğlu và cs, 2013). Ngược lại, bổ sung selen đã được chứng minh có khả năng làm giảm stress oxy hóa và hỗ trợ kiểm soát của các bệnh nhân bị bệnh nặng trong ICU (Mahmoodpoor và cs, 2018; Zhang và cs, 2020; Fakhrolmobasheri và cs, 2021). Nói chung, selenoprotein có chức năng chống oxy hóa gồm: hệ thống thioredoxin bao gồm thioredoxin, peroxidase thioredoxin, TrxRs và hệ thống oxy hóa khử thiol bao gồm glutathione (GSH), GSH reductase, glutaredoxin, GPxs

(Labunskyy và cs, 2014). Các selenoprotein này nằm ở các vị trí khác nhau trong tế bào như bào quan, tế bào chất và không gian ngoại bào. Nhìn chung, chức năng chính của selenoprotein là bảo vệ tế bào khỏi stress oxy hóa.

COVID-19 biểu hiện hoạt động gia tăng tần suất oxy hóa; do đó, bổ sung selen có lợi cho quá trình làm giảm quá trình oxy hóa. Việc sản xuất quá nhiều ROS và các gốc tự do khác là nguyên nhân gây tổn thương phổi, từ đó có thể tiến triển một số bệnh hiểm nghèo ở bệnh nhân COVID-19 (Yang, 2017). Một số bằng chứng cho thấy rằng, các loại selen có tính oxy hóa khử hoạt động có khả năng phản ứng với protease chính M^{pro} của SARS-CoV-2. Zhang và cộng sự (2020) cho rằng, các hợp chất selen phân tử thấp như methyl selenol, dimethyl selen và các hạt nano selen, có thể sửa đổi cysteine 145 dư lượng của protein M SARS-CoV-2. Việc sửa đổi này có thể ngăn chặn sự nhân lên của virus bằng cách giảm vòng đời của virus. Trong một loại virus RNA liên quan bệnh cúm, các hạt nano selen có chức năng trong thuốc amantadine làm giảm sự hình thành ROS trong dòng tế bào thận khi chúng bị nhiễm bệnh với virus cúm (Li và cs, 2019). Việc sử dụng selen có thể làm giảm stress oxy hóa, là một biện pháp đầy triển vọng ở những người nhiễm COVID-19. Vì vậy, ngoài selen, một số hợp chất khác có chức năng chống oxy hóa hiện đang được thử nghiệm. Một báo cáo từ thử nghiệm giai đoạn I trên các bệnh nhân COVID-19 bị bệnh nặng cho thấy, việc sử dụng thuốc nhuộm xanh methylen, cùng với các chất chống oxy hóa: vitamin C và N-acetyl cysteine đã cải thiện đáng kể các dấu hiệu của stress oxy hóa (Alamdari và cs, 2020).

7. Selen hỗ trợ tăng cường miễn dịch tiềm năng chống lại SARS-CoV-2 ?

Miễn dịch là cơ chế bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng bao gồm khả năng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải, cả hai đều bao gồm nhiều thành phần. Tuyến phòng thủ bẩm sinh đầu tiên chống lại virus bao gồm cơ chế bảo vệ không đặc hiệu và các rào cản hóa học được tạo thành từ các tế bào biểu mô còn nguyên vẹn trên bề mặt da và niêm mạc sẽ không cho phép virus dễ dàng xâm nhập vào cơ thể. Trên bề mặt niêm mạc của đường hô hấp, các tế bào biểu mô được bao bọc bằng chất lỏng và chất nhầy, giúp giảm thiểu sự bám dính trực tiếp của virus. Hơn nữa, chất lỏng bao gồm các peptit và các enzym có thể tiêu diệt các tác nhân xâm nhập thông thường (Marshall và cs, 2018). Selen tăng cường tổng hợp các protein phòng thủ và các enzyme chống oxy hóa có trên bề mặt niêm mạc (Shi và cs, 2019). Selen cần thiết cho các hoạt động của tế bào thực bào. Tế bào thực bào là một thành phần chính của hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Việc hấp thụ không đủ selen làm giảm mức selen trong tế bào thực bào, có thể làm giảm quá trình oxy hóa trong bạch cầu trung tính ở chuột thiếu selen (Huang và cs, 2012). Trong một nghiên cứu trên heo, các bạch cầu trung tính từ động vật thiếu selen biểu hiện sự giảm hoạt động thực bào so với động vật đối chứng (Yang và cs, 2017). Ở chuột, các gốc oxy tự do dư thừa được sản sinh nhiều hơn do thiếu selen gây ra, làm giảm khả năng thực bào của đại thực bào trong phúc mạc, suy yếu khả năng chống oxy hóa và tăng biểu hiện của các dấu hiệu viêm bao gồm cảm ứng nitric oxide synthase (iNOS), IL-1 β , IL-12, IL-10, prostaglandin E synthase (PTGE) và yếu tố hạt nhân kappa beta (NF- κ B) (Xu và cs, 2019). Vì vậy, trong điều kiện thiếu selen, các tế bào bị giảm khả năng thực bào và khả năng loại bỏ virus xâm nhập.

Ở những người nhiễm COVID-19, tổng số tế bào lympho gồm tế bào CD4⁺ T, tế bào CD8⁺ T, tế bào B và tế bào NK được phát hiện giảm mạnh và những trường hợp nặng có số lượng tế bào này thấp hơn so với những trường hợp nhẹ (Wang và cs, 2020). Tình trạng thiếu selen có thể ảnh hưởng đến một số thông số này, chẳng hạn như chức năng của tế bào B, sự biệt hóa và chức năng của tế bào T (Huang và cs, 2012). Selen

được nghiên cứu cho thấy có khả năng điều chỉnh mức độ thiol tự do và kích hoạt tế bào T. Ở chuột, thiếu hụt selen làm giảm sự tăng sinh tế bào T, trong khi bổ sung selen làm tăng hoạt hóa và biệt hóa tế bào T (Hoffmann và cs, 2010). Trong một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, nhóm được bổ sung selen tạo ra hiệu suất cao của kháng thể chống lại bạch hầu so với nhóm không bổ sung bằng đường tiêm (Hawkes và cs, 2001). Trong quá trình thiếu hụt selen, không phải tất cả các mô đều được cung cấp tương đương với lượng selen thấp và các tế bào miễn dịch là một trong những mô đầu tiên phải đối mặt với sự suy giảm selen nhanh chóng dẫn đến tổng hợp selenoprotein ít hơn. Điều này sẽ làm tăng nguy cơ bị nhiễm SARS-CoV-2 ở những người thiếu selen.

8. Sử dụng nano-selen để chống lại COVID-19 ?

Mối quan tâm chính của việc sử dụng Se để chống lại các loại virus khác nhau là độc tính của nó ở liều lượng cao. Do đó, Se có độc tính thấp được kỳ vọng đạt được mức tương đương khả năng kháng virus. NanoSe đã được đề xuất để điều trị các bệnh khác nhau như ung thư (Pi và cs, 2017) và bệnh Huntington (Cong và cs, 2019). NanoSe cũng được phát hiện là ít độc hơn và có tính sinh khả dụng cao hơn các hợp chất Se khác. Ví dụ: liều gây chết trung bình (LD_{50}) của nanoSe (113,0 mg/kg thể trọng) ở chuột cao hơn bảy lần so với selen hóa học (15,7 mg/kg thể trọng) và cao hơn bốn lần so với hợp chất Se hữu cơ như SeMet (25,6 mg/kg thể trọng) (Zhang và cs, 2001; Wang và cs, 2007). NanoSe cũng có thể làm tăng hiệu quả các tế bào giết tự nhiên do cytokine gây ra (CIK) trong máu ngoại vi của cơ thể. Ví dụ, bằng cách kết hợp các tế bào với nanoSe và CIK, nhiều tế bào giết tự nhiên NK có thể được tạo ra để thâm nhập vào khối u, điều này gây ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ cho liệu pháp miễn dịch ung thư hiệu quả (Liu và cs, 2020). Liu và cộng sự (2020) cũng đã phát hiện ra rằng, selenocystine thúc đẩy liệu pháp miễn dịch ung thư dựa trên tế bào NK. Hu và cộng sự (2019) đã chỉ ra rằng, nanoSe có thể tăng cường khả năng gây độc tế bào chống khối u của tế bào T V γ 9V δ 2 với hoạt tính chống khối u tuyệt vời. NanoSe có triển vọng lâm sàng rộng rãi trong liệu pháp miễn dịch. NanoSe có thể được chuyển hóa thành selenocystine, do đó điều chỉnh sự biểu hiện của nhiều loại protein và các chất chuyển hóa khác trong CIK và tế bào khối u, giúp thúc đẩy liệu pháp CIK (Liu và cs, 2020). Bên cạnh đó, nanoSe đã được chức năng hóa cũng có thể được phát triển để cải thiện hiệu quả của chúng trong việc chống lại SARS-CoV-2 (Yang và cs, 2017). NanoSe cũng có được phát hiện có khả năng tương thích sinh học tốt (Yang và cs, 2017; Huang và cs, 2019; Li và cs, 2020; Gao và cs, 2020) và cũng có thể được sử dụng như một chất vận chuyển thuốc kháng virus. Do đó, xét về những ưu điểm này của nanoSe, nó có triển vọng trong việc chống lại COVID-19.

9. Kết luận và kiến nghị

COVID-19 là một căn bệnh mới xuất hiện nhanh chóng có thể dẫn đến nguy kịch với biểu hiện suy hô hấp nghiêm trọng. Tăng stress oxy hóa và sản xuất quá mức các cytokine gây viêm là một phản ứng nghiêm trọng của bệnh COVID-19. Với hoạt tính chống oxy hóa cao và khả năng tăng cường khả năng miễn dịch cũng như các lợi ích khác của selen, đặc biệt là nanoSe. Việc xem xét đánh giá thêm các hướng nghiên cứu sử dụng selen trong cuộc chiến chống lại virus SARS-CoV-2 và phương pháp bổ sung selen để hỗ trợ cải thiện sức khỏe của bệnh nhân COVID-19 là điều mong muốn hợp lý nhằm cải thiện sức khỏe của bệnh nhân COVID-19. Chúng tôi hy vọng rằng Se và đặc biệt là nanoSe có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc chống lại COVID-19 trong tương lai gần.

Tài liệu tham khảo

- Adnan, S., M., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005
- Alamdari, D. H., Moghaddam, A. B., Amini, S., Keramati, M. R., Zarmehri, A. M., Alamdari, A. H., Koliakos, G. (2020). Application of methylene blue - vitamin C – N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *European Journal of Pharmacology*, 173494. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173494
- Bano, I., Baloch, A. R., Sajjad, H., Talpur, M. S. H., Khalid, A. (2021). A Novel Concept for Nano-Selenium Supplementation to Fight against COVID-19. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research*, 5(3), 264-268. doi: 10.26855/ijcemr.2021.07.006
- Beck, M. A., Kolbeck, P. C., Rohr, L. H., Shi, Q., Morris, V. C., & Levander, O. A. (1994). Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *Journal of Medical Virology*, 43(2), 166–170. doi:10.1002/jmv.1890430213
- Beck, M. A., Nelson, H. K., Shi, Q., Van Dael, P., Schiffrin, E. J., Blum, S., ... Levander, O. A. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *The FASEB Journal*, 15(8), 1481–1483. doi:10.1096/fj.00-0721fje
- Belsky, J. B., Wira, C. R., Jacob, V., Sather, J. E., & Lee, P. J. (2018). A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutrition Research Reviews*, 1–10. doi:10.1017/s0954422418000124
- Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J. S., ... Kutty, S. (2020). Cytokine Storm in COVID-19 Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*, 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01648
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., Napoli, R. D., (2020). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Checconi, P., De Angelis, M., Marcocci, M. E., Fraternale, A., Magnani, M., Palamara, A. T., & Nencioni, L. (2020). Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4084. doi:10.3390/ijms21114084
- Cong, W., Bai, R., Li, Y.-F., Wang, L., & Chen, C. (2019). Selenium Nanoparticles as an Efficient Nanomedicine for the Therapy of Huntington's Disease. *ACS Applied Materials & Interfaces*. doi:10.1021/acsami.9b12319
- Curran, J. E., Jowett, J. B. M., Elliott, K. S., Gao, Y., Gluschenko, K., Wang, J., ... Blangero, J. (2005). Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nature Genetics*, 37(11), 1234–1241. doi:10.1038/ng1655
- Dinh, Q. T., Cui, Z., Huang, J., Tran, T. A. T., Wang, D., Yang, W., ... Liang, D. (2018). Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: A review. *Environment International*, 112, 294–309. doi:10.1016/j.envint.2017.12.035
- Erkekoğlu, P., Aşçı, A., Ceyhan, M., Kızılgün, M., Schweizer, U., Ataş, C., (2013). Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children. *The Turkish journal of pediatrics*. 55(3), 271–82.
- Fakhrolmobasher, M., Nasr-Esfahany, Z., Khanahmad, H., Zeinalian, M. (2021). Selenium supplementation can relieve the clinical complications of COVID-19 and other similar viral infections. *Int J Vitam Nutr Res*, 91(3-4), 197-199. doi: 10.1024/0300-9831/a000663.
- Fang, L.-Q., Goeijenbier, M., Zuo, S.-Q., Wang, L.-P., Liang, S., Klein, S., ... de Vlas, S. (2015). The Association between Hantavirus Infection and Selenium Deficiency in Mainland China. *Viruses*, 7(1), 333–351. doi:10.3390/v7010333
- Feng, G., Zheng, I. K., Yan, Q., Rios, R. S., ... Zheng, M.-H. (2020). COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 8:18-24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018
- Gao, S., Li, T., Guo, Y., Sun, C., Xianyu, B., & Xu, H. (2020). Selenium- Containing Nanoparticles Combine the NK Cells Mediated Immunotherapy with Radiotherapy and Chemotherapy. *Advanced Materials*, 1907568. doi:10.1002/adma.201907568
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. doi:10.1056/nejmoa2002032
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1017–1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3

- Harthill, M. (2011). Review: Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some Viral Infectious Diseases. *Biological Trace Element Research*, 143(3), 1325–1336. doi:10.1007/s12011-011-8977-1
- Hawkes, W. C., Kelley, D. S., & Taylor, P. C. (2001). The Effects of Dietary Selenium on the Immune System in Healthy Men. *Biological Trace Element Research*, 81(3), 189–213. doi:10.1385/bter:81:3:189
- Himoto, T., Yoneyama, H., Kurokohchi, K., Inukai, M., Masugata, H., Goda, F., ... Masaki, T. (2011). Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Nutrition Research*, 31(11), 829–835. doi:10.1016/j.nutres.2011.09.021
- Hoffmann, F. W., Hashimoto, A. C., Shafer, L. A., Dow, S., Berry, M. J., & Hoffmann, P. R. (2010). Dietary Selenium Modulates Activation and Differentiation of CD4+ T Cells in Mice through a Mechanism Involving Cellular Free Thiols. *The Journal of Nutrition*, 140(6), 1155–1161. doi:10.3945/jn.109.120725
- Hosnedlova, B., Kepinska, M., Skalickova, S., Fernandez, C., Ruttkay-Nedecky, B., Peng, Q., ... Kizek, R. (2018). Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 13, 2107–2128. doi:10.2147/ijn.s157541
- Hu, Y., Liu, T., Li, J., Mai, F., Li, J., Chen, Y., ... Wu, Y. (2019). Selenium nanoparticles as new strategy to potentiate $\gamma\delta$ T cell anti-tumor cytotoxicity through upregulation of tubulin- α acetylation. *Biomaterials*, 119397. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.1
- Huang, B., Zhang, J., Hou, J., & Chen, C. (2003). Free radical scavenging efficiency of Nano-Se in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(7), 805–813. doi:10.1016/s0891-5849(03)00428-3
- Huang, J., Huang, W., Zhang, Z., Lin, X., Lin, H., Peng, L., & Chen, T. (2019). Highly Uniform Synthesis of Selenium Nanoparticles with EGFR Targeting and Tumor Microenvironment Responsive Ability for Simultaneous Diagnosis and Therapy of Nasopharyngeal Carcinoma. *ACS Applied Materials & Interfaces*. doi:10.1021/acsami.8b22678
- Huang, Y., He, L., Liu, W., Fan, C., Zheng, W., Wong, Y.-S., & Chen, T. (2013). Selective cellular uptake and induction of apoptosis of cancer-targeted selenium nanoparticles. *Biomaterials*, 34(29), 7106–7116. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.0
- Huang, Y., Wang, Q., Gao, J., Lin, Z., Bañuelos, G., Yuan, L., & Yin, X. (2013). Daily Dietary Selenium Intake in a High Selenium Area of Enshi, China. *Nutrients*, 5(3), 700–710. doi:10.3390/nu5030700
- Huang, Z., Rose, A. H., & Hoffmann, P. R. (2012). The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 16(7), 705–743. doi:10.1089/ars.2011.4145
- Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M.-H., Kwon, H. Y., & Lee, J.-S. (2020). Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.018
- Jaspers, I., Zhang, W., Brighton, L. E., Carson, J. L., Styblo, M., & Beck, M. A. (2007). Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(12), 1826–1837. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.
- Jian, S., Mei, C., Liang, Y., Li, D., Chen, Q., . (2003). Influence of selenium-rich rice transformation of umbilical blood B lymphocytes by Epstein-Barr virus and Epstein-Barr virus early antigen expression. *Chin J Cancer* 22(1), 26-29
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., ... Yang, H. (2020). Structure of M^{pro} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature*. doi:10.1038/s41586-020-2223-y
- Jing, L., J., Liu, J., Chen, Y., Ye, B., Li, N., Wang, X., ... Shao, J. (2020). Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108351. doi:10.1016/j.diabres.2020.108351
- Khoso, P. A., Zhang, Y., Yin, H., Teng, X., & Li, S. (2018). Selenium Deficiency Affects Immune Function by Influencing Selenoprotein and Cytokine Expression in Chicken Spleen. *Biological Trace Element Research*. doi:10.1007/s12011-018-1396-9
- Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M. A., Venkatesh, P., & Godugu, C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 802–812. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.146
- Kil, J., Lobarinas, E., Spankovich, C., Griffiths, S. K., Antonelli, P. J., Lynch, E. D., & Le Prell, C. G. (2017). Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 390(10098), 969–979. doi:10.1016/s0140-6736(17)31791-9
- Kumar, G. S., Kulkarni, A., Khurana, A., Kaur, J., & Tikoo, K. (2014). Selenium nanoparticles involve HSP-70 and SIRT1 in preventing the progression of type 1 diabetic nephropathy. *Chemico-Biological Interactions*, 223, 125–133. doi:10.1016/j.cbi.2014.09.017
- Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiological Reviews*, 94(3), 739–777. doi:10.1152/physrev.00039.2013

- Li, S., Bañuelos, G., Wu, L., & Shi, W. (2014). The Changing Selenium Nutritional Status of Chinese Residents. *Nutrients*, 6(3), 1103–1114. doi:10.3390/nu6031103
- Li, T., Pan, S., Gao, S., Xiang, W., Sun, C., Cao, W., & Xu, H. (2020). Diselenide–Pemetrexed Assemblies for Combined Cancer Immuno-, Radio-, and Chemotherapies. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(7), 2700–2704. doi:10.1002/anie.201914453
- Li, Y., Li, X., Wong, Y.-S., Chen, T., Zhang, H., Liu, C., & Zheng, W. (2011). The reversal of cisplatin-induced nephrotoxicity by selenium nanoparticles functionalized with 11-mercaptop-1-undecanol by inhibition of ROS-mediated apoptosis. *Biomaterials*, 32(34), 9068–9076. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.0
- Li, Y., Lin, Z., Gong, G., Guo, M., Xu, T., Wang, C., ... Zhu, B. (2019). Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by selenium nanoparticles functionalized with arbidol through ROS-mediated signaling pathways. *Journal of Materials Chemistry B*. doi:10.1039/c9tb00531e
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 13, 757–772. doi:10.2147/cia.s158513
- Liu, C., Lai, H., & Chen, T. (2020). Boosting Natural Killer Cell-Based Cancer Immunotherapy with Selenocystine/Transforming Growth Factor-Beta Inhibitor-Encapsulated Nanoemulsion. *ACS Nano*. doi:10.1021/acsnano.9b10103
- Liu, T., Xu, L., He, L., Zhao, J., Zhang, Z., Chen, Q., & Chen, T. (2020). Selenium nanoparticles regulates selenoprotein to boost cytokine-induced killer cells-based cancer immunotherapy. *Nano Today*, 35, 100975. doi:10.1016/j.nantod.2020.100975
- Liu, X., Yin, S., Li, G., Gao, H., Fang, H. (1997). Effects of selenium supplement on acute lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Chin J Prev Med*, 31(6), 358–361.
- Lobinski, R., Edmonds, J. S., Suzuki, K. T., & Uden, P. C. (2000). Species-selective determination of selenium compounds in biological materials (Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 72(3), 447–461. doi:10.1351/pac200072030447
- Lynch, E., & Kil, J. (2009). Development of Ebselen, a Glutathione Peroxidase Mimic, for the Prevention and Treatment of Noise-Induced Hearing Loss. *Seminars in Hearing*, 30(01), 047–055. doi:10.1055/s-0028-1111106
- Mahmoodpoor, A., Hamishehkar, H., Shadvar, K., Ostadi, Z., Sanaie, S., Saghaleini, S. H., & Nader, N. D. (2018). The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunological Investigations*, 1–13. doi:10.1080/08820139.2018.1496098
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0278-1
- Masaki, C., Sharpley, A. L., Cooper, C. M., Godlewska, B. R., Singh, N., Vasudevan, S. R., ... Cowen, P. J. (2016). Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on impulsivity and emotional processing. *Psychopharmacology*, 233(14), 2655–2661. doi:10.1007/s00213-016-4319-5
- Mehdi, Y., Hornick, J.-L., Istasse, L., & Dufrasne, I. (2013). Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules*, 18(3), 3292–3311. doi:10.3390/molecules18033292
- Mertens, K., Lowes, D. A., Webster, N. R., Talib, J., Hall, L., Davies, M. J., ... Galley, H. F. (2015). Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *British Journal of Anaesthesia*, 114(6), 990–999. doi:10.1093/bja/aev073
- Moghaddam, A., Heller, R. A., Sun, Q., Seelig, J., Cherkezov, A., Seibert, L., ... Schomburg, L. (2020). Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*, 12(7), 2098. doi:10.3390/nu12072098
- Navarro-Alarcon, M., & Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of The Total Environment*, 400(1-3), 115–141. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.06.6
- Pi, J., Jiang, J., Cai, H., Yang, F., Jin, H., Yang, P., ... Chen, Z. W. (2017). GE11 peptide conjugated selenium nanoparticles for EGFR targeted oridonin delivery to achieve enhanced anticancer efficacy by inhibiting EGFR-mediated PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *Drug Delivery*, 24(1), 1549–1564. doi:10.1080/10717544.2017.1386729
- Pyrzynska, K. (1998). Speciation of Selenium Compounds. *Analytical Sciences*, 14(3), 479–483. doi:10.2116/analsci.14.479
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, 16(1). doi:10.1186/s12985-019-1182-0
- Scott, M. L. (1973). The Selenium Dilemma. *The Journal of Nutrition*, 103(6), 803–810. doi:10.1093/jn/103.6.803
- Shi, X., Wang, W., Zheng, S., Zhang, Q., & Xu, S. (2019). Selenomethionine relieves inflammation in the chicken trachea caused by LPS though inhibiting the NF-κB pathway. *Biological Trace Element Research*. doi:10.1007/s12011-019-01789-1
- Shibata, Y. (1992). Selenium and arsenic in biology: Their chemical forms and biological functions. *Advances in Biophysics*, 28, 31–80. doi:10.1016/0065-227x(92)90022-j

- Steinbrenner, H., Al-Quraishy, S., Dkhil, M. A., Wunderlich, F., & Sies, H. (2015). Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections. *Advances in Nutrition*, 6(1), 73–82. doi:10.3945/an.114.007575
- Stone, C. A., Kawai, K., Kupka, R., & Fawzi, W. W. (2010). Role of selenium in HIV infection. *Nutrition Reviews*, 68(11), 671–681. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00337.x
- Tseng, C.-K., Ho, C.-T., Hsu, H.-S., Lin, C.-H., Li, C.-I., Li, T.-C., ... Lin, W.-Y. (2012). Selenium is inversely associated with interleukin-6 in the elderly. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 17(3), 280–284. doi:10.1007/s12603-012-0376-6
- Van, D., N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564–1567. doi:10.1056/nejmc2004973
- Verma, S., Molina, Y., Lo, Y. Y., Cropp, B., Nakano, C., Yanagihara, R., & Nerurkar, V. R. (2008). In vitro effects of selenium deficiency on West Nile virus replication and cytopathogenicity. *Virology Journal*, 5(1), 66. doi:10.1186/1743-422x-5-66
- Violi, F., Oliva, A., Cangemi, R., Ceccarelli, G., Pignatelli, P., Carnevale, R., ... Mastroianni, C. M. (2020). Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biology*, 36, 101655. doi:10.1016/j.redox.2020.101655
- Wang, A., Yu, K., Zou, W., Song, K. (2012). Anti-herpes simplex virus type 1 activity of trace element selenium in vitro. *J Nanchang Univ* 52(9), 1-4.
- Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., ... Zhang, Y. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1093/infdis/jiaa150
- Wang, H., Wei, W., Zhang, S.-Y., Shen, Y.-X., Yue, L., Wang, N.-P., & Xu, S.-Y. (2005). Melatonin-selenium nanoparticles inhibit oxidative stress and protect against hepatic injury induced by Bacillus Calmette-Guérin/lipopolysaccharide in mice. *Journal of Pineal Research*, 39(2), 156–163. doi:10.1111/j.1600-079x.2005.00231.x
- Wang, H., Zhang, J., & Yu, H. (2007). Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: Comparison with selenomethionine in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(10), 1524–1533. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.
- Xu, J., Gong, Y., Sun, Y., Cai, J., Liu, Q., Bao, J., ... Zhang, Z. (2019). Impact of Selenium Deficiency on Inflammation, Oxidative Stress, and Phagocytosis in Mouse Macrophages. *Biological Trace Element Research*. doi:10.1007/s12011-019-01775-7
- Yang, T., Zhao, Z., Liu, T., Zhang, Z., Wang, P., Xu, S., ... Shan, A. (2017). Oxidative stress induced by Se-deficient high-energy diet implicates neutrophil dysfunction via Nrf2 pathway suppression in swine. *Oncotarget*, 8(8). doi:10.18632/oncotarget.14550
- Yang, Y., Xie, Q., Zhao, Z., He, L., Chan, L., Liu, Y., ... Chen, T. (2017). Functionalized Selenium Nanosystem as Radiation Sensitizer of 125I Seeds for Precise Cancer Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(31), 25857–25869. doi:10.1021/acsami.7b07167
- Yang, Y., Xie, Q., Zhao, Z., He, L., Chan, L., Liu, Y., ... Chen, T. (2017). Functionalized Selenium Nanosystem as Radiation Sensitizer of 125I Seeds for Precise Cancer Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(31), 25857–25869. doi:10.1021/acsami.7b07167
- Yu, L., Sun, L., Nan, Y., & Zhu, L.-Y. (2010). Protection from H1N1 Influenza Virus Infections in Mice by Supplementation with Selenium: A Comparison with Selenium-Deficient Mice. *Biological Trace Element Research*, 141(1-3), 254–261. doi:10.1007/s12011-010-8726-x
- Zhang, J.-S., Gao, X.-Y., Zhang, L.-D., & Bao, Y.-P. (2001). Biological effects of a nano red elemental selenium. *BioFactors*, 15(1), 27–38. doi:10.1002/biof.5520150103
- Zhang, F., Wang, H., Zhao, L., Duan, Y. & Gao, Y. (2009). Effect of selenium on lipid peroxidation of coxsackie venereal myocarditis in mice. *Chin J Appl Physiol* 26(1), 70-71.
- Zhang, J., Saad, R., Taylor, E. W., & Rayman, M. P. (2020). Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biology*, 37, 101715. doi:10.1016/j.redox.2020.101715
- Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. doi:10.1093/ajcn/nqaa095
- Zhang, J., Wang, X., & Xu, T. (2007). Elemental Selenium at Nano Size (Nano-Se) as a Potential Chemopreventive Agent with Reduced Risk of Selenium Toxicity: Comparison with Se-Methylselenocysteine in Mice. *Toxicological Sciences*, 101(1), 22–31. doi:10.1093/toxsci/kfm221

Các thế hệ vaccine COVID-19

COVID-19 vaccine generations

Mai Quốc Gia, Lê Thị Xuân Trang, Đào Mỹ Linh, Trần Văn Hiếu*

PTN. Cảm biến sinh học, Khoa Sinh học-Công nghệ Sinh học

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

*Tác giả liên hệ: tvhieu@hcmus.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	COVID-19 là một đại dịch nguy hiểm, đe dọa đến tính mạng con người, và gây thiệt hại trầm trọng đến nền kinh tế - xã hội trên toàn thế giới. Nguyên nhân gây ra đại dịch là một biến thể virus mới thuộc chi <i>Betacoronavirus</i> , được gọi là SARS-CoV-2. Nhờ vào những hiểu biết về virus, các nhà khoa học đã và đang phát triển vaccine phòng COVID-19 nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Hiện tại, 18 loại vaccine được chấp nhận trên thế giới, trong đó có sáu loại được cấp phép lưu hành tại Việt Nam. Các vaccine này thuộc vaccine thế hệ thứ nhất, thứ hai, và thứ ba. Trong bài đánh giá này, chúng tôi đã trình bày sơ lược về cấu trúc, cơ chế xâm nhiễm và gây bệnh của SARS-CoV-2. Sau đó, đưa ra một số nhận định về ưu, nhược điểm của các thế hệ vaccine COVID-19 đang được sử dụng ở Việt Nam. Ngoài ra, một số chiến lược phát triển vaccine được trình bày. Trong đó, nổi bật là vaccine niêm mạc, hứa hẹn sẽ mang lại những cải tiến vượt bậc trong công cuộc phòng ngừa COVID-19.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa:	
COVID-19, vaccine đường tiêm, vaccine niêm mạc	
ABSTRACT	
Keywords:	
COVID-19, injection vaccine, mucosal vaccine	COVID-19 pandemic is currently threatening human life and causing serious damage to socio-economic all over the world. The disease caused by a new virus variant of the <i>Betacoronavirus</i> , also known as SARS-CoV-2. In order to reduce morbidity and mortality, scientists worldwide are working their best to develop vaccines against this disease. There are 18 vaccines have been approved for emergency use by at least one regulatory authority in the world, of which six have been approved in Vietnam at this moment. These approvals belong to three generations: first, second, and third-generation vaccines. This article will briefly discuss about the structure, mechanism of infection, and pathogenicity of SARS CoV-2. We also evaluated the strengths and weaknesses of those COVID-19 vaccines are being used in Vietnam. Besides, we also mentioned about other vaccine development strategies with the prominent

mucosal vaccine which is promising to bring a great improvement in the prevention of COVID-19.

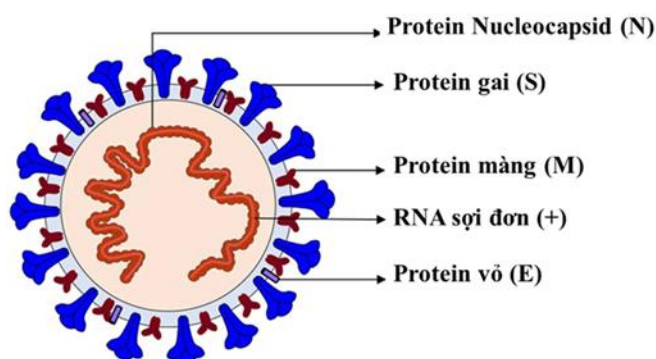
1. Đại dịch COVID-19

Bệnh COVID-19 lần đầu tiên được phát hiện tại thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc vào cuối năm 2019. Bệnh lây lan, và gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến y tế, kinh tế, xã hội toàn cầu. Tính đến 22/8/2021, có khoảng 211 triệu người mắc COVID-19, hơn 4,4 triệu bệnh nhân tử vong, các con số này không ngừng tăng lên (Organization, 2021c). Đến 09/9/2021, nước ta có 576.096 ca nhiễm, dẫn đến 14.470 trường hợp tử vong. Thống kê cho thấy bệnh nhân mắc COVID có các biểu hiện lâm sàng như sốt, ho, đau họng, viêm mũi, khó thở, mệt mỏi, tiết đờm, đau cơ, tiêu chảy... Trong đó biểu hiện sốt, ho, khó thở là triệu chứng được tìm thấy ở nhiều bệnh nhân nhất.

Từ ca nhiễm đầu tiên, các nhà khoa học đã xác định được tác nhân chính gây ra đại dịch này là coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Virus này được tìm thấy nhiều ở dơi. Nó đã tiến hóa vượt qua rào cản về loài để gây bệnh trên người. Virus này có khả năng lây lan nhanh qua giọt bắn, khí dung đường hô hấp; tiếp xúc trực tiếp với người bệnh hoặc qua các bề mặt nhiễm virus.

2. Tác nhân gây bệnh

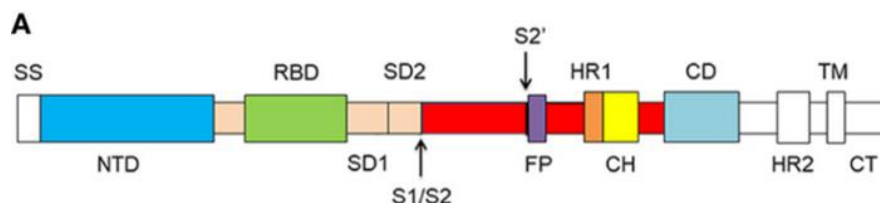
Coronavirus (CoVs) là virus RNA sợi dương (+ssRNA) mang gai glycoproteins trên vỏ. Chúng có hình dáng như chiếc vương miện (corona/crown) dưới kính hiển vi nên tên chúng cũng được xuất phát từ đây. CoVs thuộc phân họ Coronavirinae, và bao gồm bốn chi: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus*, và *Gammacoronavirus* (Pal et al., 2020). SARS-CoV-2 thuộc chi *Betacoronavirus*, cùng chi với chủng virus gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS hay SARS-CoV-1), và chủng gây hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS). Cấu trúc của virus SARS-CoV-2 bao gồm màng lipid kép bên ngoài, chứa protein gai (Spike - S), protein vỏ (Envelope - E), và protein màng (Membrane - M); vật chất di truyền bên trong là RNA, được liên kết với protein Nucleocapsid (N); và 16 protein không cấu trúc (Nonstructural Protein - nsp) (Hình 1) (Zhang et al., 2021).



Hình 1: Cấu trúc SARS-CoV-2 (Zhang et al., 2021)

Protein S là glycoprotein xuyên màng, hình thành homotrimers nhô ra khỏi bề mặt virus. Protein này gồm hai tiểu đơn vị S1 và S2. S1 chứa vùng chức năng đầu N (N-terminal Domain - NTD), và vùng liên kết thụ thể (Receptor Binding Domain - RBD). Vùng NTD chứa các vị trí quan trọng, hỗ trợ cho RBD. Vùng RBD gồm hai phần: cấu trúc lõi và mô-típ liên kết thụ thể (Receptor Binding Motif – RBM). Cấu trúc lõi chứa

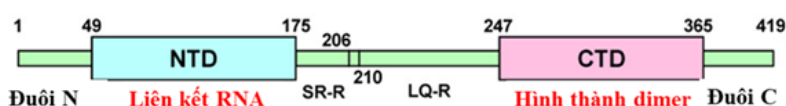
năm phiên β , và ba xoắn α ; RBM được hình thành từ hai phiên β và hai xoắn α . RBM chứa các vị trí liên kết với thụ thể ACE2 trên tế bào chủ, mở đầu cho quá trình xâm nhiễm (Seyran et al., 2021). S2 gồm peptide dung hợp (Fusion Peptide - FP), Heptad Repeat 1 (HR1), xoắn trung tâm (Central Helix – CH), vùng kết nối (Connector Domain – CD), Heptad Repeat 2 (HR2), vùng xuyên màng (Transmembrane Domain – TM), và đuôi nội bào (Cytoplasmic Tail – CT) (**Hình 2**). Protein S có hai vị trí phân cắt quan trọng là S1/S2 (vị trí phân cắt Furin – FCS), giúp phân ly hai tiểu đơn vị trong quá trình xâm nhiễm; và vị trí phân cắt S2' để bộc lộ FP. Chức năng chính của S2 là hợp nhất màng tế bào virus với màng tế bào chủ (Huang et al., 2020; Yuan & Wen, 2021).



Hình 2: Cấu trúc cơ bản của protein gai (Wang et al., 2020)

Protein E là protein xuyên màng, kích thước khoảng 76-109 axit amin. Protein này có đầu N ngắn, dài khoảng 7-12 axit amin, và ưa nước; tiếp đến là một vùng xuyên màng kỵ nước khoảng 25 axit amin; và cuối cùng là một đầu C dài, ưa nước (Sarkar & Saha, 2020). Vùng xuyên màng kỵ nước chứa một chuỗi xoắn α lưỡng cực, được dự đoán có vai trò như kênh vận chuyển ion (Kuzmin et al., 2021).

Protein N dài 419 axit amin, có ba vùng chức năng là vùng đầu N (N-terminal Domain – NTD), vùng giàu Ser/Arg (SR-rich – SR-R), và vùng đầu C (C-terminal domain – CTD). Trong đó, NTD là vùng liên kết với RNA thông qua một cấu trúc “loop-phiên β -loop”, SR-R chịu trách nhiệm quá trình phosphoryl hóa sơ cấp, và CTD có vai trò chính trong quá trình oligome hóa (**Hình 3**) (Matsuo, 2021). Protein N bao bọc bộ RNA, giúp duy trì cấu trúc RNA, đồng thời hỗ trợ cho quá trình phiên mã, sao chép RNA virus (Bai et al., 2021).

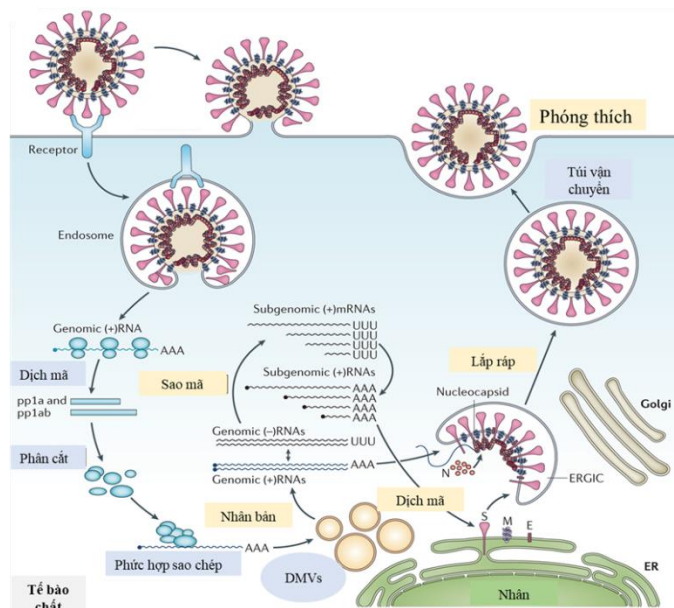


Hình 3: Cấu trúc protein N của SARS-CoV-2 (Matsuo, 2021)

Cấu trúc protein màng M đặc trưng bởi một cụm ba xoắn (triple-helix bundle), tạo thành khu vực có ba vùng xuyên màng; vùng đầu N ngắn, nằm bên ngoài vỏ; và vùng đầu C khá dài, nằm phía bên trong. Cấu trúc protein M có sự tương đồng với protein vận chuyển đường ở sinh vật nhân sơ (SemiSWEET), từ đó các nhà khoa học cho rằng protein M hỗ trợ tăng sinh, sao chép, và tránh né hệ miễn dịch của vật chủ. Ngoài ra, protein M cũng có sự liên kết với các protein khác. Sự liên kết giữa protein M với protein N giúp ổn định, và thúc đẩy quá trình lắp ráp virus. Đột biến trong liên kết giữa protein M và protein E làm ảnh hưởng đến khả năng bám và xâm nhập vào tế bào chủ (Bianchi et al., 2020).

SARS-CoV-2 bắt đầu xâm nhập vào tế bào chủ bằng cách gắn vùng S1 với thụ thể Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2) trên các tế bào biểu mô hô hấp (Gadanec et al., 2021). Sau đó, chúng dung hợp với màng tế bào, hoặc nhập bào với sự

hỗ trợ của protease Cathepsin-L (Huang et al., 2006). Khi giải phóng vào tế bào chất, RNA virus được dịch mã, và tạo ra các polyprotein (pp1a và pp1b). Protease của virus sẽ cắt các polyprotein này thành phức hợp protein sao chép phi cấu trúc, quan trọng nhất là RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). Để bắt đầu cho sự nhân đôi, virus tạo ra túi màng kép (Double-membrane Vesicles – DMV) từ mạng lưới nội chất; và các (-RNA) từ (+RNA) của virus. Các (-RNA) này là khuôn để tạo genome của virus, và các subgenomic (sgRNA). Các sgRNA chịu trách nhiệm dịch mã các protein cần thiết khác như: protein N, protein E,... Sau cùng, virus mới được lắp ráp thông qua bộ máy Golgi, và tiết ra bên ngoài (**Hình 4**) (V'Kovski, et al., 2021).



Hình 4: Quy trình sao chép của SARS-CoV-2 (Wit et al., 2016)

Hiện nay, nhiều biện pháp phòng ngừa được thực hiện như mang khẩu trang, khử khuẩn, giữ khoảng cách, cách ly bệnh nhân hay người nghi nhiễm. Nhưng chúng đều là biện pháp thụ động, nguy cơ lây nhiễm vẫn rất cao. Do đó, phòng bệnh bằng vaccine là liệu pháp tối ưu nhất hiện nay. Có 18 loại vaccine COVID-19 đã được chấp nhận và sử dụng ở các quốc gia khác nhau trên thế giới như: Pfizer, AstraZeneca, Janssen, Moderna, Vero Cell, Sputnik V, Covax, Novavax, Covivax, VBC-COV19-154,... (Organization, 2021b). Trong đó, có bảy loại được cấp phép sử dụng tại Việt Nam, bao gồm: Hayat-vax, Vero Cell, AstraZeneca, Janssen, Sputnik V, Pfizer/BioNTech, và Moderna.

3. Vaccine phòng SARS-CoV-2

Vaccine là chế phẩm sinh học, có khả năng kích thích cơ thể tạo các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chủ động. Vaccine chứa mầm bệnh, hoặc thành phần của mầm bệnh, được xử lý nhằm đảm bảo tính an toàn, nhưng vẫn giữ tính sinh miễn dịch. Nhìn chung, vaccine được chia thành ba thể hệ: vaccine thể hệ thứ nhất, thứ hai, và thứ ba.

3.1. Vaccine thể hệ thứ nhất – Toàn phần

Vaccine toàn phần gồm hai loại là: vaccine nhược độc và vaccine bất hoạt. Thông qua một số phương pháp, virus được làm giảm, hoặc mất độc lực, và hình thành vaccine nhược độc (Minor, 2015). Sau khi bị làm yếu, virus vẫn có khả năng nhân lên, nhưng mất khả năng gây bệnh. Vaccine này cho hiệu quả tương đối cao, tạo được miễn dịch dịch thể, và miễn dịch tế bào, thời gian miễn dịch lâu dài. Tuy nhiên, độ an toàn của

vaccine này là không cao. Số ít virus đã xử lý những vẫn chưa hết độc lực. Khi được tiêm vào người bị ức chế miễn dịch, chúng có khả năng phục hồi và gây nguy hiểm. Do thông tin về SARS-CoV-2 là chưa đầy đủ cũng như độc lực cao, nên ít vaccine nhược độc được phát triển (Kyriakidis et al., 2021).

Thay vì làm giảm độc lực, các nhà nghiên cứu tiến hành giết chết mầm bệnh bằng các tác nhân hóa, lý để tạo ra vaccine bất hoạt. Các mầm bệnh đã bị tiêu diệt, không còn khả năng sinh, nên tính an toàn của loại này rất cao. Tuy nhiên, loại vaccine này vẫn còn một số yếu điểm. Vẫn có xác suất (dù rất nhỏ) mầm bệnh không chết, có thể gây biến chứng (Tahamtan et al., 2017). Mầm bệnh mất khả năng tăng sinh nên hầu như không tạo miễn dịch tế bào; cũng như dễ dàng bị loại bỏ khỏi cơ thể, làm giảm hiệu quả vaccine. BBIBP-CorV của Sinopharm (hay còn gọi là Vero cell) là vaccine dạng này. BBIBP-CorV dựa chủng 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (HB02), và được phát triển bởi Viện Sinh phẩm Bắc Kinh (Xia et al., 2021). Chủng HB02 đã được thu nhận và chuyển vào dòng tế bào Vero để tạo ra sản phẩm vaccine. BBIBP-CorV cho năng suất cao, với các đặt tính di truyền ổn định. Trong thử nghiệm giai đoạn I, liều cao (8 μ g/liều) cho lượng kháng thể cao hơn liều trung bình (4 μ g/liều) ở ngày 14 sau tiêm. Đến ngày 28, lượng kháng thể trung hòa ở hai liều là tương tự nhau. Thử nghiệm sàng giai đoạn II, liều trung bình được tiêm hai lần (ngày 0 và 21) đã tạo lượng kháng thể trung hòa rất cao (Yan et al., 2021). Gần đây, một số biến thể SARS-CoV-2 đáng lo ngại đã được tìm thấy, đặc biệt là 501Y.V2, làm dấy lên lo ngại về hiệu quả của vaccine. Một thử nghiệm đã cho thấy các mẫu huyết thanh từ 12 người tiêm BBIBP-CorV đã trung hòa được biến thể này (Huang et al., 2021).

Ưu điểm chung của vaccine thể hệ thứ nhất là có khả năng kích thích miễn dịch mạnh mẽ mà không cần tá dược (Frederiksen et al., 2020). Đây cũng là thể hệ vaccine được sản xuất phổ biến nhất, và được thẩm định kỹ càng bởi WHO.

3.2 Vaccine thể hệ thứ hai – Tiêm đơn vị

Vaccine thể hệ thứ nhất sử dụng toàn bộ virus để làm kháng nguyên, có thể dẫn đến một số trường hợp virus hồi tính. Nhằm khắc phục các nhược điểm này, nhiều vaccine COVID-19 đang được phát triển theo vaccine thể hệ hai.

Ở vaccine này, kháng nguyên là các thành phần của virus chứ không phải virus toàn vẹn. Chiến lược này loại bỏ mọi nguy cơ tiềm tàng ở vaccine toàn phần, nhưng nó đòi hỏi tăng lượng, tăng liều, và sự hỗ trợ của tá dược. Bản chất của kháng nguyên có thể là protein, polysaccharide,... Với sự phát triển vượt bậc của công nghệ protein, kháng nguyên protein ngày càng được sử dụng phổ biến, và được thu nhận bằng các phương pháp protein tái tổ hợp, hoặc thu nhận và tinh sạch protein trực tiếp từ mầm bệnh. Ở SARS-CoV-2, cơ chế xâm nhập phụ thuộc protein S, do đó, protein S trở thành mục tiêu của các kháng thể. Kháng nguyên có thể là toàn bộ protein S, hoặc vùng RBD của nó. Một số vaccine dạng này đang được thử nghiệm lâm sàng trên người, ví dụ dễ thấy nhất chính là Nanocovax, do công ty Nanogen Việt Nam phát triển. Nanocovax đã tạo thành công kháng thể IgG kháng đặt hiệu protein S, có khả năng chống lại chủng gốc ở Vũ Hán, và biến thể B.1.1.7 của Anh. Các kết quả thử nghiệm đã cho thấy độ an toàn của Nanocovax, các phản ứng phụ là rất nhỏ, sẽ biến mất trong vòng 48 giờ. Tuy nhiên, tín hiệu của miễn dịch tế bào là không rõ ràng, đáp ứng thiên về hướng Th2, điều này có thể do tác động của tá dược nhôm.

Tuy nhiên, protein có kích thước nhỏ, dễ bị phân huỷ trước khi sinh miễn dịch. Do đó, chúng thường được trộn với tá dược, hoặc đính lên các vật mang. Vật mang

thường thấy là hạt Virus-like particle (VLP). Các hạt này có cấu tạo giống virus, không chứa vật liệu di truyền bên trong, và đỉnh kháng nguyên bên ngoài. Cấu hình giống nhưng không phải virus, VLP cho tính an toàn tuyệt đối, và có khả năng kích hoạt phản ứng miễn dịch mạnh mẽ. Quy trình phức tạp, với công nghệ cao chính là khó khăn lớn nhất của vaccine này. Novavax là vaccine sử dụng VLP, được phát triển bởi công ty Novavax (Mỹ). Vaccine được xây dựng bằng cách thu nhận protein S tái tổ hợp từ baculovirus gắn chúng vào lên hạt nano lipid, và kết hợp cùng tá dược Matrix-M (Tian et al., 2021). Cấu trúc protein S được ổn định bằng cách đột biến vị trí phân cắt FCS (Pallesen et al., 2017), và Matrix-M là tá dược có khả năng hỗ trợ miễn dịch mạnh (Reimer et al., 2012). Novavax đã kích thích tạo IgG kháng đặc hiệu protein S, đồng thời phản ứng miễn dịch tế bào hướng Th1 cũng được nhận thấy (Keech et al., 2020). Một nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả của Novavax cho thấy khả năng chống lại SARS-CoV-2 là 89,7% ở những người tiêm hai mũi, và có phép cơ thể kháng lại biến thể B.1.1.7 của Anh (Heath et al., 2021). Ví dụ mô phỏng về hình ảnh một VLP được minh họa trong Hình 5.



Hình 5: Trái châu Noel được đính gai protein virus. (GS. Liz Klein ở College of Public Health, Ohio State University)

3.3 Vaccine thể hệ thứ ba – Vector virus và Nucleic acid

Khác với các loại trên, ở vaccine thể hệ thứ ba, kháng nguyên protein không được thu từ vi sinh vật, mà được sản xuất ngay trong tế bào chủ (Rauch et al., 2018). Vaccine này bao gồm vaccine vector virus và vaccine nucleic acid. Nguyên tắc chung của loại này là dựa vào các tài nguyên sẵn có, và vật liệu di truyền từ vaccine, protein kháng nguyên sẽ được sản xuất ngay bên trong tế bào chủ. Sau khi nhập bào, DNA/mRNA sẽ được phiên mã, dịch mã thành kháng nguyên protein. Protein này bị phá vỡ thành các đoạn nhỏ, hoặc biểu hiện lên bề mặt tế bào. Các đoạn nhỏ trong tế bào chất sẽ kích thích miễn dịch qua trung gian tế bào, hoạt hóa tế bào T gây độc (TCD8) (Kim et al., 2021). Các protein S trên bề mặt tế bào sẽ được nhận diện và trình diện trên MHC-II, giúp hoạt hóa tế bào T hỗ trợ (TCD4), kích hoạt đáp ứng miễn dịch dịch thể, hoạt hóa và kích thích tế bào B tạo kháng thể.

Ở vaccine vector virus, vector được sử dụng thường là adenovirus, retrovirus, hay lentivirus (Ura et al., 2014), và các chủng này có hoặc mất khả năng sao chép. Với virus có khả năng sao chép, liều lượng sử dụng dù thấp vẫn tạo được đáp ứng miễn dịch mạnh. Ở virus không sao chép, lượng sử dụng cần nhiều hơn do chúng không thể tự lan truyền. Dù lượng sử dụng nhiều hơn, nhưng virus không sao chép có độ an toàn cao hơn. Nhược điểm của vaccine virus này đến từ bản chất của vector. Khi cơ thể đã có sẵn các kháng thể chống lại vector này, hiệu quả miễn dịch của vaccine sẽ giảm xuống đáng kể (Callaway, 2020). Vấn đề này sẽ được giải quyết một cách đơn giản là sử dụng các vector không xuất hiện ở người. Một số vaccine virus SARS-CoV-2 có khả năng sao chép đang

được thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, chỉ loại không sao chép mới được thương mại hóa, hay thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III. Các vaccine này cũng sử dụng kháng nguyên là protein S, tiêu biểu là: Astrazeneca, SpunivV hay Janssen.

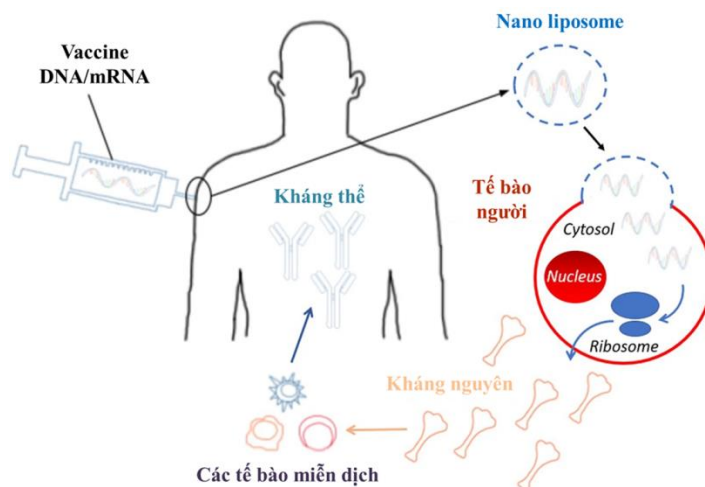
Vaccine Astrazeneca sử dụng adenovirus không sao chép ChAdOx1, và được thiết kế biểu hiện đầy đủ cấu trúc của protein S sau khi xâm nhập vào tế bào chủ. ChAdOx1 là chủng virus được phân lập từ tinh tinh, do đó hiệu quả vaccine sẽ ít bị ảnh hưởng. Ở Astrazeneca, kháng thể kháng protein S đạt đỉnh sau ngày 28 (Arashkia et al., 2021). Miễn dịch dịch thể được thể hiện qua việc hiệu giá kháng thể IgG tăng mạnh. Bên cạnh đó, đáp ứng theo Th1 được nhận thấy thông qua sự gia tăng của IFN γ , TNF, và giảm IL-4, IL-10 (Doremalen et al., 2020). Astrazeneca cho hiệu quả tốt hơn ở người lớn tuổi sau mũi đầu tiên, nhưng sau mũi thứ hai, khả năng bảo vệ là như nhau ở cả các độ tuổi (Ramasamy et al., 2021). Vaccine này sử dụng công nghệ ít tốn kém để sản xuất, nên giá thành rất thấp, 3–4 USD mỗi liều (Sharun et al., 2021).

Tuy nhiên, người tiêm Astrazeneca thường gặp tác dụng phụ như sốt và đau cơ. Việc sử dụng thuốc chứa paracetamol là cần thiết, và điều này hoàn toàn không ảnh hưởng đến hiệu quả vaccine. Nhiều trường hợp đông máu đã được báo cáo sau khi tiêm Astrazeneca. Điều này có thể do hiện tượng giảm tiểu cầu do miễn dịch sau tiêm. Các trường hợp này đều có sự tăng đột biến của kháng thể kháng Platelet Factor 4, liên quan đến sự hình thành phức hợp adenovirus-tiểu cầu-bạch cầu (Stephenson et al., 2021). Thành phần vaccine không chứa virus, nên loại này có tính an toàn cao, ít tác dụng phụ, hiệu quả miễn dịch cao, điều kiện bảo quản dễ dàng (2–8°C), và có thể sử dụng cho người bị ức chế miễn dịch.

Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) đã phát triển thành công vaccine Covivac – một vaccine vector virus, có hoặc không có tá dược. Vaccine này sử dụng vector Newcastle disease virus (NDV), và mang RNA mã hóa protein S. NDV không phải là mầm bệnh ở người, nên vaccine này sẽ không gặp phải tình trạng như ChAdOx1. Ngoài ra, vector này được thiết kế để hạn chế sự sao chép trong tế bào chủ (Shirvani et al., 2020). Protein S được tạo đột biến Hexapro, giúp protein ổn định và biểu hiện nhiều hơn. Kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng trên đối tượng chuột nhắt và chuột lang cho thấy, Covivac kích thích đáp ứng miễn dịch mạnh, kháng thể cho khả năng trung hòa trung hòa các biến chủng đáng lo ngại như B.1.1.7, B.1.351, và P.1 (Sun et al., 2021). Covivac được sản xuất bằng công nghệ trứng gà có phôi, là công nghệ sản xuất vaccine đơn giản, ít tốn kém, và được sử dụng rộng rãi. Việt Nam có khả năng sản xuất vaccine ở quy mô lớn, chi phí hợp lý (dưới 60.000 VNĐ/liều), và cũng như điều kiện bảo quản dễ dàng (28°C).

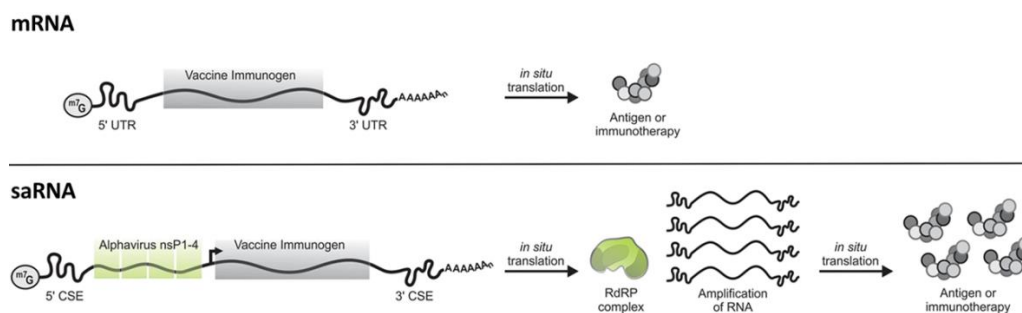
Việc sử dụng vector virus nhằm mục đích đưa vật liệu di truyền vào tế bào chủ. Nhưng nếu đã được sử dụng, vector đó sẽ không thể dùng để phát triển một loại vaccine khác, và thật sự khó khăn để phát triển một vector virus mới. Để giải quyết vấn đề này, cũng như đơn giản hóa việc vận chuyển vật liệu di truyền, các nhà khoa học đã xây dựng vaccine nucleic acid. Bản chất của vaccine nucleic acid là DNA hoặc mRNA, chứa thông tin mã hóa kháng nguyên (**Hình 6**). Do có thể tạo kháng nguyên nhanh hơn (chỉ cần bước dịch mã), dễ dàng xâm nhập vào tế bào, và hạn chế việc chèn DNA ngoại lai vào genome vật chủ, vaccine mRNA được sử dụng nhiều hơn vaccine DNA (Leitner et al., 1999). Hai vaccine mRNA được sử dụng ở nước ta là Moderna, và Pfizer. Ở Moderna, từ trình tự của protein S, các nhà nghiên cứu đã tạo ra đoạn mRNA với các amino acid ở vị trí 986 và 987 được thay bằng proline, giúp giữ protein S ở cấu trúc ban đầu (prefusion protein), tăng khả năng kích thích miễn dịch (Jackson et al., 2020). Trình tự mRNA được đóng

gói trong hạt nano liposome (bản chất lipid), tạo thuận lợi cho việc nhập bào. Theo kết quả nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III, Moderna đạt hiệu lực lên đến 94,5% sau 2 lần tiêm, và cho hiệu quả như nhau trên mọi đối tượng (Mascellino, 2021). Ngoài ra, Moderna cho thấy khả năng kháng lại các biến thể của SARS-CoV-2 bao gồm alpha, gamma, beta, delta, epsilon, với hiệu quả tối thiểu là 6 tháng (Imam et al., 2021). Cơ chế tương tự với Moderna, tuy nhiên bản chất của mRNA của Pfizer có một số khác biệt nhằm tăng cường tính sinh miễn dịch (Hofman et al, 2021). Giá thành của hai vaccine này cũng khác nhau, cụ thể là: 32-37 USD/ liều với Moderna, và 19,5 USD/ liều với Pfizer (Sharun et al., 2021).



Hình 6: Cơ chế hoạt động vaccine nucleic acid (Anand et al., 2021)

Sau khi được chuyển giao công nghệ từ Arcturus Therapeutics (Mỹ), vaccine mRNA VBC-COV19-154 sẽ được sản xuất ngay tại Việt Nam. Vaccine này dựa theo sáng chế vaccine ARCT-154, được phát triển theo công nghệ saRNA (self-amplifying mRNA – RNA tự nhân bản). Ngoài các tương đồng về cấu trúc với mRNA, kích thước saRNA lớn hơn, và cho phép mã hóa thêm bốn protein khác ngoài protein S. Bốn protein này là các nsp, có nguồn gốc từ một alpha virus, giúp khuếch đại sợi saRNA trong tế bào chủ (**Hình 7**). Điều này giúp lượng kháng nguyên được biểu hiện ở vaccine saRNA nhiều hơn vaccine mRNA, từ đó giảm RNA mỗi liều tiêm. Vaccine này được dựa trên nền tảng STARR (Self-Transcribing And Replicating RNA) Technology™, đóng gói saRNA trong hạt nano LUNAR®. Kết quả tiền lâm sàng cho thấy, sau 1 mũi tiêm, chuột tạo miễn dịch dịch thể mạnh mẽ, với hiệu giá kháng thể trung hòa tăng liên tục trong 60 ngày. Xét nghiệm nhuộm cytokine nội bào cho IFN- γ và IL-4 cũng như tỷ lệ IgG2/IgG1 cho thấy tế bào TCD4 giúp đỡ đáp ứng thiên hướng Th1 (Alwis et al., 2020). Thử nghiệm tiền lâm sàng trên đối tượng linh trưởng cho thấy loại vaccine này có khả năng tạo ra kháng thể trung hòa đối với các biến thể SARS-CoV-2, bao gồm cả biến thể Delta có khả năng lây nhiễm cao. Hiện tại vaccine VBC-COV19-154 đã bắt đầu thử nghiệm giai đoạn I ở Việt Nam. Nếu thành công, vaccine này có thể được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại Việt Nam vào tháng 12/2021. Đáng chú ý là vaccine thành phẩm sẽ được đông khô, tạo thuận lợi cho việc vận chuyển và phân phối.



Hình 7: Sự khác biệt giữa mRNA và saRNA (Bloom et al., 2021)

Do mRNA rất dễ bị phân hủy nên loại vaccine này ít để lại phản ứng phụ. Ngoài ra, loại vaccine này có thể thiết kế nhanh, đáp ứng kịp thời cho các biến thể. Có nhiều ưu điểm, nhưng đây là lần đầu tiên vắc xin loại này được cấp phép nên cần xem xét thận trọng. Ngoài ra, nhu cầu bảo quản siêu lạnh của vaccine mRNA sẽ ảnh hưởng nhiều đến quá trình vận chuyển, phân phối ở các nước đang phát triển.

4. Chiến lược phát triển vaccine

Với số loại ít ỏi, số lượng vaccine hiện nay là không đủ đáp ứng nhu cầu của thế giới. Điều này đòi hỏi nhiều hơn nữa các loại vaccine trên thị trường. Ở thể thứ nhất, vaccine nhược độc đang được nghiên cứu, và thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I (Mullard, 2020). Nếu thành công, điều này giúp tạo miễn dịch tế bào, và giảm lượng kháng nguyên mỗi liều tiêm. Vaccine tiểu phần nên được đa dạng hóa kháng nguyên, cũng như phát triển tá được. Nghiên cứu gần đây cho thấy tá được 3M-052-alum đã hỗ trợ tạo miễn dịch tế bào (Pino et al., 2021). Đối với vector virus, số ít người tiêm có sẵn kháng thể kháng virus ChAdOx1, làm giảm hiệu quả vaccine, đòi hỏi phải đa dạng hóa vector virus. Vaccine nucleic acid cũng cần đa dạng hóa kháng nguyên, giúp chống lại các biến chủng nguy hiểm mới. Như chúng ta đã biết, theo phương pháp xâm nhập, vaccine được chia thành hai loại là vaccine tiêm, và vaccine niêm mạc (vaccine uống/hít). Hiện nay, vaccine phòng COVID-19 trên thị trường chỉ ở dạng tiêm, mà không có dạng niêm mạc.

Vaccine niêm mạc là chiến lược giàu tiềm năng, đã thành công trong việc phòng một số bệnh lây qua niêm mạc (Hellfritzsch et al., 2019; Liebowitz et al., 2020). Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả của vaccine uống nhanh hơn nhiều so với vaccine tiêm, tạo được IgG lẫn IgA (Brandtzaeg, 2011). Ngoài ra vaccine uống cũng đơn giản hơn vaccine tiêm ở nhiều khía cạnh như: dễ bảo quản, vận chuyển; sử dụng đơn giản, không cần chuyên môn, hạn chế được hiện tượng lây nhiễm chéo. Nhiều vaccine uống phòng COVID-19 đang được phát triển và cho các tín hiệu lạc quan, chúng kích thích hệ miễn dịch tạo sIgA, giúp loại bỏ SARS-CoV-2 ngay khi chúng xuất hiện ở niêm mạc. Vaxart gần đây đã phát triển vaccine COVID-19 tái tổ hợp dạng uống. Vaccine này là các vector virus, biểu hiện protein S, và protein N. Kết quả thử nghiệm trên chuột cho thấy, vaccine có hiệu quả sau hai lần uống. Lượng kháng thể trung hòa virus là rất cao, đồng thời có các dấu hiệu cho thấy các đáp ứng của TCD8. Khi tiến hành công cường độc, chuột không có bất kỳ triệu chứng nào của COVID-19 (Arthur et al., 2020). Một ứng viên vaccine niêm mạc khác đang được phát triển bởi công ty isoBio, có tên là OraPro-COVID-19. Vaccine này dựa trên vector virus không sao chép adenovirus-5, biểu hiện protein S. Tương tự vaccine của Vaxart, các tín hiệu của miễn dịch dịch thể lẫn miễn dịch tế bào chống lại SARS-CoV-2 đã được quan sát (Kumar et al., 2021).

Theo các nghiên cứu về miễn dịch niêm mạc ruột, để tạo được các đáp ứng, các kháng nguyên cần được đưa đến tế bào thu nhận đặc biệt (tế bào M), hoặc sẽ trở thành “thức ăn”. Khác với các tế bào ruột xung quanh, tế bào M là tế bào có cấu trúc đặc biệt, giúp đảm bảo sự nguyên vẹn của kháng nguyên, và vận chuyển nó tới các tế bào miễn dịch bên trong (Corr et al., 2008). Tuy nhiên, số lượng tế bào M trong ruột là cực kỳ thấp (5%), cộng với điều kiện pH khắc nghiệt, và diện tích ruột rộng lớn, việc đưa được vaccine đến đó là hết sức khó khăn. Việc định hướng, đưa kháng nguyên đến tế bào M là hết sức cần thiết, và điều này có thể thực hiện thông qua tương giữ phối tử và các thụ thể sẵn có trên tế bào M (Kim et al., 2014). Nhiều nghiên cứu về việc định hướng tế bào đã được thực hiện trên thế giới. Ở Việt Nam hiện nay, nhóm nghiên cứu Y-Sinh học GMIF của PGS.TS. Trần Văn Hiếu cũng có nhiều công bố về vấn đề này (Nguyen et al., 2016; Huynh et al., 2019; Nguyen-Thi et al., 2019; Huynh et al., 2020).

5. Kết luận

Ngoài các chiến lược sức khỏe cộng đồng như đảm bảo thể chất, phát hiện sớm, tự cách ly và kiểm soát bùng phát, sự phát triển của các hệ thống vaccine góp công lớn trong cuộc chiến chống lại COVID-19. Các vaccine được sử dụng nhiều nhất bao gồm vaccine bất hoạt, vaccine “virus bán giả”, và vaccine nucleic acid. Trong đó vaccine RNA và “virus bán giả” đang được ưa chuộng. Việc phát triển một loại vaccine thông thường mất khoảng 10 năm, và hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng chỉ là bước khởi đầu của quá trình này. Những thách thức phía trước là rất nhiều, chúng ta vẫn cần theo dõi, đánh giá và hoàn thiện thêm. Ngoài ra, sự ưu việt của vaccine uống cũng mang lại nhiều hứa hẹn cho ngành sản xuất vaccine trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

- Alwis, R. D., Gan, E. S., Chen, S., Leong, Y. S., Tan, H. C., Zhang, S. L., . . . Ooi, E. E. (2020). A Single Dose of Self-Transcribing and Replicating RNA Based SARS-CoV-2 Vaccine Produces Protective Adaptive Immunity In Mice. *bioRxiv*, 280446. doi:10.1101/2020.09.03.280446
- Anand, P., Stahel, V. P. (2021). The safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Saf Surg* 15. doi: 10.1186/s13037-021-00291-9
- Arashkia, A., Jalilvand, S., Mohajel, N., Afchangi, A., Azadmanesh, K., Salehi-Vaziri, . . . , Shoja, Z. (2021). Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 spike (S) protein based vaccine candidates: State of the art and future prospects. *Rev Med Virol*, 31(3), e2183. doi:10.1002/rmv.2183
- Arthur, R., & Byrne, J. (2020). Vaxart's Oral COVID-19 Tablet Vaccine to Enter Clinical Trials. Retrieved from <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2020/09/15/Vaxart-First-tablet-COVID-19-vaccine-to-enter-clinical-trials>
- Bai, Z., Cao, Y., Liu, W., & Li, J. (2021). The SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein and Its Role in Viral Structure, Biological Functions, and a Potential Target for Drug or Vaccine Mitigation. *Viruses*, 13(6). doi:10.3390/v13061115
- Bianchi, M., Benvenuto, D., Giovanetti, M., Angeletti, S., Ciccozzi, M., & Pascarella, S. (2020). Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics? *Biomed Res Int*, 2020, 4389089. doi:10.1155/2020/4389089
- Bloom, K., van den Berg, F. & Arbuthnot, P. (2021). Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther*, 28, 117–129. doi:10.1038/s41434-020-00204-y
- Brandtzaeg, P. (2011). Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(12), 1595-604. doi: 10.1164/rccm.201011-1783OC
- Callaway, E. (2020). The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*, 580(7805), 576-577. doi:10.1038/d41586-020-01221-y
- Corr, S. C., Gahan, C. C., & Hill, C. (2008) M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 52, 2-12. doi:10.1111/j.1574-695X.2007.00359.x

- Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., . . . Munster, V. J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 578-582. doi:10.1038/s41586-020-2608-y
- Frederiksen, L. S. F., Zhang, Y., Foged, C., & Thakur, A. (2020). The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol*, 11, 1817. doi:10.3389/fimmu.2020.01817
- Gadanec, L. K., McSweeney, K. R., Qaradakh, T., Ali, B., Zulli, A., & Apostolopoulos, V. (2021). Can SARS-CoV-2 Virus Use Multiple Receptors to Enter Host Cells? *International journal of molecular sciences*, 22(3), 992. doi:10.3390/ijms22030992
- Heath, P. T., Galiza, E. P., Baxter, D. N., Boffito, M., Browne, D., Burns, F., . . . nCo, V. S. G. (2021). Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, NEJMoa2107659. doi:10.1056/NEJMoa2107659
- Hellfritzsch, M., & Scherließ, R. (2019). Mucosal Vaccination via the Respiratory Tract. *Pharmaceutics*, 11(8), 375. doi:10.3390/pharmaceutics11080375
- Hofman, K., Shenoy G. N., Chak, V., & Balu-Iyer, S. V. (2021) Pharmaceutical Aspects and Clinical Evaluation of COVID-19 Vaccines. *Immunol Invest*, 50(7), 743-779. doi:10.1080/08820139.2021.1904977
- Huang, B., Dai, L., Wang, H., Hu, Z., Yang, X., Tan, W., & Gao, G. F. (2021). Serum sample neutralisation of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2. *Lancet Microbe*, 2(7), e285. doi:10.1016/s2666-5247(21)00082-3
- Huang, I. C., Bosch, B. J., Li, F., Li, W., Lee, K. H., Ghiran, S., . . . Choe, H. (2006). SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J Biol Chem*, 281(6), 3198-3203. doi:10.1074/jbc.M508381200
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X.-f., Xu, W., & Liu, S. W. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9), 1141-1149. doi:10.1038/s41401-020-0485-4
- Huynh, K. Q., Gautam, V., Cho, B. H., Jang, Y. S., Lee, V. S., Tran-Van, H. (2020). Molecular Dynamics Simulations Reveal Novel 12-Mer Peptide Derived from CPE30 of Clostridium Perfringens targeting M Cell. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences (IJPRAS)*. Retrieved from <https://ijpras.com/article/molecular-dynamics-simulations-reveal-novel-12-mer-peptide-derived-from-cpe30-of-clostridium-perfringens-targeting-m-cell.html>
- Huynh, K. Q., Mai, Q. G., Nguyen, H. A., Vo, T. T. H., & Tran-Van, Hieu. (2019). Cloning, expression, and purification of the M cell targeting peptide CPE16 derived from C-terminus of *Clostridium perfringens* enterotoxin and the binding evaluation with Claudin-r4. *Science and Technology Development Journal - Natural Sciences*, 3, 38-45. doi:10.32508/stdjns.v3i1.723
- Imam, M., Zahid, R., Rehan, H., & Abid, S. (2021). Moderna (mRNA-1273) Covid-19 Vaccine, "A Systematic Review". *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*, 60, 87-99. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/354418917_Moderna_mRNA-1273_Covid-19_Vaccine_A_Systematic_Review
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., . . . Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 383(20), 1920-1931. doi:10.1056/NEJMoa2022483
- Kang, S., Yang, M., Hong, Z., Zhang, L., Huang, Z., Chen, X., . . . Chen, S. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(7), 1228-1238. doi:https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009
- Keech, C., Albert, G., Cho, I., Robertson, A., Reed, P., Neal, S., . . . Glenn, G. M. (2020). Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(24), 2320-2332. doi:10.1056/NEJMoa2026920
- Kim, J., Eygeris, Y., Gupta, M., & Sahay, G. (2021). Self-assembled mRNA vaccines. *Adv Drug Deliv Rev*, 170, 83-112. doi:10.1016/j.addr.2020.12.014
- Kim, S. H., & Jang, Y. S. (2014). Antigen targeting to M cells for enhancing the efficacy of mucosal vaccines. *Exp Mol Med*, 46, e85. doi:10.1038/emm.2013.165
- Kumar, A., & Kumar, A. (2021). Mucosal and transdermal vaccine delivery strategies against COVID-19. *Drug Deliv Transl Res*, 1-5. doi:10.1007/s13346-021-01001-9

- Kuzmin, A., Orekhov, P., Astashkin, R., Gordeliy, V., & Gushchin, I. (2021). Structure and dynamics of the SARS-CoV-2 envelope protein monomer. *bioRxiv*, 2021.2003.2010.434722. doi:10.1101/2021.03.10.434722
- Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines*, 6(1), 28. doi:10.1038/s41541-021-00292-w
- Leitner, W. W., Ying, H., & Restifo, N. P. (1999). DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. *Vaccine*, 18(9-10), 765-777. doi:10.1016/s0264-410x(99)00271-6
- Liebowitz, D., Gottlieb, K., Kolhatkar, N. S., Garg, S. J., Asher, J. M., Nazareno, J., . . . Tucker, S. N. (2020). Efficacy, immunogenicity, and safety of an oral influenza vaccine: a placebo-controlled and active-controlled phase 2 human challenge study. *Lancet Infect Dis*, 20(4), 435-444. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30584-5. 2020
- Mascellino, M. T., Di Timoteo, F., De Angelis, M., & Oliva, A. (2021) Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infect Drug Resist*, 14, 3459-3476. doi:10.2147/IDR.S315727
- Matsuo, T. (2021). Viewing SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein in Terms of Molecular Flexibility. *Biology*, 10(6), 454. doi: 10.3390/biology10060454
- Minor, P.D. (2015) Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology*, 479-480:379-92. doi:10.1016/j.virol.2015.03.032.
- Mullard A. (2020). COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *Lancet*, 395(10239), 1751-1752. doi:10.1016/S0140-6736(20)31252-6
- Nguyen, H. A., Dang, T. T., & Tran-Van, H. (2016). Cloning, expression and purification of M-cell specific binding peptide (CO1) fused with GFP. *Vietnam Journal of Biotechnology*, 14, 599-604. doi:10.15625/1811-4989/14/4/12243
- Nguyen-Thi. T. H., Huynh, K. Q., Dinh-Thi, P. L., Tran, L. T., Jang, Y. S., Tran-Van, H. (2019). Expression, Purification, and in vivo Evaluation of GFP-Fused M Cell Targeting Receptor Binding Domain of Protein FimH. *Protein Pept Lett*, 26(9):676-683. doi:10.2174/0929866526666190405122805
- Organization, W. H. (2021b). *Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL / PQ evaluation process*. Retrieved from https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_19August2021.pdf
- Organization, W. H. (2021c). *Weekly epidemiological update on COVID-19 - 24 August 2021*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---24-august-2021>
- Pal, M., Berhanu, G., Desalegn, C., & Kandi, V. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*, 12(3), e7423. doi:10.7759/cureus.7423
- Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K. S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R. N., Turner, H. L., . . . McLellan, J. S. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(35), E7348–E7357. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707304114>
- Pino, M., Abid, T., Pereira, R. S., Edara V. V., Floyd, K., Smith, J. C., . . . Kasturi, S. P. (2021). A yeast expressed RBD-based SARS-CoV-2 vaccine formulated with 3M-052-alum adjuvant promotes protective efficacy in non-human primates. *Sci Immunol*, 6(61), eabh3634. doi:10.1126/sciimmunol.abh3634
- Ramasamy, M. N., Minassian, A. M., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., Folegatti, P. M., Owens, D. R., . . . Oxford, C. V. T. G. (2021). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet (London, England)*, 396(10267), 1979-1993. doi:10.1016/S0140-6736(20)32466-1
- Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E., & Petsch, B. (2018). New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*, 9, 1963. doi:10.3389/fimmu.2018.01963
- Reimer, J. M., Karlsson, K. H., Lövgren-Bengtsson, K., Magnusson, S. E., Fuentes, A., & Stertman, L. (2012). Matrix-M™ adjuvant induces local recruitment, activation and maturation of central immune cells in absence of antigen. *PloS one*, 7(7), e41451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041451>

- Sarkar, M., & Saha, S. (2020). Structural insight into the role of novel SARS-CoV-2 E protein: A potential target for vaccine development and other therapeutic strategies. *PLoS One*, 15(8), e0237300. doi:10.1371/journal.pone.0237300
- Seyran, M., Takayama, K., Uversky, V. N., Lundstrom, K., Palù, G., Sherchan, S. P., . . . Uhal, B. D. (2021). The structural basis of accelerated host cell entry by SARS-CoV-2†. *The FEBS Journal*, 288(17), 5010-5020. doi:10.1111/febs.15651
- Sharun, K., Singh, R., & Dhama, K. (2021). Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZD1222) is ideal for resource-constrained low- and middle-income countries. *Ann Med Surg (Lond)*, 65, 102264. doi:10.1016/j.amsu.2021.102264
- Shirvani, E., & Samal, S. K. (2020). Newcastle Disease Virus as a Vaccine Vector for SARS-CoV-2. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(8), 619. doi:10.3390/pathogens9080619
- Stephenson, K. E., Le Gars, M., Sadoff, J., Groot, A. M., Heerwegh, D., Truyers, C., . . . Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA*, 325(15), 1535-1544. doi:10.1001/jama.2021.3645
- Sun, W., Liu, Y., Amanat, F., González-Domínguez, I., McCroskery, S., Slamanig, S., . . . Palese, P. (2021). A Newcastle disease virus-vector expressing a prefusion-stabilized spike protein of SARS-CoV-2 induces protective immune responses against prototype virus and variants of concern in mice and hamsters. *bioRxiv*, 451301. doi:10.1101/2021.07.06.451301
- Tahamtan, A., Charostad, J., Hoseini Shokouh, S. J., & Barati, M. (2017). An Overview of History, Evolution, and Manufacturing of Various Generations of Vaccines. *J Arch Mil Med*, 5(3), e12315. doi:10.5812/jamm.12315
- Thomas, S. (2020). The Structure of the Membrane Protein of SARS-CoV-2 Resembles the Sugar Transporter SemiSWEET. *Pathog Immun*, 5(1), 342-363. doi:10.20411/pai.v5i1.377
- Tian, J.-H., Patel, N., Haupt, R., Zhou, H., Weston, S., Hammond, H., . . . Smith, G. (2021). SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nature Communications*, 12(1), 372. doi:10.1038/s41467-020-20653-8
- Ura, T., Okuda, K., Shimada, M. (2014). Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines (Basel)*, 2(3), 624-641. doi:10.3390/vaccines2030624
- V'Kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*, 19(3), 155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., . . . Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713-721.e719. doi:10.1016/j.cell.2020.06.008
- Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*, 108(1), 17-41. doi:10.1002/jlb.3covr0520-272r
- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(724). doi:10.3389/fcimb.2020.587269
- Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F., . . . Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*, 21(1), 39-51. doi:10.1016/s1473-3099(20)30831-8
- Yan, Z. P., Yang, M., & Lai, C. L. (2021). COVID-19 Vaccines: A Review of the Safety and Efficacy of Current Clinical Trials. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(5). doi:10.3390/ph14050406
- Yuan, H. W., & Wen, H. L. (2021). Research progress on coronavirus S proteins and their receptors. *Archives of Virology*, 166(7), 1811-1817. doi:10.1007/s00705-021-05008-y
- Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., & Yu, F. (2021). Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 233. doi:10.1038/s41392-021-00653-w

Cập nhật tình hình nghiên cứu vắc xin Covid-19 của Việt Nam

Update on Vietnam's Covid-19 vaccine research

Huỳnh Thị Anh Thu^{1*}, Trần Huyền Thoại², Nguyễn Thị Chung³, Huỳnh Thị Ngọc Dung⁴

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y-Dược Đà Nẵng

*Tác giả liên hệ: htathu@dhktyduocdn.edu.vn

THÔNG TIN

DOI:

Ngày nhận:
Ngày nhận lại:
Duyệt đăng:

Từ khóa:

SARS-CoV-2, Vắc xin, Việt Nam, Nanocovax, COVIVAC

Keywords:

SARS-CoV-2, Vaccine, Viet Nam, Nanocovax, COVIVAC

TÓM TẮT

SARS-CoV-2 phát hiện lần đầu tiên vào cuối năm 2019 tại Vũ Hán (Trung Quốc) gây bùng phát đại dịch Covid-19. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tính đến ngày 17 tháng 9 năm 2021, trên toàn cầu có 226,844,344 ca nhiễm và 4,666,334 ca tử vong. Do dịch bệnh vẫn còn diễn biến phức tạp và liên tục xuất hiện nhiều biến thể mới, nhiều nước đã cấp phép sử dụng khẩn cấp một số loại vắc xin nên để nhanh chóng kiểm soát tình hình dịch bệnh. Tỷ lệ người dân được tiêm chủng đủ liều trên thế giới là 31,41%, tại châu Á là 34,21%. Tuy nhiên, cho đến ngày 24 tháng 9 năm 2021, ở Việt Nam chỉ đạt 10,19%, con số này là quá thấp để có thể tạo miễn dịch cộng đồng. Do vậy, để cải thiện tỷ lệ này và tạo sự chủ động trong nguồn cung ứng vắc xin, Việt Nam đã nghiên cứu và triển khai phát triển vắc xin nội địa. Mục tiêu của bài tổng quan này là cung cấp một cái nhìn tổng quát về kế hoạch phát triển và kết quả thử nghiệm của một vài vắc xin triển vọng đang được nghiên cứu bởi các công ty trong nước.

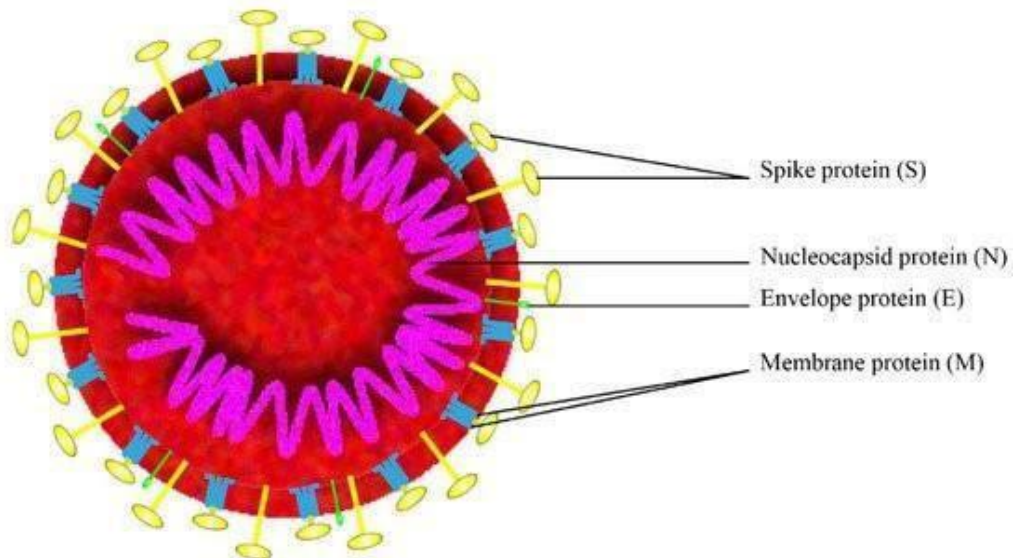
ABSTRACT

SARS-CoV-2 was first detected at the end of 2019 in Wuhan (China), causing an outbreak of the Covid-19 pandemic. According to the World Health Organization, as of September 17, 2021, globally there are 226,844,344 infections and 4,666,334 deaths. Because the epidemic is still complicated and new variants are constantly appearing, in order to quickly control the epidemic situation, many countries have licensed the emergency use of some vaccines. The number of fully vaccinated people in the world is 31.41%; in Asia it is 34.21%. However, until September 24, 2021, in Vietnam, only 10.19% of this number is too low to create herd immunity. Therefore, to improve this rate and create initiative in vaccine supply, Vietnam has researched and developed domestic vaccines. The objective of this review is to provide an overview of the development plans and test results of several promising vaccines being studied by domestic companies.

1. Tổng quan về SARS-CoV-2 và vắc xin Covid-19

1.1. Cấu tạo SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 được cho là bắt nguồn từ động vật thuộc nhóm vi rút bê-ta corona (Ma et al., 2020; Putter & Seghatchian, 2020). Vi rút này có 4 protein cấu trúc chính gồm 1 nucleocapsid (N) bao bọc RNA và 3 loại protein xuyên màng là protein màng (M), protein vỏ (E), protein gai (S) (Yang et al., 2020; Ke et al., 2020). Trong những protein nói trên, protein S đóng vai trò giúp vi rút móc nối với vật chủ thông qua 2 tiểu phân là S1 và S2. Tiểu phân S1 chứa vùng liên kết thụ thể (RBD) gắn với ACE2 trên tế bào đích, tiểu phân S2 cố định S vào màng virus và tạo điều kiện dung hợp màng (Scialo et al., 2020; Wu, Deng, Li & Yang, 2020). Người ta cũng nhận thấy rằng, kháng thể đặc hiệu S và RBD có tầm quan trọng rất lớn trong loại bỏ vi rút và phục hồi ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 (Li et al., 2020). Do đó, đến nay, hầu hết các nhà sản xuất vắc xin trên thế giới đều nhắm mục tiêu vào protein S để nghiên cứu và phát triển vắc xin chống lại Covid-19, trong đó có cả Việt Nam (Ma et al., 2020; Nanogen, n.d.).



Hình 1: Sơ đồ cấu trúc tổng thể của SARS-CoV-2 (Yang et al., 2020)

1.2. Biến thể

Trong quá trình thích nghi và phát triển ở vật chủ mới, SARS-CoV-2 bị đột biến theo thời gian, dẫn đến sự xuất hiện của nhiều biến thể (Aleem et al., 2021). Đặc điểm chính của chúng là ái lực liên kết với thụ thể ACE2 của tế bào cao hơn so với chủng vi rút Vũ Hán xuất hiện đầu tiên, tăng cường khả năng đề kháng với các kháng thể trung hòa và gia tăng độc lực (Gómez et al., 2021).

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) chia các biến thể của SARS-CoV-2 làm 2 nhóm: biến thể đáng quan tâm (VOIs) và biến thể đáng quan ngại (VOCs) (VNVC, 2021). Dựa trên cập nhật dịch tễ học của WHO, tính đến ngày 22 tháng 6 năm 2021, bốn VOCs SARS-CoV-2 được xác định kể từ khi bắt đầu đại dịch: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) và bảy VOIs: Epsilon (B.1.427 và B.1.429); Zeta (P.2); Eta (B.1.525); Theta (Tr.3); Iota (B.1.526); Kappa (B.1.617.1) và Lambda (C.37). Theo đó, biến thể Alpha (B.1.1.7) đã lan rộng đến 170 quốc gia, biến thể Beta (B.1.351) đã

được báo cáo ở 119 quốc gia, biến thể Gamma (P.1) đã được phát hiện ở 71 quốc gia và biến thể Delta (B.1.617.2) đã lan rộng đến 85 quốc gia trên thế giới (Aleem et al., 2021).

Hiện nay, biến chủng Delta đang làm tăng nhanh chóng mức độ lây lan trên nhiều quốc gia, kể cả những quốc gia có tỷ lệ tiêm chủng cao (Bian et al., 2021). Đây là biến thể đã làm bùng phát đợt dịch thứ 4 ở Việt Nam. So với các biến chủng trước đây, thời gian lây lan của Delta ngắn hơn rất nhiều, chỉ 1-2 ngày sau mắc bệnh (Bộ Y tế, 2021). Bệnh nhân nhiễm biến thể Delta có nguy cơ nhập viện và tỷ lệ chăm sóc cấp cứu cao hơn so với bệnh nhân nhiễm biến thể Alpha (Twohig et al., 2021). Khả năng lây nhiễm cao có nghĩa là tỷ lệ dân số cần được tiêm chủng cao hơn để giảm gánh nặng bệnh tật, do đó, biến thể Delta đặt ra thách thức lớn hơn cho toàn thế giới cũng như Việt Nam trong việc loại bỏ SARS-CoV-2 (Bian et al., 2021).

1.3. Quy trình chung phát triển vắc xin

Vắc xin và tiêm chủng là một trong những yếu tố không thể thiếu trong cuộc sống của con người ngày nay. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), nhờ có vắc xin và tiêm chủng mà hàng năm thế giới giảm khoảng 2-3 triệu ca tử vong do mắc các bệnh ho gà, cúm, bạch hầu, uốn ván và sởi (WHO, n.d.). Để sản xuất thành công một vắc xin, cần trải qua 1 quy trình chuẩn gồm 5 giai đoạn (VABIOTECH, 2020):

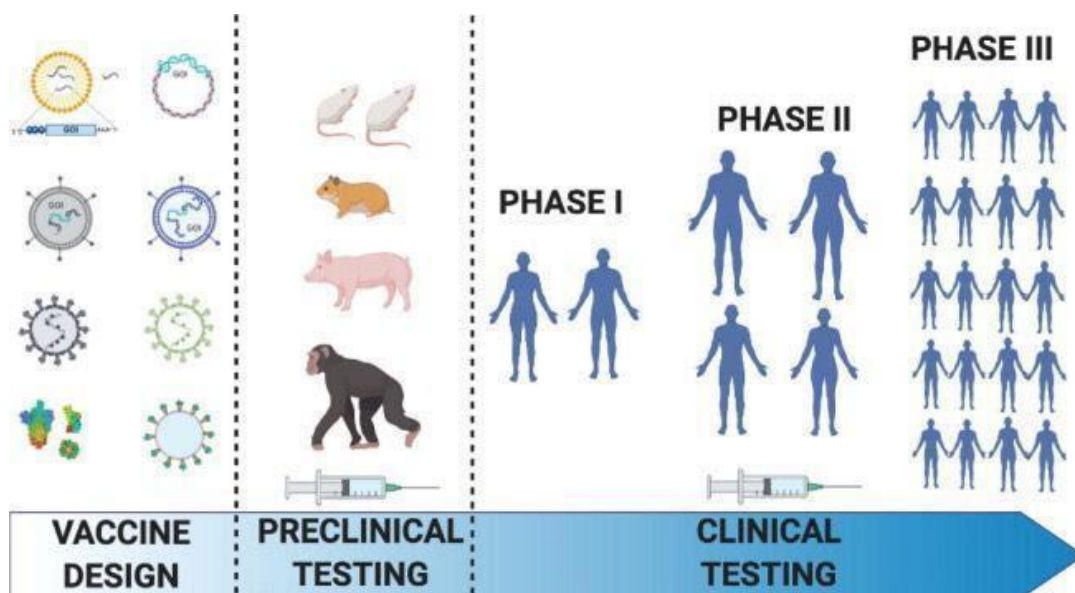
Giai đoạn 1: Nghiên cứu vắc xin trong phòng thí nghiệm

Giai đoạn 2: Thử nghiệm và đánh giá tiền lâm sàng trên động vật.

Giai đoạn 3: Thử nghiệm và đánh giá lâm sàng qua 3 giai đoạn trên người ở các quy mô khác nhau.

Giai đoạn 4: Phê duyệt vắc xin sử dụng trong cộng đồng.

Giai đoạn 5: Tiếp tục theo dõi và đánh giá độ an toàn của vắc xin trên người



Hình 2: Quy trình sản xuất vắc xin (Chakraborty, Mallajosyula, Tato, Tan, Wang, 2021)

Cũng giống những loại vắc xin trước, vắc xin Covid-19 phải trải qua 1 quy trình nghiêm ngặt, tiêu tốn rất nhiều thời gian cùng tiền bạc. Dù vậy, đến nay nhờ việc kết hợp

nghiên cứu và thử nghiệm các giai đoạn với nhau mà đã có nhiều vắc xin được cấp phép và đưa vào sử dụng rộng rãi trong cộng đồng. Tuy nhiên, vẫn chưa có vắc xin nào có hiệu quả bảo vệ 100%. Do vậy, việc nghiên cứu và phát triển vắc xin vẫn phải tiếp tục trong tương lai.

1.4. Phân loại vắc xin Covid-19

Vắc xin bất hoạt và vắc xin sống giảm độc lực

Là các loại vắc xin truyền thống sử dụng chính mầm bệnh đã bị biến đổi để làm kháng nguyên (Li et al., 2020).

Vắc xin bất hoạt: Các mầm bệnh bị làm bất hoạt hoàn toàn bằng hóa chất, nhiệt, bức xạ. Quá trình này, các mầm bệnh có thể bị biến dạng cấu trúc nên phải thêm chất bổ trợ và tiêm nhắc lại để tạo ra đáp ứng miễn dịch đầy đủ (Sở Y Tế thành phố Hồ Chí Minh, 2021).

Vắc xin sống giảm độc lực: Các mầm bệnh bị suy yếu bằng cách xóa hoặc biến đổi thành phần gây bệnh. Vắc xin này gây sinh miễn dịch mạnh và kéo dài chỉ với một liều mà không cần bổ sung chất bổ trợ (Li et al., 2020; Tregoning et al., 2020).

Vắc xin véc tơ vi rút

Vắc xin véc tơ vi rút dựa trên các loại vi rút khác với mầm bệnh, được sửa đổi mang các vật liệu di truyền của vi rút gây bệnh (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos & Prado, 2021). Các véc tơ vi rút sau khi xâm nhập vào tế bào sẽ mã hóa các kháng nguyên đặc hiệu của mầm bệnh kích thích hệ miễn dịch (Kyriakidis et al., 2021). Chúng gồm hai loại là véc tơ vi-rút có khả năng sao chép và không có khả năng sao chép (Kyriakidis et al., 2021).

Vắc xin tiểu đơn vị protein

Vắc xin này gồm một hoặc nhiều kháng nguyên có bản chất là protein từ mầm bệnh, có tính sinh miễn dịch mạnh (Sumirtanurdin & Barliana, 2019). Để tạo ra các protein này cần phân lập từ mầm bệnh hoặc sản xuất dựa trên công nghệ tái tổ hợp (Vetter, Denizer, Friedland, Krishnan & Shapiro, 2018).

Vắc xin axit nucleic

Các công nghệ dựa trên việc sử dụng RNA hoặc DNA plasmid mã hóa các protein quyết định kháng nguyên của mầm bệnh từ đó tạo ra các phản ứng miễn dịch thể và tế bào (Rauch, Jasny, Schmid & Petsch, 2018).

Vắc xin mRNA: Chúng kém ổn định vì mRNA bị phân hủy bởi RNases, để bảo quản và phân phối cần duy trì ở nhiệt độ < -20°C (Pardi, Hogan, Porter & Weissman, 2018).

Vắc xin DNA: Để tạo ra đáp ứng miễn dịch, DNA phải vào nhân tế bào, nhưng một phần lớn DNA không thể vượt qua màng tế bào hoặc vỏ nhân, do đó cần các nền tảng phân phối đặc biệt như tiêm điện và tiêm sinh học (Tregoning et al., 2020; Kyriakidis et al., 2021).

2. Tình hình nghiên cứu phát triển vắc xin trong nước

Sau gần một năm kể từ đợt bùng nổ vắc xin, tính đến ngày 03/6/2021, WHO đã cấp phép sử dụng khẩn cấp 6 loại vắc xin trên toàn cầu (WHO, 2021). Và công cuộc tìm kiếm “ứng cử viên vắc xin” vẫn tiếp tục thực hiện với hơn 400 loại đang được thử nghiệm ở nhiều quốc gia (COVID-19 NMA, 2021). Tại Việt Nam hiện có 5 nhà sản xuất đang

nghiên cứu, hợp tác thử nghiệm và sản xuất vắc xin phòng Covid-19 theo nhiều hướng công nghệ và trong các giai đoạn phát triển khác nhau.

STT	Tên vắc xin	Nhà sản xuất	Loại vắc xin	Tình trạng	
				Thử nghiệm	Phê duyệt sử dụng
1	Vắc xin Nanocovax	Nanogen	Tiểu đơn vị protein	Giai đoạn 3	Chưa phê duyệt
2	Vắc xin COVIVAC	IVAC	Véc tơ vi rút	Giai đoạn 2	Chưa phê duyệt
3	ARCT-154 (hay còn gọi là vắc xin VBC-COV19-154)	VinBioCare	saRNA (self-amplifying) mRNA - mRNA tự nhân bản)	Giai đoạn 1	Chưa phê duyệt
4	Chưa đặt tên	Vabiotech	Véc tơ vi rút	Tiền lâm sàng	Chưa phê duyệt
5	Chưa đặt tên	POLYVAC	Véc tơ vi rút	Chưa	Chưa phê duyệt

2.1. Vắc xin Nanocovax

Vắc xin Nanocovax là vắc xin được nghiên cứu bởi Công ty cổ phần Công nghệ sinh học dược Nanogen, với hai liều cách nhau 28 ngày (Nanogen, 2021). Đây là vắc xin phát triển theo hướng tiểu đơn vị protein, trong đó tiểu đơn vị protein S tái tổ hợp gắn trên giá thể là các hạt nano silica trong môi trường tế bào CHO (tế bào buồng trứng của chuột hamster Trung Quốc). Vắc xin này hấp phụ vào hạt nhôm và có sử dụng adjuvant chuyên biệt để kích đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào (Nanogen, n.d.).

Ngày 9/12/2020, Bộ Y tế phê duyệt thử nghiệm lâm sàng vắc xin Nanocovax (VNVC, 2021). Ngày 8/2/2021, Nanocovax đã hoàn thành thử nghiệm giai đoạn 1 trên 60 tình nguyện viên. Theo kết quả báo cáo, ở cả 3 liều tiêm (25mcg, 50mcg, 75mcg) đều có độ an toàn, sinh miễn dịch tốt, hiệu quả bảo vệ cao (Nanogen, 2021).

Ngày 26/2/2021, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 với trên 560 tình nguyện viên từ 18-65 tuổi, sử dụng cả 3 nhóm liều. Kết quả cho thấy vắc xin an toàn, tất cả tình nguyện viên đều đạt miễn dịch, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh lên tới 99,4% và có khả năng bảo vệ trước vi rút SARS-CoV-2 cùng các biến thể của nó (Nanogen, 2021).

Ngày 11/6/2021, Bộ Y tế chính thức phê duyệt phác đồ thử nghiệm giai đoạn 3 với liều lượng 25mcg/ml nhằm đánh giá tính an toàn, sinh miễn dịch và hiệu lực bảo vệ của vắc xin (VNVC, 2021). Theo ý kiến Phó Giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Viết Lượng cho biết tiêu chí đánh giá tính sinh miễn dịch của Nanocovax bao gồm xét nghiệm định lượng kháng thể; đánh giá kháng thể trung hòa (surrogate neutralization antibody); đánh giá kháng thể trung hòa trên virus sống bằng phương pháp PRNT (plaque reduction

neutralization test); đánh giá miễn dịch qua trung gian tế bào. Trong đó, ngoài xét nghiệm định lượng kháng thể, đánh giá kháng thể trung hòa và đánh giá kháng thể trung hòa trên virus sống bằng PRNT được xem là các tiêu chí quan trọng (Trương Diệp, 2021). Tuy nhiên, nhà sản xuất chỉ công bố số liệu của phương pháp xét nghiệm định lượng kháng thể và đánh giá kháng thể trung hòa còn các dữ liệu còn lại vẫn chưa được nêu rõ. Hạn chế của các tiêu chí trên là chưa ước tính hiệu quả của vắc xin trong việc giảm khả năng lây truyền và dự phòng nhập viện, tử vong. Chúng cũng chưa đánh giá được hiệu lực trong việc phòng ngừa nhiễm bệnh Covid-19 có triệu chứng.

Theo kết quả từ Học viện Quân y, nồng độ kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 của vắc xin tại ngày 42 đạt 60,47 U/ml, đến ngày 90 chỉ còn 16,25 U/ml (giảm 3,7 lần), tuy vậy, so với các bệnh nhân mắc Covid-19 đã hồi phục thì cao hơn 2,9 lần (16,25 U/ml so với 5,63 U/ml) (Trương Diệp, 2021). Mặc dù có sự suy giảm nồng độ kháng thể, nhưng vắc xin Nanocovax vẫn chứng tỏ được khả năng sinh miễn dịch để bảo vệ cơ thể đối với vi rút SARS-CoV-2. Tuy nhiên, việc tiêm nhắc lại sau một khoảng thời gian là cần thiết để đảm bảo tính hiệu quả của vắc xin.

Ngoài ra, vắc xin được đánh giá an toàn, cụ thể trong cả 3 giai đoạn nghiên cứu, ghi nhận 2 trường hợp theo dõi phản vệ (phản vệ độ 1 và phản vệ độ 2) và không có trường hợp phản vệ độ 3 (hay còn gọi là sốc phản vệ) (Trương Diệp, 2021). Và ưu điểm của vắc xin này là được bảo quản trong nhiệt độ tủ lạnh bình thường (2-8°C) (Bộ Y tế, 2021). Hiện nay, năng lực sản xuất thành phẩm vắc xin Nanocovax tại nhà máy của công ty đạt 8 triệu liều mỗi tháng, và công ty đang hoàn thiện hệ thống kho lạnh với sức chứa 10 triệu liều suốt thời gian vận chuyển để đáp ứng nhu cầu trong tương lai (Nguyễn Nga, 2021). Vắc xin dự kiến giá khoảng 120.000 đồng/ liều - thấp nhất trên thế giới (Nanogen, 2021). Chính những ưu thế trên đã nêu bật được tính tiềm năng của vắc xin để được xem xét cấp phép khẩn cấp trong tương lai.

2.2. Vắc xin COVIVAC

COVIVAC được nghiên cứu và phát triển bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế Việt Nam (IVAC) phối hợp với một số trường đại học và tổ chức quốc tế. Đây là vắc xin véc-tơ vi-rút dựa trên việc sử dụng vi rút Niu-cát-xơn tái tổ hợp và được nuôi cấy trên trứng gà có phôi. COVIVAC được bào chế dưới dạng dung dịch tinh khiết, bất hoạt, không chứa chất bảo quản và có thể bảo quản ở nhiệt độ tủ lạnh (2 – 8°C). Vắc xin này được dùng theo chế độ hai liều, với các liều cách nhau 28 ngày bằng cách tiêm bắp (IVAC, 2021).

Đây là vắc xin phòng SARS-CoV-2 thứ hai được cấp phép thử nghiệm lâm sàng ở Việt Nam sau vắc xin Nanocovax. Vắc xin này hiện đang trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 sau khi được Bộ Y tế phê duyệt đề cương nghiên cứu này vào ngày 26/02/2021. Thử nghiệm giai đoạn 1 đã được tiến hành trên 120 tình nguyện viên tại Hà Nội vào ngày 15/3/2021 và cho thấy kết quả tích cực với độ an toàn ở cả 4 nhóm liều vắc xin (1µg, 3µg, 10µg và 1µg + 1,5mg tá chất CpG 1018). Hầu hết các biến cố bất lợi đều vừa và nhẹ, chủ yếu là các phản ứng tại chỗ như đau, đỏ, sưng tại vị trí tiêm, và tự khỏi sau 24 - 48h; chỉ có 1 phản ứng bất lợi nghiêm trọng được báo cáo sau mũi 2 và không liên quan đến vắc xin. 100% các liều vắc xin nghiên cứu đều sinh miễn dịch với các mức độ khác nhau theo các tiêu chí GMT, GMFR, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh tăng ≥ 4 lần và ≥ 10 lần so với trước khi tiêm tăng dần từ nhóm 1 µg, nhóm 3 µg, nhóm 1 µg (có tá chất) và cao nhất là nhóm 10 µg (IVAC, 2021). Ngày 10/08, nhà nghiên cứu đã công bố bắt đầu triển khai thử nghiệm giai đoạn 2 tại Thái Bình với 375 tình nguyện viên. Mục

tiêu của giai đoạn này là đánh giá công thức và lựa chọn liều lượng vắc xin tối ưu nhất, có đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ và an toàn, để tiến hành thử nghiệm giai đoạn tiếp theo (U.S. National Library of Medicine, 2021; IVAC, 2021). Có sự thay đổi lớn trong giai đoạn thử nghiệm này, thay vì thông thường nhóm chứng được nhận giả dược, IVAC sẽ tiêm vắc xin AstraZeneca (AZD1222) cho nhóm này. Với mục đích đối chứng tính sinh miễn dịch của hai loại vắc xin, ngoài ra còn bảo vệ cho tình nguyện viên trong thời gian dịch bệnh đang bùng phát như hiện nay (IVAC, 2021).

Dự kiến ngày 20/9 kết thúc giai đoạn 2 và sẽ có kết quả đánh giá của giai đoạn thử nghiệm lâm sàng này vào tháng 11 (IVAC, 2021). Nếu kết quả tốt sẽ triển khai ngay giai đoạn 3; các giai đoạn thử nghiệm thuận lợi, chứng minh được độ an toàn và hiệu quả cao thì có thể sẽ xem xét, cấp phép khẩn cấp (Ngọc Minh, 2021).

Công nghệ của COVIVAC đã được sử dụng rộng rãi để chế tạo vắc xin cúm truyền thống, do đó nếu vắc xin này đủ điều kiện lưu hành thì Việt Nam có đủ năng lực sản xuất trên quy mô lớn với giá cả hợp lý (Ngọc Minh, 2021). Điều đó sẽ giúp cho Việt Nam sớm chủ động trong cung ứng vắc xin, đồng thời toàn dân sớm được tiếp cận vắc xin phòng chống đại dịch này.

2.3. Vắc xin ARCT-154

Vắc xin ARCT-154 (còn gọi là vắc xin VBC-COV19-154) là vắc xin được phát triển bởi Công ty CP Công nghệ Sinh học VinBioCare (công ty thành viên của Vingroup) dựa trên sáng chế vắc xin ARCT-154 của Công ty Cổ phần Công nghệ sinh học Arcturus Therapeutics (Hoa Kỳ) - đơn vị nghiên cứu phát triển vắc xin phòng Covid-19 theo công nghệ mRNA. Vắc xin được phát triển theo công nghệ tân tiến nhất hiện nay là saRNA (self-amplifying mRNA - mRNA tự nhân bản). Đặc biệt, nhờ đặc tính hóa học, vật lý của mRNA vẫn giữ nguyên, vắc xin này có thể bảo vệ con người trước các biến thể mới của SARS-CoV-2. Ưu điểm của công nghệ này là cho phép sử dụng liều vắc xin thấp hơn, trong khi kích thích miễn dịch kéo dài hơn, đặc biệt vắc xin có dạng đông khô, đa dạng đường truyền, vận chuyển thuận tiện ở nhiệt độ từ 2 – 8°C, mang đến ưu thế vượt trội về khả năng phổ cập và tối ưu chi phí (Bloom et al., 2020; Vingroup, 2021).

Ngày 02/8/2021, Bộ Y tế đã quyết định phê duyệt đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vắc xin ARCT-154 phòng Covid-19. Ngày 15/8/2021, trường Đại học Y Hà Nội đã khởi động chương trình thử nghiệm lâm sàng vắc xin ARCT-154 phòng Covid-19 giai đoạn 1 cho 100 tình nguyện viên ở Hà Nội từ 18 tuổi trở lên. Trong giai đoạn 1, các tình nguyện viên khỏe mạnh phân nhóm ngẫu nhiên theo tỉ lệ 3:1 (75% ARCT-154 và 25% giả dược) với mục tiêu chính là đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch (Bộ Y tế, 2021).

Hiện nay, dữ liệu về kết quả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 của vắc xin này chưa được ghi nhận. Tuy vậy, công ty CP Công nghệ Sinh học VinBioCare đã dự kiến kế hoạch: hoàn thiện hồ sơ và gửi Bộ Y tế xin cấp phép khẩn cấp có điều kiện để sử dụng vắc xin ARCT-154 (VCB-COV19-154) tại Việt Nam và lô vắc xin đầu tiên sẽ được xuất xưởng vào đầu năm 2022 (Vingroup, 2021).

2.4. Vắc xin POLYVAC và VABIOTECH

Vắc xin của POLYVAC là vắc xin tái tổ hợp dựa trên vi rút sởi, đang được nghiên cứu bởi Trung tâm Nghiên cứu, sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (POLYVAC) (Bộ Y tế, 2021). Hiện nay, POLYVAC đang là nhà sản xuất vắc xin sởi hàng đầu Việt Nam với công suất 7,5 triệu liều/năm, do đó, với sự am hiểu về sởi cũng như năng lực sản xuất

như vậy, vắc xin của POLYVAC rất đáng được kỳ vọng trong tương lai (Sở Y tế tỉnh Nam Định, 2019).

Vắc xin của VABIOTECH là vắc xin tái tổ hợp dựa trên hệ thống biểu hiện baculovirus, hiện đang do Công ty TNHH MTV vắc xin và sinh phẩm số 1 (VABIOTECH) nghiên cứu (Pagliusi et al., 2020; Bộ Y tế, 2021). Theo dự kiến, vắc xin sẽ có 2 mũi, mỗi mũi cách nhau 18-21 ngày (VABIOTECH, 2020). Ngày 27/10/2020, VABIOTECH tiến hành thử nghiệm giai đoạn tiền lâm sàng trên khỉ, sau khi tiêm 2 tháng cho thấy vắc xin an toàn trên động vật và có tính sinh kháng thể kháng SARS-CoV-2 (VABIOTECH, 2020; Bộ Y tế, 2021). Mặc dù kết quả tiền lâm sàng chưa khẳng định được vắc xin có thực sự đáp ứng với người hay không nhưng nó cũng đã đánh giá được vắc xin có thể có hiệu quả và độ an toàn trên người, đây là một khởi đầu tốt trong sản xuất và nghiên cứu vắc xin. Đầu tháng 4/2021, VABIOTECH dự kiến triển khai thử nghiệm giai đoạn 1 (VABIOTECH, 2021).

Tính đến thời điểm hiện nay, mặc dù thông tin cập nhật của cả hai loại vắc xin chưa được công bố rộng rãi, nhưng sự có mặt của chúng cũng đã góp phần nâng cao cơ hội chủ động vắc xin chống Covid-19 ở Việt Nam.

3. Kết luận

Bài tổng quan này dựa trên các thông tin mới nhất được cập nhật từ các nhà sản xuất vắc xin để giới thiệu về 5 loại vắc xin đang được nghiên cứu và thử nghiệm tại Việt Nam. Trong đợt bùng phát dịch thứ 4 này, mặc dù đã áp dụng các biện pháp chống dịch như giãn cách xã hội, đeo khẩu trang, sát khuẩn, ... nhưng dịch bệnh vẫn kéo dài, số ca nhiễm trung bình mỗi ngày lên tới khoảng 10000 ca. Để trở lại trạng thái bình thường mới, vắc xin là chìa khóa quan trọng để kiểm soát dịch bệnh. Tuy nhiên, Việt Nam với 100 triệu dân, cần khoảng 200 triệu liều vắc xin để tạo miễn dịch cộng đồng, cho nên, việc phát triển vắc xin nội địa đã mở ra cơ hội nắm thế chủ động trong việc cung ứng vắc xin trong nước. Cả 5 loại đều đang ở các giai đoạn nghiên cứu và thử nghiệm khác nhau với kết quả được đánh giá rất tốt, có triển vọng, đặc biệt là Nanocovax đang trong giai đoạn xin cấp phép sử dụng khẩn cấp. Các vắc xin được nghiên cứu trên những phương thức khác nhau là một lợi thế bởi nó mang đến nhiều cơ hội sản xuất thành công hơn cho Việt Nam, nhất là trong bối cảnh hiện nay, nhiều biến thể mới ra đời có khả năng gây vô hiệu hóa vắc xin. Việc sản xuất vắc xin trong nước lại càng cho thấy ưu thế hơn khi độ an toàn và tính sinh miễn dịch phù hợp với người Việt Nam, nhất là giúp giảm chi phí vận chuyển và bảo quản. Do vậy, cần có những nghiên cứu đánh giá sâu rộng hơn, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn cuối với quy mô lớn, đa dạng chủng tộc để thêm minh chứng về khả năng sinh miễn dịch và tính an toàn trong thời gian dài. Tuy nhiên chỉ với các ưu điểm đã ghi nhận, vắc xin nội địa xứng đáng được quan tâm đầu tư để chống lại đại dịch trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

- Ma, X., Zou, F., Yu F., Li R., Yuan, Y., Zhang, Y.,... Zhang, H. (2020) . Nanoparticle Vaccines Based on the Receptor Binding Domain (RBD) and Heptad Repeat (HR) of SARS-CoV-2 Elicit Robust Protective Immune Responses. *Immunity*, 53(6), 1315-1330. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.015
- Putter, J. S. & Seghatchian, J. (2020). An update on COVID-19 infection control measures, plasma-based therapeutics, corticosteroid pharmacotherapy and vaccine research. *Transfusion and Apheresis Science*, 59(5), 102934. doi: 10.1016/j.transci.2020.102934
- Yang, J., Zeng H., Gu, J., Li, H., Zheng, L., Zou, Q. (2020). Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines*, 8(2), 153. doi:10.3390/vaccines8020153

- Ke, Z., Oton, J., Qu, K., Cortese, M., Zila, V., McKeane, L., ... Briggs, J. A. G. (2020). Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*, 588(7838), 498-502. doi: 10.1038/s41586-020-2665-2
- Scialo, F., Daniele, A., Amato, F., Pastore, L., Matera, M. G., Cazzola, M., ... Bianco, A. (2020). ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*, 10, 1-11. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4
- Wu, J., Deng, W., Li, S., Yang, X. (2020). Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV. *Cellular and Molecular Life Sciences* 11, 1-14. doi: 10.1007/s00018-020-03611-x
- Li, K., Huang, B., Wu, M., Zhong, A., Li, L., Cai, Y., ... Xia, X. (2020). Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nature Communications*, 11, 6044. doi: 10.1038/s41467-020-19943-y
- Pagliusi, S., Jarrett, S., Hayman, B., Kreysa, U., Prasad, S. D., Reers, M., ... Desai, S. (2020). Emerging manufacturers engagements in the COVID19 vaccineresearch, development and supply. *Vaccine* 38 (2020), 5418–54235419. Truy xuất từ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20307957>
- Nanogen. (n.d.). *Nanocovax*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <https://nanogenpharma.com/san-pham/nanocovax-141.html>
- WHO. (n.d.). Vaccines and immunization. Truy xuất từ https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
- VABIOTECH. (2020, ngày 31 tháng 12). *Việt Nam bắt đầu thử nghiệm vắc xin Covid-19 trên khi*. Truy xuất từ <https://www.vabiotech.com.vn/viet-nam-bat-dau-thu-nghiem-vac-xin-covid-19-tren-khi/>
- Chakraborty, S., Mallajosyula, V., Tato, C. M., Tan, G. S., Wang, T. T. (2021). SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 172 (2021): 314–338. doi: 10.1016/j.addr.2021.01.014
- Li, YD., Chi, WY., Su, JH, Ferrall, L., Hung, CF., & Wu, T.-C. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*, 27, 104. doi: 10.1186/s12929-020-00695-2
- Sumirtanurdin, R., & Barliana, M. I. (2021). Coronavirus Disease 2019 Vaccine Development: An Overview. *Viral Immunology*, 34(3). doi: 10.1089/vim.2020.011
- Sở Y Tế thành phố Hồ Chí Minh. (2021, ngày 21 tháng 4). *Tìm hiểu các loại vắc xin COVID-19*. Ủy Ban Nhân Dân TP.HCM. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <http://medinet.gov.vn/phong-chong-dich-benh/tim-hieu-cac-loai-vac-xin-covid-19-so-y-te-hcm-c2-42740.aspx>
- Tregoning, J. S., Brown, E. S., Cheeseman, H. M., Flight, K. E., Higham, S. L., Lemm, N. -M., Pierce, B. F., Stirling, D. C.,... Pollock, K. M. (2020). Vaccines for COVID-19. *Clinical & Experimental Immunology*, 202, 162-192. doi: 10.1111/cei.13517
- Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines*, 6, 28. doi: 10.1038/s41541-021-00292-w
- Vetter, V., Denizer, G., Friedland, L. R., Krishnan, J. & Shapiro, M. (2018). Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine*, 50(2), 110-120. doi: 10.1080/07853890.2017.1407035
- Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E., & Petsch, B. (2018). New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Frontiers in immunology*, 9, 1963. doi:10.3389/fimmu.2018.01963
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, 17, 261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243
- Aleem, A., Samad, A. B. A., Slenker, A. K. (2021). Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). Treasure Island, Florida : StatPearls
- Gómez, C. E. , Perdiguerro, B. , Esteban, M. (2021). Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines (Basel)*, 9(3), 243. doi: 10.3390/vaccines9030243.
- VNVC. (2021). *Biến chủng virus corona : có bao nhiêu biến thể Covid-19 hiện nay?*. Truy cập ngày 16/09/2021 tại <https://vnvc.vn/bien-chung-virus-corona/>
- Bộ Y tế. (2021, ngày 26 tháng 7). *Tiếp tục quyết liệt các giải pháp chống dịch – Việt Nam đang đi đúng hướng*. Truy cập ngày 16/09/2021 tại https://moh.gov.vn/tin-tong-hop/-/asset_publisher/k206Q9qkZOqn/content/tiep-tuc-quyet-liet-cac-giai-phap-chong-dich-viet-nam-ang-i-ung-huong
- Bian, L., Gao, Q., Gao, F., Wang, Q., He, Q., Wu, X., Mao, Q., ... Liang, Z. (2021). Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Review of Vaccines*, 1-9. doi: 10.1080/14760584.2021.1976153.
- Twohig, K. A., Nyberg, T., Zaidi, A., Thelwall, S., Sinnathamby, M. A., Aliabadi, S., Seaman, S. R., ... Dabrera, G. (2021). Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.*, S1473-3099(21)00475-8. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.

- WHO. (2021, ngày 14 tháng 7). COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated. Truy cập ngày 12 tháng 9 năm 2021, tại <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
- COVID-19 NMA. (2021). Retrieved 12 September 2021, from <https://covid-nma.com/vaccines/mapping/>
- Nanogen. (2021). *Clinical trial phase 3: High protection is possible with Nanocovax*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <https://nanogenpharma.com/news/clinical-trial-phase-3-high-protection-is-possible-with-nanocovax-193.html>
- VNVC. (2021). *Tình hình sản xuất vắc xin phòng Covid-19 tại Việt Nam*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <https://vnvc.vn/tin-tuc-covid-19-hom-nay/>
- Trương Diệp. (2021, ngày 5 tháng 9). *Học viện Quân y thông tin về tính sinh miễn dịch của Nanocovax*. Vietnamplus. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <https://www.vietnamplus.vn/hoc-vien-quan-y-thong-tin-ve-tinh-sinh-mien-dich-cua-nanocovax/738544.vnp>
- Hoàng Mai. (2021, ngày 8 tháng 7). *Việt Nam đã làm gì để tự chủ vaccine ngừa Covid-19?*. Báo quốc tế. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <https://baoquocte.vn/viet-nam-da-lam-gi-de-tu-chu-vaccine-ngua-covid-19-150661.html>
- Nanogen Pharmaceutical Biotechnology JSC. (2021, ngày 6 tháng 9). Truy cập ngày 12/09/2021 tại <https://www.facebook.com/nanogenjsc/photos/a.179419770571343/368115671701751/>
- Bộ Y tế. (2021). *Việt Nam hoàn thành thử nghiệm giai đoạn 1 vắc xin Nano Covax ngừa COVID-19*. Truy cập ngày 10/09/2021 tại <https://covid19.gov.vn/viet-nam-hoan-thanh-thu-nghiem-giai-doan-1-vac-xin-nano-covax-ngua-covid-19-1717226048.htm>
- Nguyễn Nga. (2021, ngày 12 tháng 6). *Vắc xin Covid-19 Nano Covax của Việt Nam có thể sản xuất 8 triệu liều/tháng*. Truy cập ngày 10/09/2021 tại <https://thanhnien.vn/tai-chinh-kinh-doanh/vac-xin-covid-19-nano-covax-cua-viet-nam-co-the-san-xuat-8-trieu-lieu-ngay-1397579.html>
- IVAC. (2021). *Thử nghiệm lâm sàng vắc xin COVIVAC do IVAC sản xuất phòng bệnh covid-19*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <http://www.ivac.com.vn/tin-tuc/2/367/thu-nghiem-lam-sang-vac-xin-covivac-do-ivac-san-xuat-phong-benh-covid-19/vien-vac-xin.html>
- U.S. National Library of Medicine. (2021). *A Phase 1/2 Safety and Immunogenicity Trial of COVID-19 Vaccine COVIVAC*. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. National Institutes of Health. Retrieved 12 September 2021, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04830800#wrapper>
- IVAC. (2021). *Tóm tắt nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vắc xin COVIVAC giai đoạn 2 tại huyện Vũ Thư, tỉnh Thái Bình*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <http://www.ivac.com.vn/tin-tuc/2/368/tom-tat-nghien-cuu-thu-nghiem-lam-sang-vac-xin-covivac-giai-doan-2-tai-huyen-vu-thu-tinh-thai-binh/vien-vac-xin>
- IVAC. (2021). *Thay đổi lớn trong giai đoạn 2 thử nghiệm lâm sàng vắc xin COVIVAC*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <http://www.ivac.com.vn/tin-tuc/2/369/thay-doi-lon-trong-giai-doan-2-thu-nghiem-lam-sang-vac-xin-covivac/vien-vac-xin.html>
- Ngọc Minh. (2021, ngày 19 tháng 8). *Vắc xin ‘made in Vietnam’ COVIVAC sẽ được xem xét cấp phép khẩn cấp nếu chứng minh được độ an toàn, tính sinh miễn dịch?*. SOHA. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <https://soha.vn/vac-xin-made-in-vietnam-covivac-se-duoc-xem-xet-cap-phap-khan-cap-neu-chung-minh-duoc-do-an-toan-tinh-sinh-mien-dich-20210819185239019.htm>
- Bộ Y tế. (2021). *Mục tiêu năm 2021 có vắc xin COVID-19 "made in" Việt Nam*. Truy xuất từ <https://ncov.moh.gov.vn/web/guest/-/6847426-2304>
- VABIOTECH. (2021, ngày 24 tháng 3). *VABIOTECH dự kiến sẽ triển khai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 vắc xin ngừa Covid 19*. Truy xuất từ <https://www.vabiotech.com.vn/vabioetch-du-kien-se-trien-khai-thu-nghiem-lam-sang-giai-doan-1-vacxin-ngua-covid-19/>
- VABIOTECH. (2020, ngày 28 tháng 12). *Ra đảo thăm đàn khi được tiêm thử nghiệm vắc xin COVID-19*. <https://www.vabiotech.com.vn/ra-dao-tham-dan-khi-duoc-tiem-thu-nghiem-vaccine-covid-19/>
- Vingroup. (2021, ngày 2 tháng 8). *Vingroup nhận chuyển giao độc quyền công nghệ sản xuất vắc xin mRNA phòng Covid-19 tại Việt Nam*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại <https://vingroup.net/tin-tuc-su-kien/bai-viet/2391/vingroup-nhan-chuyen-giao-doc-quyen-cong-nghe-san-xuat-vac-xin-mrna-phong-covid-19-tai-viet-nam>
- Bộ Y tế. (2021, ngày 14 tháng 8). *Thông tin Báo Chí: Khởi động Chương trình thử nghiệm lâm sàng Vắc xin ARCT-154 theo công nghệ mRNA*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-dia-phuong/-/asset_publisher/gHb1a8vOQDuS/content/thong-tin-bao-chi-khoi-ong-chuong-trinh-thu-nghiem-lam-sang-vac-xin-arct-154-theo-cong-nghe-mrna
- Sở Y tế. (2019, ngày 6 tháng 9). *Vắc xin phòng sởi MVM (Việt Nam)*. Truy cập ngày 24 /9/2021 tại <http://namdinhcdc.com/ttksbtd/2592/42727/47482/132713/Vac-xin-trong-TCMR/Vac-xin-phong-soi-MVM-Viet-Nam.aspx>
- Bloom, K., van den Berg, F., & Arbuthnot, P. (2021). Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene therapy*, 28(3-4), 117–129. <https://doi.org/10.1038/s41434-020-00204-y>

Chẩn đoán Covid-19 qua X-quang lồng ngực bằng mô hình học sâu

Detection of Covid-19 from chest x-ray using deep learning

Võ Trí Nhân^{1*}, Nguyễn Thành Đạt¹, Nguyễn Phương Nam¹, PGS. TS. Phạm Thị Thu Hiền¹, TS. Lê Thanh Hải²

¹Trường Đại học Quốc tế - ĐHQG-HCM, Việt Nam

²Trường Đại học Bách khoa - ĐHQG-HCM, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: votrinhan88@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Do đại dịch Coronavirus 2019 (COVID-19) đã để lại những hậu quả tàn khốc trên toàn thế giới, một quy trình chẩn đoán sàng lọc hiệu quả đóng vai trò rất quan trọng trong việc hỗ trợ cho ngành y tế cộng đồng và ngăn chặn dịch bệnh. Nghiên cứu này giới thiệu một quy trình tinh chỉnh cho việc huấn luyện các mô hình dự đoán học sâu để phát hiện COVID-19 từ ảnh chụp X-quang lồng ngực, cũng như chính các kết quả mô hình thu được. Quy trình này bao gồm nhiều kỹ thuật để tránh tình trạng mô hình quá khớp và tối ưu hóa các kết quả dự đoán, chẳng hạn như tăng dữ liệu, tối ưu hóa Bayes để điều chỉnh siêu thông số, chọn trị số hiệu suất phù hợp và dừng sớm trong quá trình huấn luyện mô hình. Trên tập dữ liệu COVID-XRay-5K v3, ba kiểu mô hình ResNet50, NASNet-A-Mobile và Xception đã đạt được chỉ số AU-PRC là 0,9773, 0,9633 và 0,9003; và AU-ROC lần lượt là 0,9940, 0,9964 và 0,9812. Ở độ nhạy 98%, chúng duy trì độ đặc hiệu cao là 97,53%, 97,60% và 86,00%. Với hiệu suất như vậy, các mô hình học sâu này là những công cụ đầy hứa hẹn để hỗ trợ trong cuộc chiến chống lại đại dịch.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa: COVID-19, X-quang lồng ngực, Học sâu, Thử nghiệm sàng lọc, Phân loại nhị phân	
Keywords: COVID-19, Chest X-rays, Deep Learning, Screening Test, Binary Classification	ABSTRACT As the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) have left devastating consequences over the world, an effective screening test procedure is crucial to strengthen public health and put the disease to a halt. This study introduces a refined pipeline to train deep learning predictive models for the detection of COVID-19 from chest X-rays, as well as the resulting models themselves. The pipeline involves multiple techniques to combat overfitting and optimize predictive results, such as data augmentation, Bayesian optimization for hyperparameter tuning, selecting the appropriate performance metric, and early stopping during model training. On the COVID-XRay-5K v3 dataset, the three models, ResNet50, NASNet-A-Mobile, and Xception, achieved the areas under

the precision-recall curves of 0.9773, 0.9633, and 0.9003; and the areas under the receiver operating characteristic curves of 0.9940, 0.9964, and 0.9812, respectively. At 98% recall (sensitivity), they sustained high specificity of 97.53%, 97.60%, and 86.00%. With such performance, these deep learning models are promising tools to aid in the combat against the pandemic.

1. Giới thiệu

Đại dịch Corona 2019 (COVID-19) gây ra đã làm suy yếu thể giới của chúng ta trong hai năm qua bằng cách cướp đi sinh mạng của hàng triệu người và để lại những biến chứng vĩnh viễn cho hàng trăm triệu người mắc bệnh. Hàng triệu doanh nghiệp đang trên bờ vực sụp đổ và gần 1,65 tỷ lực lượng lao động toàn cầu đang gặp khó khăn để kiếm sống (Chriscaden, 2020).

Dù sẽ mất khá lâu để khống chế dịch hoàn toàn nhưng cũng có ý tế dự phòng bằng cách thường xuyên thực hiện các xét nghiệm sàng lọc cộng đồng được chứng minh là một cách hiệu quả để kiểm soát sự tiến triển của dịch bệnh. Hiện tại, một số kỹ thuật chẩn đoán đã được thực hành, phổ biến nhất là phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược (RT-PCR), PCR thời gian thực và bộ xét nghiệm nhanh, chụp cắt lớp vi tính (CT) và chụp X quang lồng ngực.

Bên cạnh đó, học sâu là công nghệ ngày càng trở nên phổ biến và hữu ích hơn trong cuộc sống hàng ngày của chúng ta. Sự kết hợp giữa học sâu và phân tích X-quang lồng ngực nhằm chẩn đoán COVID-19 đã đạt được những thành tựu mới và cung cấp một giải pháp thay thế khả thi để chẩn đoán bệnh.

Nghiên cứu này cố gắng triển khai các kỹ thuật học sâu để tạo ra các mô hình dự đoán có thể phát hiện COVID-19 từ ảnh X-quang lồng ngực. Điều này thể cắt giảm chi phí chẩn đoán, giảm nhân lực thực hiện chẩn đoán cũng như nguy cơ lây nhiễm và phơi nhiễm trong phạm vi gần, đồng thời vẫn duy trì độ đặc hiệu đáng tin cậy.

Mục tiêu của nghiên cứu này là thiết kế một quy trình hoàn chỉnh để xây dựng các mô hình học sâu nhằm phát hiện COVID-19 từ chụp X-quang ngực sau - trước, khảo sát đầy đủ và tối ưu hóa từng giai đoạn của đường ống, đồng thời cung cấp các mô hình có thể sử dụng được đã qua huấn luyện.

Về phạm vi, nghiên cứu này nhằm thực hiện phân loại nhị phân COVID-19 trên tập dữ liệu COVID-XRay-5K v3 bằng cách sử dụng các kỹ thuật học sâu hiện đại. Ba mô hình được đào tạo trước được thay thế cho nhiệm vụ này với sự trợ giúp của việc học chuyển giao. Điều chỉnh siêu tham số đã được thực hiện với kiểm tra chéo k-lần và tối ưu hóa Bayes cho các điều kiện đào tạo tối ưu cho mỗi mô hình. Chiến lược dừng sớm được áp dụng và cải tiến. Ngoài ra, một phân tích chi tiết về một số chỉ số đánh giá hiệu suất được trình bày để giải thích lựa chọn chính của AU-PRC và cách nó có thể chống lại các vấn đề mất cân bằng tập dữ liệu và ngưỡng quyết định di động. Cuối cùng, sau khi đào tạo, các mô hình được đánh giá trên mẫu đối chứng và so sánh với các công trình khác. Kết quả có thể bị hạn chế bởi các nguồn tài nguyên tính toán phát huy hết khả năng của nó. Một số sửa đổi và chiến lược đã được áp dụng để vượt qua khó khăn này.

2. Cơ sở lý thuyết

ResNet (Residual Network) là mô hình học sâu được giới thiệu vào năm 2015 (He, Zhang, Ren, & Sun, 2016). Vào lúc đó, xây dựng mô hình sâu bằng cách thêm nhiều lớp chập để đạt được kết quả tốt hơn đang là xu hướng chung của thế giới. Tuy nhiên, việc tăng các lớp chập đã xảy ra hiện tượng “Vanishing Gradient”, dẫn đến quá trình học tập của mô hình không tốt. Mạng ResNet ra đời để giải quyết hiện tượng này bằng cách đưa ra giải pháp sử dụng kết nối “tắt” (skip connection) đồng nhất để xuyên qua một hay nhiều lớp. Một khối như vậy được gọi là một Residual Block.

Xception được giới thiệu vào năm 2017 (Chollet, 2017) và dựa trên cấu trúc của mô hình Inception (Szegedy et al., 2015). Điểm đặc biệt của mô hình này là sử dụng kiến trúc tích chập tách biệt theo chiều sâu (Depthwise Seperable Convolution) có tác dụng giảm thiểu số lượng tham số và khối lượng tính toán. Tuy nhiên, khác với người tiền nhiệm, Xception sử dụng lớp tích chập điểm (Pointwise Convolution) trước lớp tích chập chiều sâu (Depthwise Convolution). Kết quả cho thấy mô hình Xception đạt được kết quả tốt hơn Inception với cùng một tập dữ liệu.

NASNet (Neural Architecture Search neural network) được phát triển bởi Google và giới thiệu vào năm 2018 (Zoph, Vasudevan, Shlens, & Le, 2018). Mô hình được xây dựng bằng cách học tăng cường (reinforcement learning) dựa trên các kiến trúc của mô hình khác để hoàn thiện kiến trúc của mình. Kiến trúc mô hình NASNet cho phân loại hình ảnh bao gồm hai thành phần chính là Normal Cell và Reduction Cell. Số lượng của hai khối này có thể thay đổi như là một tham số để điều chỉnh mô hình hoạt động tốt hơn. Nhờ khả năng tự điều chỉnh của các khối, NASNet có nhiều phiên bản khác nhau, trong bài nghiên cứu này, NASNet-A-mobile được chọn vì sự gọn nhẹ của nó.

Ba mô hình trên đều có những ưu điểm khác nhau trong việc phân loại hình ảnh. Mô hình ResNet tập trung vào giảm nhẹ khối lượng tính toán và giải quyết vấn đề “Gradient Vanishing” khi các lớp trong mô hình được tăng lên bằng cách sử dụng các “skip connection” nhưng vẫn đảm bảo độ chính xác trong quá trình phân loại ảnh. Xception tách riêng các dữ liệu đầu vào thành từng chiều (dimension) khác nhau và xử lý các chiều này độc lập. Việc áp dụng kiến trúc Depthwise Seperable Convolution đã giúp mô hình có kết quả tốt với khối lượng tính toán không quá cao. NASNet-A-Mobile có thể đạt được kết quả tốt nhất với mô hình nhỏ với độ phức tạp ít nhất bằng các khối được xây dựng thông qua quá trình học tăng cường.

3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu áp dụng một quy trình tổng quát gồm có bốn chặng tuần tự: (1) Chuẩn bị bộ dữ liệu, (2) Tinh chỉnh trọng số, (3) Huấn luyện mô hình, (4) Đánh giá kết quả. Kết quả từ mỗi chặng đều đóng vai trò tiền đề để thực hiện công việc của chặng liền sau.

3.1. Chuẩn bị bộ dữ liệu

Bộ dữ liệu được dùng trong nghiên cứu này là Covid-Xray-5K v3, chuẩn bị bởi Minaee và các cộng sự. Covid-Xray-5K v3 gồm các hình chụp X-quang thẳng lồng ngực, được giám định bởi một chuyên viên đã được hội đồng chứng nhận (Minaee, Kafieh, Sonka, Yazdani, & Jamalipour Soufi, 2020). Trong bộ dữ liệu, 5000 mẫu âm tính được tổng hợp từ 13 phân loại: xẹp phổi, tim to, đông đặc, phù nề, mở rộng trung thất tim, gãy xương, tổn thương phổi, màng phổi, màng phổi, viêm phổi, tràn khí màng phổi, dùng thiết bị hỗ trợ, và không có phát hiện nào. 184 mẫu dương tính được lấy từ các nghiên cứu khác, và chỉ bao gồm các mẫu thể hiện rõ dấu hiệu của COVID-19. Bộ dữ liệu gốc đã được chia sẵn thành tập train có 2000 mẫu âm tính, 84 mẫu dương tính và tập test có

3000 mẫu âm tính, 100 mẫu dương tính. Trong nghiên cứu này, tập train đã được chia lại thành một tập train nhỏ hơn và tập validation với tỉ lệ 4:1 (Tương đương với 1600 mẫu âm tính, 67 mẫu âm tính ở tập train và 400 mẫu âm tính, 17 mẫu dương tính ở tập validation)

Để đối phó với vấn đề overfit, bộ dữ liệu được làm giàu bằng cách áp dụng các phép biến hình. Đầu tiên, các mẫu ảnh sẽ được thay đổi kích thước về 256×256 điểm ảnh. Tiếp đến, đối với tập train, các biến thể ngẫu nhiên sẽ tạo ra thông qua các phép biến hình như cắt hình ngẫu nhiên (224×224), xoay hình ngẫu nhiên (tối đa 10°), lật ngẫu nhiên theo phương ngang (50%), để mô phỏng những thay đổi trong các tình huống thực tế. Đối với tập validation và test, các mẫu sẽ được cắt 224×224 về trung tâm, đảm bảo phép biến hình sẽ luôn giống nhau và cho kết quả cố định trong quá trình đánh giá. Cuối cùng, mọi mẫu ảnh sẽ được chuẩn hóa về các tensor $3 \times 224 \times 224$ để đưa vào mô hình.

3.2. Tinh chỉnh trọng số

Tinh chỉnh trọng số là quá trình điều chỉnh các trọng số để tìm được một bộ trọng số cho ra quá trình huấn luyện tối ưu hoặc đáp ứng được kỳ vọng. Mỗi mô hình sẽ hoạt động tốt nhất với một bộ trọng số nhất định, và hiện tượng nhiễu cũng sẽ ảnh hưởng đến sự dao động của việc huấn luyện. Hiểu một cách đơn giản, tinh chỉnh trọng số là bài toán tìm giá trị cực đại của hàm $f(x)$ từ tập A , với $f(x)$ là một hàm hợp đen phức tạp về mặt tính toán, còn A là tập hợp các bộ tham số đầu vào để xác định.

Trong trường hợp tinh chỉnh trọng số, tập A là tập chứa tất cả các trường hợp của các bộ trọng số, với giá trị của mỗi trọng số nằm trong miền cho trước, còn hàm $f(x)$ là quá trình huấn luyện thử mô hình với một bộ trọng số đầu vào. Bằng cách thử lặp đi lặp lại nhiều bộ trọng số khác nhau, đến khi đạt được kết quả tốt trên tập validation, bộ trọng số phù hợp sẽ được tìm thấy. Tuy vậy, để quá trình này diễn ra một cách hiệu quả, việc đánh giá kết quả (phần $f(x)$) và một thuật toán tối ưu trên toàn miền (phần max) là cần thiết. Kiểm chứng chéo k-lần (k-fold cross-validation) và tối ưu hoá Bayes (Bayesian optimization) (Mockus, 1989) đã được áp dụng một cách tương ứng. Đặc biệt, tối ưu hoá Bayes cho kết quả nhanh hơn và tiết kiệm tính toán hơn so với thuật toán tìm theo lưới hay tìm ngẫu nhiên.

3.3. Huấn luyện mô hình

Sau khi được tinh chỉnh, các bộ trọng số sẽ được dùng để cấu hình vòng lặp huấn luyện. Trong vòng lặp này, dữ liệu từ tập train sẽ được dùng để huấn luyện, còn dữ liệu từ tập validation sẽ được dùng để đánh giá quá trình huấn luyện đó. Mô hình học được kiến thức từ dữ liệu dựa trên thuật toán gradient descent, bằng cách cập nhật các trị số trong mạng thần kinh của mô hình. Khi kết quả trên tập validation bắt đầu có dấu hiệu overfit, quá trình huấn luyện sẽ được dừng một cách tự động bằng thuật toán Early Stopping, dựa trên nghiên cứu của Prechelt (Prechelt, 2012). Đồng thời, mỗi lần mô hình đạt được kết quả tốt nhất trong suốt quá trình huấn luyện, các trị số của mạng thần kinh sẽ được lưu lại và xem như là kết quả cuối cùng của mô hình. Ứng với từng kiểu mô hình ResNet50, NASNet-A-Mobile, Xception, có tổng cộng 05 mô hình được huấn luyện. Các mô hình cho ra kết quả tốt nhất trên tập validation từ mỗi kiểu sẽ được chọn để dự đoán trên tập test.

3.4. Đánh giá kết quả

Để đánh giá kết quả của một mô hình dự đoán, đặc biệt là dự đoán nhị phân, các chỉ số sau thường được sử dụng phổ biến: độ chính xác (accuracy), độ phủ/nhạy (recall),

độ đặc hiệu (specificity), độ chuẩn xác (precision). Đặc biệt, chỉ số điểm F1 (F1-score) sẽ hiệu quả đối với trường hợp bộ dữ liệu bị mất cân bằng (số lượng mẫu của các nhãn đồng đều), chỉ số diện tích bên dưới đường Receiver Operating Characteristic (AU-ROC) hiệu quả trong bài toán ngưỡng quyết định di động (thay đổi ngưỡng quyết định để đề phòng các trường hợp âm tính giả hoặc dương tính giả). Đặc biệt, chỉ số diện tích bên dưới đường Precision-Recall (AU-PRC) có thể giải quyết cả hai vấn đề này (Chou; Saito & Rehmsmeier, 2015). Vì lý do đó, trong nghiên cứu này, AU-PRC là chỉ số tối quan trọng trong việc quyết định lựa chọn bộ trọng số ở và mô hình ở các bước trước trong quy trình tổng quát đã giới thiệu ở đầu mục này, các chỉ số còn lại chỉ được dùng để đánh giá. Ngoài ra, với bài toán ngưỡng quyết định di động, nghiên cứu này còn tính toán chỉ số độ đặc hiệu ứng với độ nhạy 98% - đây là độ nhạy tương đối cao để đảm bảo tầm soát dịch một cách hiệu quả.

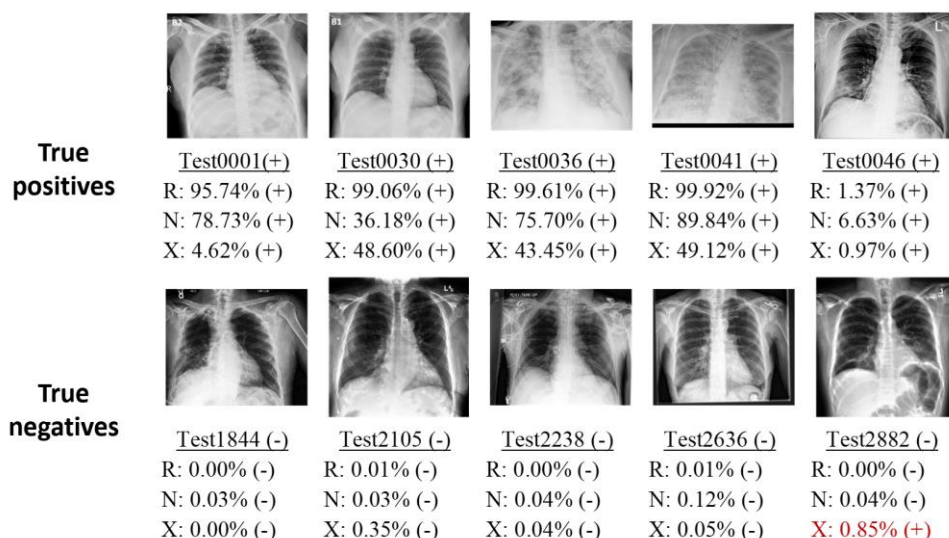
4. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

4.1. Kết quả nghiên cứu

Cả ba mô hình được chuyển tiếp qua bộ thử nghiệm để trả về kết quả đánh giá. Do kích thước lớn của tập dữ liệu, chỉ một số ví dụ từ tất cả các danh mục: dương tính thật, dương tính giả, âm tính thật, âm tính giả được trích xuất để dễ hình dung. Dấu (+) và (-) được ký hiệu lần lượt cho kết quả chẩn đoán là dương tính hay âm tính. Các dự đoán được đưa ra bởi ResNet50, NASNet-A-Mobile và Xception được ký hiệu lần lượt là R, N và X. Ngoài ra, các dự đoán sai được đánh dấu màu đỏ. Các ngưỡng quyết định tương đương với độ nhạy 98% đã được sử dụng cho mỗi mô hình (xem Hình 1).

Mặc dù độ chính xác không phải là thước đo hiệu suất chính của nghiên cứu này, nhưng ba mô hình đã đạt được những kết quả đáng chú ý. Các giá trị độ chính xác đã chọn của ba mô hình để so sánh, đối với các nghiên cứu khác, chúng được giữ nguyên như trong tài liệu gốc. Sự khác biệt về độ chính xác giữa các nghiên cứu khác nhau chỉ có thể so sánh đưa ra một góc nhìn hạn chế. Một lần nữa, điều này ngụ ý nhu cầu về một số liệu có khả năng phân biệt hiệu suất trong tập dữ liệu không cân bằng, chẳng hạn như AU-PRC. Vì điều quan trọng là phải duy trì một độ nhạy cao để phát hiện COVID-19, độ nhạy ở mức 98% nhớ lại đã được sửa đổi để đưa ra một so sánh rõ ràng hơn. Cuối cùng, ResNet50 và NASNet-A-Mobile được đề xuất trong nghiên cứu này đã hoạt động tốt hơn những mô hình khác (xem Bảng 1).

4.1.1. Kết quả chẩn đoán



Hình 1: Kết quả thu được sau khi huấn luyện các mô hình

4.1.2. So sánh kết quả so với các công trình nghiên cứu khác

Bảng 1

Bảng so sánh kết quả so với các công trình nghiên cứu khác

Mô hình nghiên cứu	Độ chính xác	Độ đặc hiệu (độ nhạy 98%)	AU-ROC	AU-PRC
ResNet50	99.61%	97.53%	0.9940	0.9773
NASNet-A-Mobile	99.45%	97.60%	0.9964	0.9633
Xception	98.77%	86.00%	0.9812	0.9003
ResNet50*	—	89.6%	0.990	0.899
SqueezeNet*	—	92.9%	0.992	0.897
CNN by Chimp optimization**	98.25%	—	—	—
CNN by hybrid sine-cosine***	98.83%	93.2%	—	—
ResNet18 ****	—	—	0.994	—
AlexNet ****	—	—	0.995	—

*(Minaee et al., 2020)

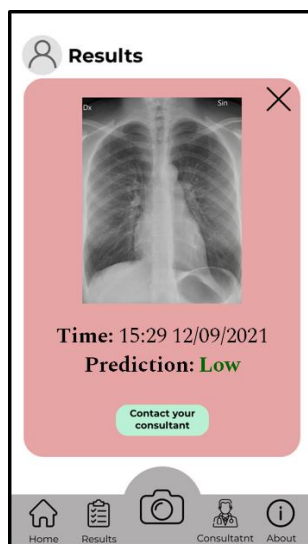
** (Hu et al., 2021)

*** (Wu, Khishe, Mohammadi, Taher Karim, & Rashid, 2021)

**** (Naviwala & Qureshi, 2021)

4.2. Thảo luận

Nhờ có dung lượng nhẹ mà mô hình NASNet-A-Mobile có khả năng được tiếp tục phát triển để trở thành ứng dụng chẩn đoán trên điện thoại thông minh (xem Hình. 2). Dự kiến ứng dụng có thể giúp người dùng tự tham khảo chẩn đoán của mình một cách nhanh chóng nhất nếu họ có ảnh chụp X-quang lồng ngực của mình. Điều này giúp giảm áp lực lên hệ thống y tế và phổ cập nhanh hơn việc sử dụng trí tuệ nhân tạo vào chẩn đoán y khoa tại những cơ sở y tế cấp địa phương và những nơi chưa có thiết bị y tế tích hợp hệ thống trí tuệ nhân tạo.



Hình 2: Giao diện dự kiến của ứng dụng chẩn đoán Covid-19 bằng X-quang phổi

5. Kết luận & Gợi ý

Tóm lại, nghiên cứu này đã tạo ra một số kết quả đầy hứa hẹn một cách hiệu quả. Một quy trình tinh chỉnh về việc phát triển các mô hình học sâu để phát hiện COVID-19 đã được hình thành. Quy trình này xem xét và khắc phục hai cài đặt phổ biến thường xuyên phát sinh trong các vấn đề chẩn đoán y học: mất cân bằng tập dữ liệu và ngưỡng quyết định di động. Quy trình này cũng có thể là nền tảng để phát triển các mô hình học sâu để dự đoán các tình trạng sức khỏe khác. Với quy trình này, việc học chuyển giao của ba loại mô hình học sâu được đào tạo trước đã được thực hiện để tạo ra ba mô hình dự đoán COVID-19 với kết quả hiện đại.

Trong khi đó, ba mô hình này có thể hỗ trợ trong cuộc chiến khẩn cấp chống lại đại dịch toàn cầu. Mô hình hiệu suất tốt nhất, ResNet50, có thể được tích hợp vào một ứng dụng máy tính để bàn nhằm hỗ trợ các xét nghiệm sàng lọc COVID-19 bên cạnh các phương pháp test nhanh và PCR thời gian thực. Ứng dụng có thể được cài đặt trên hệ thống máy tính của bệnh viện để đẩy nhanh việc phân loại và nhập viện, trên một thiết bị y tế di động có kèm X-quang để thực hiện xét nghiệm cục bộ cho một vùng dân cư với tốc độ nhanh chóng và chi phí hợp lý. Mô hình nhẹ nhất, NASNet-A-Mobile, có thể được phát triển thành một ứng dụng di động để mọi người có thể dễ dàng theo dõi khả năng mắc bệnh nếu họ có thể chụp X-quang phổi.

Nghiên cứu này có tiềm năng tốt để cải tiến như có thể là mở rộng khả năng dự đoán bao gồm cả chẩn đoán X-quang ngực bên. Ngoài ra, các mô hình dự đoán có thể phân loại nhiều loại tình trạng hô hấp hơn trong một bài toán phân loại nhiều lớp. Cách tiếp cận phân loại có thể được thay đổi từ phân loại nhị phân sang phân đoạn ngữ nghĩa hoặc một thuật toán để trực quan hóa các hình ảnh dự đoán dưới dạng bản đồ nhiệt có thể được phát triển. Cuối cùng, với nhiều tài nguyên tính toán hơn, các mô hình có kích thước lớn hơn có thể được đào tạo để cho kết quả tốt hơn.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành gửi lời cảm ơn đến PGS. TS. Phạm Thị Thu Hiền và TS. Lê Thanh Hải vì sự hướng dẫn tận tình từ quý thầy cô trong quá trình thực hiện đề tài cũng như những góp ý hữu ích trong quá trình viết bài tham luận.

Tài liệu tham khảo

- Chollet, F. (2017). *Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions*. Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.
- Chou, S.-Y. Precision - Recall Curve, a Different View of Imbalanced Classifiers. Retrieved from <https://sinyi-chou.github.io/classification-pr-curve/>
- Chriscaden, K. (2020). Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems. Retrieved from <https://www.who.int/news/item/13-10-2020-impact-of-covid-19-on-people's-livelihoods-their-health-and-our-food-systems>
- He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. (2016). *Deep residual learning for image recognition*. Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.
- Hu, T., Khishe, M., Mohammadi, M., Parvizi, G.-R., Taher Karim, S. H., & Rashid, T. A. (2021). Real-time COVID-19 diagnosis from X-Ray images using deep CNN and extreme learning machines stabilized by chimp optimization algorithm. *Biomedical Signal Processing and Control*, 68, 102764. doi:10.1016/j.bspc.2021.102764
- Minaee, S., Kafieh, R., Sonka, M., Yazdani, S., & Jamalipour Soufi, G. (2020). Deep-COVID: Predicting COVID-19 From Chest X-Ray Images Using Deep Transfer Learning. *Medical Image Analysis*, 65, 101794. doi:10.1016/j.media.2020.101794
- Mockus, J. (1989). *Bayesian Approach to Global Optimization: Theory and Applications* (Vol. 37). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Naviwala, M. H., & Qureshi, R. (2021, 2021-05). *Performance Analysis of Deep Learning Frameworks for COVID 19 Detection*. Paper presented at the 2021 International Conference on Digital Futures and Transformative Technologies (ICoDT2).
- Prechelt, L. (2012). Early Stopping — But When? In G. Montavon, G. B. Orr, & K.-R. Müller (Eds.), *Neural Networks: Tricks of the Trade: Second Edition* (Vol. 7700, pp. 53-67). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Saito, T., & Rehmsmeier, M. (2015). The Precision-Recall Plot Is More Informative than the ROC Plot When Evaluating Binary Classifiers on Imbalanced Datasets. *PLoS One*, 10(3), e0118432. doi:10.1371/journal.pone.0118432
- Szegedy, C., Liu, W., Jia, Y., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., . . . Rabinovich, A. (2015). *Going deeper with convolutions*. Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.
- Wu, C., Khishe, M., Mohammadi, M., Taher Karim, S. H., & Rashid, T. A. (2021). Evolving deep convolutional neural network by hybrid sine-cosine and extreme learning machine for real-time COVID19 diagnosis from X-ray images. *Soft Computing*. doi:10.1007/s00500-021-05839-6
- Zoph, B., Vasudevan, V., Shlens, J., & Le, Q. V. (2018). *Learning transferable architectures for scalable image recognition*. Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.

Chết tế bào theo chương trình và vai trò trong nhiễm SARS-CoV-2

Programmed cell death and its role in SARS-CoV-2 infection

Nguyễn Thị Huyền^{1*}, Phan Thị Minh Phương¹

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

*Tác giả liên hệ: nthuyen@huemed-univ.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Chết tế bào theo chương trình (hay được gọi là apoptosis) là một cơ chế quan trọng để loại bỏ các tế bào dư thừa hoặc bị thay đổi trong các mô trong suốt vòng đời của sinh vật. Các rối loạn của quá trình apoptosis đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh lý và do nhiều yếu tố khác nhau hoạt hoá. Có ba con đường hoạt hoá apoptosis: con đường nội sinh (qua ty thể), con đường ngoại sinh (qua các thụ thể chết) và con đường perforin/granzyme. Một số virus được biết là có liên quan đến việc gia tăng apoptosis. Quá trình này có vai trò trong việc giúp cho vật chủ loại bỏ virus nhưng cũng có thể dẫn đến các thương tổn của mô và tiến triển của bệnh. Trong nhiễm SARS-CoV-2, apoptosis được hoạt hoá theo con đường ngoại sinh và nội sinh, liên quan đến protein ORF3a và protein 7a. Các nghiên cứu về apoptosis do SARS-CoV-2 cho thấy có mối liên quan giữa apoptosis với khả năng gây bệnh và mức độ trầm trọng của bệnh. Nhắm vào mục tiêu apoptosis do virus gây ra có thể là chiến lược điều trị đầy hứa hẹn trong nhiễm SARS-CoV-2 và có thể giúp làm giảm thiểu thương tổn do đáp ứng miễn dịch quá mức gây ra.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa: chết tế bào theo chương trình, apoptosis, caspase, SARS-CoV-2, COVID-19	
Keywords: programmed cell death, apoptosis, caspase, SARS-CoV-2, COVID-19	ABSTRACT Programmed cell death (or called apoptosis) is an important mechanism to eliminate the redundant or altered cells in tissues during an organism's lifecycle. Disturbances of apoptosis play a key role in many diseases and are activated by many different factors. There are three pathways for apoptosis: the intrinsic (mitochondrial), extrinsic (death receptor), and perforin/granzyme pathway. Some viruses are known to be associated with increased apoptosis. Apoptosis triggered by these viruses has a role in the viral clearance of the host as well as leading to a mechanism for virus-induced tissue injury and disease progression. In SARS-CoV-2 virus infection, extrinsic and intrinsic pathways for apoptosis are induced and are associated with ORF3a and 7a proteins, respectively. Many studies showed that apoptosis involved in different pathogenicity and severity of COVID-19. Targeting virus-induced apoptosis could be a promising therapeutic strategy in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection and decrease the damage caused by excessive immune responses.

1. Giới thiệu

Virus corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2 viết tắt là SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome corona virus 2) là một chủng của coronavirus gây ra bệnh viêm đường hô hấp cấp xuất hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019 ở thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và bắt đầu lây lan nhanh chóng, sau đó trở thành một đại dịch toàn cầu (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã đặt tên bệnh gây ra bởi SARS-CoV-2 là COVID-19. Tính đến ngày 26 tháng 09 năm 2021, SARS-CoV-2 đã lây nhiễm cho hơn 231 triệu người trên toàn thế giới và đã có hơn 4.7 triệu người tử vong (Operations Dashboard for ArcGIS). Các biểu hiện nặng của COVID-19 gồm sốt và viêm phổi, dẫn đến hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS: acute respiratory distress syndrome). ARDS là một biến chứng thường gặp, chiếm khoảng 20% các trường hợp COVID-19 và 1/4 bệnh nhân trong số đó cần phải chăm sóc và điều trị ở khoa hồi sức tích cực (ICU) (Moore & June, 2020; Ranieri, Rubenfeld et al., 2012). Tăng nồng độ interleukine (IL)-6 huyết thanh và các cytokine viêm khác có mối tương quan với ARDS và các biểu hiện lâm sàng khác của bệnh (Chen, G. et al., 2019). Đáp ứng viêm tại phổi xảy ra do sự tập trung của các tế bào miễn dịch được thu hút đến phổi và sản xuất các cytokine gây viêm quá mức dẫn đến tổn thương phổi nghiêm trọng và rối loạn chức năng đa cơ quan. Do đó, việc tìm hiểu về cơ chế trong đáp ứng viêm do virus SARS-CoV-2 gây ra rất có giá trị để phát triển các chiến lược điều trị hiệu quả cho bệnh nhân mắc COVID-19. Một trong những cơ chế phân tử hiện nay đang được nghiên cứu đó là các cơ chế gây chết tế bào theo chương trình.

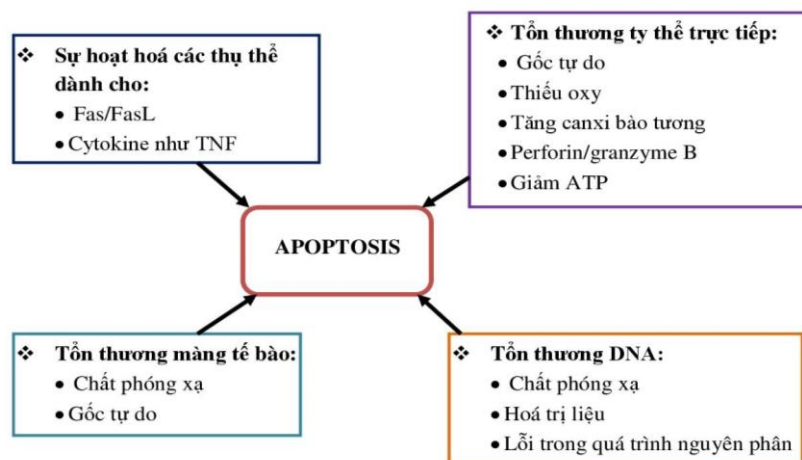
Năm 1972, Kerr và cộng sự đã đặt tên cho chết bào theo chương trình là apoptosis. Đây là một quá trình quan trọng đối việc loại bỏ các tế bào bình thường bị dư thừa hoặc bị biến đổi, và cả trong quá trình chọn lọc dòng tế bào lympho để đảm bảo cho sự phát triển và chức năng thích hợp của hệ miễn dịch, sự phát triển của phôi thai và loại bỏ các tế bào do hóa chất gây ra. Rối loạn quá trình apoptosis đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh lý, bao gồm rối loạn phát triển, suy giảm miễn dịch, bệnh tự miễn, thoái hóa thần kinh và ung thư (Ameisen, 2002).

Apoptosis là một quá trình giúp duy trì cân bằng nội môi, thường xảy ra trong quá trình phát triển và lão hóa để giữ các tế bào bình thường tồn tại ở trong mô (Norbury & Hickson, 2001). Apoptosis tạo ra các mảnh tế bào được gọi là các thể apoptotic, các thể này sẽ được các tế bào thực bào nhanh chóng loại bỏ trước khi các thành phần bên trong tế bào thoát ra ngoài gây ra các tổn thương cho các tế bào xung quanh. Apoptosis cũng có thể hoạt động như là cơ chế bảo vệ như trong đáp ứng miễn dịch hay trong trường hợp tế bào bị tổn thương do các độc tố hoặc do bệnh lý. Có rất nhiều nguyên nhân và yếu tố kích hoạt apoptosis (Norbury & Hickson, 2001). Ví dụ như trong điều trị ung thư, các thuốc và liệu pháp hoá trị làm tổn thương DNA và kết quả là kích hoạt apoptosis thông qua con đường phụ thuộc p53. Hay trong bệnh COVID-19, apoptosis được kích hoạt bởi hiệu lực của yếu tố hoại tử u (TNF: tumor necrosis factor) và interferon- γ (IFN- γ). Trong bài trình bày này chúng tôi sẽ đề cập đến cơ chế cũng như vai trò của apoptosis trong nhiễm SARS-CoV-2.

2. Các yếu tố hoạt hoá và các giai đoạn của apoptosis

2.1. Các yếu tố hoạt hoá apoptosis

Có 4 nhóm yếu tố chính gây ra apoptosis gồm: hoạt hoá các thụ thể, tổn thương ty thể, tổn thương màng tế bào và tổn thương DNA (xem hình 1):



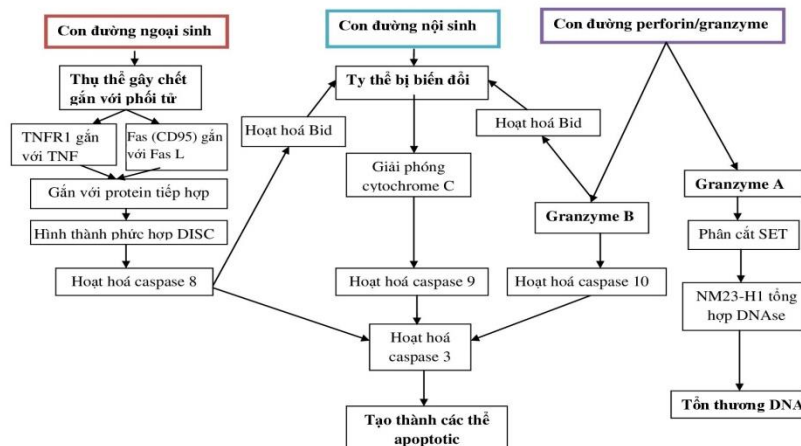
Hình 1: Các yếu tố hoạt hoá apoptosis

2.2. Các giai đoạn của apoptosis

Một số thay đổi về hình thái tế bào có liên quan đến các giai đoạn khác nhau của quá trình apoptosis, bao gồm: sự phân mảnh DNA ở nhân, sự co rút của tế bào, ngưng tụ chất nhiễm sắc, tan màng tế bào và sự hình thành các thể apoptotic (Elmore, 2007). Sau khi các thể apoptotic được hình thành, chúng nhanh chóng bị thực bào bởi các đại thực bào.

3. Các cơ chế gây apoptosis

Các con đường hoạt hoá apoptosis rất phức tạp, xảy ra theo dạng dòng thác của các phân tử phụ thuộc năng lượng là các caspase. Các caspase được biểu hiện rộng rãi ở hầu hết các tế bào dưới dạng không hoạt động (gọi là pro-caspase). Một khi được kích hoạt thành các caspase thì sẽ dẫn đến khuếch đại con đường tín hiệu hình thành các thể apoptotic và sau đó gây chết tế bào do hoạt động phân giải protein của chúng.



Hình 2: Các con đường hoạt hoá apoptosis

Có hai con đường hoạt hoá apoptosis chính là con đường nội sinh (intrinsic pathway) hay còn gọi là con đường ty thể và con đường ngoại sinh (extrinsic pathway) hay còn gọi là con đường qua thụ thể chết (Igney, Krammer, 2002). Một con đường hoạt hoá apoptosis khác cũng đã được công nhận liên quan đến perforin/granzyme-A hoặc B, là những thành phần được giải phóng bởi tế bào lympho T gây độc (cytotoxic T lymphocyte) và tế bào diệt tự nhiên (NK: natural killer). Cả ba con đường này cuối cùng đều dẫn đến chết tế bào bằng cách kích hoạt caspase-3/7, làm co rút tế bào, ngưng tụ chất nhiễm sắc và phân mảnh DNA, suy thoái nhân tế bào (Elmore, 2007).

3.1. Cơ chế gây apoptosis theo con đường nội sinh

Như tên gọi đã chỉ ra, con đường nội sinh được khởi đầu bởi các yếu tố kích hoạt bên trong tế bào chẳng hạn như tình trạng thiếu oxy và nồng độ Ca^{2+} quá cao trong bào tương (Karp, 2008). Tất cả những yếu tố kích hoạt này sẽ làm cho ty thể tăng tính thấm và giải phóng ra cytochrome C vào bào tương. Con đường nội sinh được điều hoà bởi hai nhóm protein. Nhóm protein thứ nhất gồm Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1 và Mcl-1, là những protein có vai trò chống apoptosis. Nhóm protein Bcl-2 này tham gia điều hoà apoptosis thông qua cơ chế ngăn chặn sự giải phóng cytochrome C từ ty thể. Nhóm protein thứ hai được gọi là pro-apoptosis gồm Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim và Hrk tham gia điều hoà apoptosis bằng cách thúc đẩy việc giải phóng cytochrome C, ngược lại với nhóm protein Bcl-2. Sự cân bằng hoạt động giữa nhóm của protein chống apoptosis và nhóm thúc đẩy apoptosis (pro-apoptosis) quyết định cho cách thức kích hoạt apoptosis được giới thiệu.

Sự giải phóng cytochrome trong con đường nội sinh từ ty thể dẫn đến sự hình thành apoptosome và hoạt hóa caspase 8 và 9. Sau khi được hoạt hoá, các caspase này sẽ tiếp tục hoạt hoá các caspase xuôi dòng như caspase 3, sau đó gây chết tế bào (xem hình 2).

3.2. Cơ chế gây apoptosis theo con đường ngoại sinh

Con đường ngoại sinh được kích hoạt bởi một phối tử (L: ligand) liên kết với một thụ thể gây chết (death receptor) tương ứng. Có rất nhiều thụ thể gây chết khác nhau, tuy nhiên thụ thể dành cho TNF và Fas (CD95) được biết đến nhiều nhất trong số đó. Các phối tử tương ứng đối với thụ thể TNFR1 là TNF và phối tử tương ứng với Fas là FasL (Lee, S.J, Jeong & Lee, S.J, 2012). Các thụ thể này có một vùng gây chết đòi hỏi phải kết hợp với các protein tiếp hợp. Vùng gây chết của TNFR1 gắn với protein TRADD (TNF receptor type 1-associated death domain protein) và vùng chết của Fas gắn protein FADD (Fas-associated protein with death domain) (Schneiderer & Tschopp, 2000). Các protein này liên kết với các thụ thể gây chết tế bào và tạo ra một phức hợp phối tử- thụ thể -protein tiếp hợp được gọi là phức hợp tín hiệu gây chết (DISC: death inducing signalling complex) (O'brien & Kirby, 2008). Sau khi phức hợp DISC được tạo thành, pro-caspase 8 hoạt hoá thành caspase 8 và enzyme này tiếp tục phân cắt trực tiếp các caspase xuôi dòng và gây ra apoptosis (Karp, 2008). Ngoài ra caspase 8 cũng có thể gián tiếp hoạt hoá các caspase khác thông qua phân cắt BH3 của protein Bid thuộc con đường nội sinh (Igney & Krammer, 2002) (xem hình 2).

3.3. Cơ chế gây apoptosis theo con đường perforin/granzyme

Ngoài hai con đường hoạt hoá apoptosis nội sinh và ngoại sinh, hiện nay có một con đường khác được bổ sung liên quan đến cơ chế tiêu diệt tế bào phụ thuộc vào perforin-granzyme của tế bào T gây độc (Tc: cytotoxic T cell) và tế bào NK. Các tế bào Tc và NK có thể tiêu diệt các tế bào đích qua con đường ngoại sinh thông qua sự tương tác giữa Fas và FasL (Brunner, W.C, Torgler, C.I, & Jakob, C.N, 2003). Tuy nhiên, các tế bào này cũng có thể gây độc các tế bào khối u và các tế bào bị nhiễm virus thông qua một con đường mới, bằng cách tiết phân tử perforin đục thủng màng tế bào đích, sau đó phóng thích granzyme A và granzyme B (chứa trong các hạt ở bào tương) qua các lỗ thủng vào tế bào đích, gây chết tế bào đích.

Granzyme B phân cắt protein tại các gốc aspartate và do đó sẽ hoạt hoá procaspase10. Granzyme B có thể thông qua con đường ty thể để khuếch đại tín hiệu gây apoptosis bằng cách phân cắt Bid và gây giải phóng cytochrome C. Ngoài ra, granzyme

B cũng có thể kích hoạt trực tiếp caspase-3 tạo thành các thể apoptotic (xem hình 2). Một số tác giả nhận định rằng cho rằng cả con đường ty thể và sự hoạt hóa trực tiếp của caspase-3 đều rất quan trọng đối với quá trình gây apoptosis do granzyme B gây ra (Goping, B.M., Liston, S.T., Constantinescu, M.M., Shostak, R.L., Hunter, K.R., Bleackley, 2003).

Granzyme A cũng có vai trò trong cơ chế hoạt hoá apoptosis nhưng không phụ thuộc caspase mà thông qua việc làm tổn thương DNA sợi đơn (Martinvalet, Z.P., & Lieberman, 2005). Khi vào trong tế bào đích, granzyme A sẽ kích hoạt DNase, là một sản phẩm của gene NM23-H1 ức chế ung thư. DNase có vai trò quan trọng trong giám sát tế bào miễn dịch để ngăn ngừa ung thư thông qua kích hoạt quá trình apoptosis đối với tế bào ung thư. Protein SET thường ức chế gene NM23-H1. Granzyme A protease phân cắt phức hợp SET, do đó giải phóng sự ức chế NM23-H1 dẫn đến tổng hợp DNase làm tổn thương DNA và kích hoạt apoptotic (Fan, B.J., Oh, Z.D., & Lieberman, 2003) (xem hình 2).

4. Cơ chế và vai trò của apoptosis trong nhiễm SARS-CoV-2

Tế bào của cơ thể có các hệ thống phòng thủ giúp nhận biết và ngăn cản sự xâm nhập của virus. Các hệ thống bảo vệ của tế bào này bao gồm các yếu tố hạn chế virus, các yếu tố hoạt hoá con đường gây chết tế bào, các yếu tố kích thích đáp ứng viêm, sản xuất interferon, tham gia miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng. Sự phối hợp chặt chẽ giữa các yếu tố này là mấu chốt trong việc ngăn chặn sự lây nhiễm và lây lan của virus. Nếu virus xâm nhập được vào cơ thể thì các tế bào bị nhiễm sẽ tự chết qua các cơ chế gây chết tế bào, điều này rất quan trọng trong việc làm giảm sự sao chép và nhân lên của virus. Trong nhiễm SARS-CoV-2, một số yếu tố kích hoạt cơ chế gây chết tế bào, đặc biệt là cơ chế apoptosis, góp phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và tiến triển của bệnh.

Nhiễm SARS-CoV-2 kích hoạt các con đường apoptosis ngoại sinh và nội sinh. Bianchi M. và cộng sự đã nghiên cứu về vai trò của protein ORF3a (ORF3a: open reading frame 3a), đó là một protein phụ của virus corona được bảo tồn (Bianchi, B.A., & Ciccozzi, P.S., 2021). ORF3a là một protein xuyên màng, hoạt động như một kênh ion, có chức năng liên quan đến khả năng giải phóng virus. Các nghiên cứu trên các dòng tế bào khác nhau cho thấy ORF3a gây ra sự phân cắt và hoạt hoá caspase-8 và không ảnh hưởng đến Bcl-2 (Ren, S.T., Wu, M.J., Wang, H.M., Han, Z.X., Zhou, Q.Y., et al, 2020). Điều này có nghĩa là ORF3a gây apoptosis thông qua con đường ngoại sinh. Các chất ức chế caspase-8 hoặc caspase-9 làm giảm apoptosis đáng kể do ORF3a gây ra. ORF3a cũng hiện diện trong SARS-CoV-2 và có 73% tính tương đồng với các chủng của SARS-CoV. Sự liên kết màng là điều kiện cần thiết cho hoạt động pro-apoptosis của ORF3a đối với SARS-CoV-2. Tuy nhiên điều này lại không cần thiết đối với ORF3a của SARS-CoV. Ren và cộng sự đã chỉ ra rằng ORF3a của SARS-CoV có hoạt tính pro-apoptosis cao hơn ORF3a của SARS-CoV-2 (Ren, S.T., Wu, M.J., Wang, H.M., Han, Z.X., Zhou, Q.Y., et al, 2020). Vì vậy, người ta cũng chấp nhận rằng SARS-CoV có độc lực mạnh hơn so với SARS-CoV-2, điều này góp phần vào sự khác biệt về khả năng gây bệnh giữa SARS-CoV và SARS-CoV-2. Qua cơ chế này đã giúp chúng ta giải thích được việc xuất hiện các trường hợp nhiễm không có triệu chứng trong SARS-CoV-2 và giúp virus này lây lan nhanh hơn. Ngoài ra, các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng thì có tần suất tế bào bị chết theo cơ chế apoptosis cao hơn so với bệnh nhân nhẹ, cho thấy có mối tương quan giữa apoptosis và khả năng gây bệnh cũng như mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19 (Ren, S.T., Wu, M.J., Wang, H.M., Han, Z.X., Zhou, Q.Y., et al, 2020).

Một protein khác của SARS-CoV-2 là protein 7a, không có trình tự tương đồng đáng kể với protein của các chủng virus corona khác, có thể gây ra apoptosis phụ thuộc caspase trong các tế bào có nguồn gốc từ các cơ quan khác nhau, bao gồm phổi, thận và gan. Nghiên cứu của Ying và cộng sự đã chỉ ra rằng sự biểu hiện quá mức của Bcl-XL ngăn chặn quá trình apoptosis của protein 7a. Protein 7a tương tác với Bcl-XL và các protein chống apoptosis (Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1 và A1) nhưng không tương tác với các protein pro-apoptotic (Bax, Bak, Bad và Bid). Cụ thể là protein 7a gây apoptosis bằng cách kết hợp trực tiếp với các protein chống apoptosis như Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1 và A1 và bất hoạt chức năng của các protein này (Ren, S.T., Wu, M.J., Wang, H.M., Han, Z.X., Zhou, Q.Y., et al, 2020). Từ đó, sự hoạt hoá apoptosis xảy ra thông qua kích hoạt caspase-3.

Giảm tế bào lympho là một yếu tố nguy cơ gây nhiễm virus SARS-CoV-2 và có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19. Các cơ chế gây số lượng tế bào lympho vẫn chưa được biết rõ, nhưng có một số giả thuyết đã được đưa ra. Một trong số đó là do bão cytokine với tăng quá mức các yếu tố tiền viêm và gây ra quá trình apoptosis đối với tế bào lympho. Bằng chứng về sự tham gia của CD95 (Fas) trong việc kích hoạt apoptosis ở tế bào lympho của bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 được ghi nhận bởi Wang và cộng sự. Các tế bào TCD4+ và TCD8+ trong tuần hoàn của nhóm bị nhiễm SARS-CoV-2 tăng biểu hiện CD95 so với nhóm bình thường khỏe mạnh, cũng trong nghiên cứu này tác giả còn cho thấy có mối tương quan giữa việc tăng biểu hiện CD95 và giảm số lượng tuyệt đối của TCD4+ (Wang, N.J., Wang, Z.Q., Xiong, D. L., Song, M.Z., Mo, Z.Y, 2020). Một nghiên cứu gần đây của Xiong Y. và cộng sự đã chỉ ra rằng sau khi giải trình tự RNA của các bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại vi của các bệnh nhân COVID-19 có một số gene đã bị thay đổi, bao gồm những gene liên quan đến quá trình apoptosis và tín hiệu P53. Những gene này được biểu hiện cao ở những bệnh nhân COVID-19 so với những người hiến máu khỏe mạnh (Xiong, L.Y., Cao, W. D., Guo, J.A., Guo, H.W., Yang, T.Z. et al, 2020).

Một cơ chế khác có thể làm giảm tế bào lympho trong máu ngoại vi liên quan đến phân tử CD147. Phân tử này được xem như là một thụ thể của SARS-CoV-2 để xâm nhập vào tế bào lympho và gây ra quá trình apoptosis đối với tế bào lympho T. CD147 là một glycoprotein xuyên màng của siêu họ globulin miễn dịch. CD147 cũng là một thụ thể của một số loại virus khác như thụ thể cho sự xâm nhập của HIV vào tế bào lympho T, sự xâm nhập của CMV vào các tế bào nội mô và biểu mô, và sự xâm nhập của Plasmodium falciparum vào các tế bào hồng cầu. Thông qua CD147, SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào lympho và gây ra sự sản xuất quá mức các phân tử tiền viêm, gián tiếp điều chỉnh các con đường apoptosis qua p53 (Helal, S.S., Abdelwaly, E.A., Essawy, S.S.; Saleh, E.N., 2020). Thử nghiệm in vitro cho thấy ức chế CD147 bằng meplazumab đã ngăn chặn đáng kể sự nhân lên của virus, đồng thời sự biểu hiện quá mức của thụ thể này thì lại thúc đẩy sự lây nhiễm virus.

Như vậy có thể nhận thấy rằng apoptosis là một trong những cơ chế gây ra chứng giảm tế bào lympho trong máu ngoại vi như đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị nhiễm COVID-19.

5. Các hướng nghiên cứu điều trị mới trong nhiễm SARS-CoV-2

Các bằng chứng về apoptosis liên quan đến cơ chế gây tổn thương phổi và liên quan đến mức độ lâm sàng nghiêm trọng của bệnh COVID-19 có thể là một chiến lược đầy hứa hẹn trong điều trị SARS-CoV-2.

Trong con đường ngoại sinh, việc kích hoạt caspase-8 sẽ thúc đẩy cho sự hoạt hoá dòng thác caspase, dẫn đến chết tế bào. cFLIP hoạt động như một yếu tố chống apoptotic bằng cách ức chế kích hoạt procaspase-8. Virus điều chỉnh sự biểu hiện của cFLIP, như là một cơ chế để ngăn chặn quá trình apoptosis ngoại sinh ở giai đoạn đầu để duy trì sự nhân lên của nó. Mức độ cFLIP cao đã được quan sát khi bắt đầu nhiễm SARS-CoV-2, cũng như trong phổi của bệnh nhân COVID-19. Do đó, việc sử dụng các phân tử chống lại cFLIP để kích hoạt caspase 8 và gây ra apoptosis ngoại sinh được đề xuất như một chiến lược quan trọng để chống lại sự nhân lên của virus (Hillert, I.N, Busse, E.J., König, P.S., Kolchanov, I.A., Lavrik, 2020).

Một con đường ức chế apoptosis bởi virus, bao gồm cả SARS-CoV-2, là con đường NF- κ B. Việc kích hoạt NF- κ B dẫn đến việc điều chỉnh các chất ức chế apoptosis quan trọng như Bcl-2, góp phần vào việc lây nhiễm và đáp ứng viêm của virus. Do đó, việc ức chế NF- κ B cũng có thể là một giải pháp khả thi khác cần hướng đến trong điều trị SARS-CoV-2 (Miller, H.R., Sakamuru, S.S., Attene-Ramos, S.P., Van, L.W., Austin, X.M., 2010).

Cuối cùng, bão cytokine trong nhiễm SARS-CoV-2 với quá nhiều cytokine được tiết ra và trong số đó thì chỉ có TNF α và IFN- γ kích hoạt apoptosis, đưa đến các tổn thương mô. Việc ngăn chặn con đường truyền tín hiệu gây chết tế bào qua trung gian các cytokine viêm này sẽ giúp cho bệnh nhân mắc COVID-19 hạn chế tổn thương và giảm đáp ứng viêm (Karki, S.B., Tuladhar, W.E., Zalduondo, S.P., Zheng, S.B, Banoth, M.R. et al, 2021).

6. Kết luận

Các cơ chế gây chết tế bào là một quá trình cơ bản để duy trì một môi trường thích hợp cho các tế bào bình thường của cơ thể thực hiện được các chức năng. Trong số các cơ chế gây chết tế bào, apoptosis là một cơ chế gây chết tế bào theo chương trình đóng vai trò quan trọng trong cả trường hợp sinh lý và bệnh lý. Apoptosis được kích hoạt theo hai con đường chính là con đường ngoại sinh và nội sinh. Ngoài ra, apoptosis được hoạt hoá qua con đường thứ ba là thông qua perforin/ granzyme. Hầu hết các con đường này sẽ dẫn đến kích hoạt caspase-3/7 và gây chết tế bào với các giai đoạn phân mảnh DNA ở nhân, co rút của tế bào, ngưng tụ chất nhiễm sắc, tan màng tế bào tan và sự hình thành các thể apoptotic.

Trong nhiễm SARS-CoV-2, ORF3a kích hoạt apoptosis theo con đường ngoại sinh, và protein 7a kích hoạt apoptosis theo con đường nội sinh. Ngoài ra, apoptosis còn tham gia vào cơ chế gây giảm số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi thông qua vai trò của Fas và CD147.

Sử dụng các phân tử ức chế cFLIP hoặc NF- κ B có thể là những hướng nghiên cứu mới trong chiến lược điều trị COVID-19 nhằm ức chế sự nhân lên của virus. Ngoài ra, chiến lược sử dụng các phân tử ức chế hoạt động của TNF α và IFN- γ trong các trường hợp đáp ứng miễn dịch xảy ra quá mức không kiểm soát được giúp làm giảm các thương tổn và giảm đáp ứng viêm trên bệnh nhân mắc COVID-19.

Tài liệu tham khảo

- Ameisen J.C (2002). On the origin, evolution, and nature of programmed cell death: A timeline of four billion years. *Cell Death Differ*, 9:367–393.
- Bianchi M., Borsetti A., Ciccozzi M., Pascarella S (2021). SARS-Cov-2 ORF3a: Mutability and function. *Int. J. Biol. Macromol*, 170:820–826.
- Brunner T, Wasem C, Torgler R, Cima I, Jakob S, Corazza N (2003). Fas (CD95/Apo-1) ligand regulation in T cell homeostasis, cell-mediated cytotoxicity and immune pathology. *Semin Immunol*, 15:167–76.

- Chen, G. et al (2019). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease. *J. Clin. Invest*, 130, 2620–2629 (2019).
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544.
- Elmore S (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 35:495–516.
- Fan Z, Beresford PJ, Oh DY, Zhang D, Lieberman J (2003). Tumor suppressor NM23-H1 is a granzyme A-activated DNase during CTL-mediated apoptosis, and the nucleosome assembly protein SET is its inhibitor. *Cell*, 112:659–72.
- Goping IS, Barry M, Liston P, Sawchuk T, Constantinescu G, Michalak KM, Shostak I, Roberts DL, Hunter AM, Korneluk R, Bleackley RC (2003). Granzyme B-induced apoptosis requires both direct caspase activation and relief of caspase inhibition. *Immunity*, 8:355–65.
- Helal M.A.; Shouman S.; Abdelwaly A.; Elmehraht A.O.; Essawy M.; Sayed S.M.; Saleh A.H.; El-Badri N (2020). Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia. *J. Biomol. Struct. Dyn*, 16, 1–11.
- Hillert L.K., Ivanisenko N.V., Busse D., Espe J., Konig C., Peltek S.E., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A., Lavrik I.N (2020). Dissecting DISC regulation via pharmacological targeting of caspase-8/c-FLIPL heterodimer. *Cell Death Differ*, 27:2117–2130.
- Ignéy FH, Krammer PH (2002). Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev cancer*, 2(4):277–288.
- Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S., Williams E.P., Zalduondo L., Samir P., Zheng M., Sundaram B., Banoth B., Malireddi R.K.S., et al (2021). Synergism of TNF-alpha and IFN-gamma Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*, 184:149–168.e17.
- Karp G (2008). Cell and molecular biology. 5th ed, John New Jersey.
- Lee EW, Seo J, Jeong M, Lee S, Song J (2012) The roles of FADD in extrinsic apoptosis and necroptosis. *BMB Rep* 45: 496-508.
- Martinvalet D, Zhu P, Lieberman J (2005). Granzyme A induces caspase independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis. *Immunity*, 22:355-70.
- Miller S.C., Huang R., Sakamuru S., Shukla S.J., Attene-Ramos M.S., Shinn P., Van Leer D., Leister W., Austin C.P., Xia M (2010). Identification of known drugs that act as inhibitors of NF-kappaB signaling and their mechanism of action. *Biochem. Pharmacol*, 79:1272–1280.
- Moore, J. B. & June, C. H (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 368, 473–474.
- Norbury CL, Hickson ID (2001). Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*;41:367–401.
- Operations Dashboard for ArcGIS. *gisanddata.maps.arcgis.com*. Truy cập ngày 26 tháng 09 năm 2021.
- O’Brien MA, Kirby R (2008). Apoptosis: a review of pro-apoptotic and antiapoptotic pathways and dysregulation in disease. *J Vet Emerg Crit Care*, 18(6):572–585.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307(23): 2526 –33.
- Ren Y., Shu T., Wu D., Mu J., Wang C., Huang M., Han Y., Zhang X.Y., Zhou W., Qiu Y., et al (2020). The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol. Immunol*, 17:881–883.
- Schneiderer P, Tschopp J (2000). Apoptosis induced by death receptors. *PharmActa Helv*, 74:281–286.
- Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A., Guo D., Hu W., Yang J., Tang Z., et al (2020). Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes. Infect.* 9:761–770.
- Ying-Xim Tan , Timothy H. P. Tan , Marvin J.-R. Lee , Puay-Yoke Tham , Vithiagarun Gunalan , Julian Druce , Chris Birch , Mike Catton , Nai Yang Fu , Victor C. Yu , and Yee-Joo Tan (2007);. Induction of Apoptosis by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 7a Protein Is Dependent on Its Interaction with the Bcl-X_L Protein, *Journal of Virology*. 12: 6346-6355.
- Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J. Infect. Dis*, 221:1762–1769.

COVID-19 Và Vắc Xin Hiện Nay Được Sử Dụng Ở Việt Nam

COVID-19 And Vaccines Is Used In Vietnam Now

Châu Mỹ Phương^{1*}, Tần Thị Thu Phương¹, Vũ Thị Anh Thư¹

^{1*}Trường Đại học Khoa Học Tự Nhiên, ĐHQG-HCM

*Tác giả liên hệ: chaumyphuong94@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	COVID-19 là một bệnh do virus xuất hiện vào năm 2019 liên quan đến vi-rút SARS-CoV-2 thuộc họ coronavirus. Hầu như tất cả các thể bệnh nặng được đặc trưng bởi viêm phổi lan tỏa gây suy hô hấp có thể dẫn đến hội chứng hô hấp cấp (ARDS). Hiện nay chưa có thuốc đặc hiệu nên chủ yếu là điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Các biện pháp phòng bệnh chính là tiêm phòng vaccine, phát hiện sớm và cách ly. Để phòng tránh những mất mát khủng khiếp do Covid-19, thứ vũ khí duy nhất để chống lại là vắc xin. Hiện nay, một số vắc xin được cấp phép và sử dụng rộng rãi ở tại Việt Nam bao gồm vắc xin Pfizer (BioNTech), Moderna (mRNA-1273), Verocell (Sinopharm), AstraZeneca (Anh).
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa:	
Covid-19, SARS-CoV-2, vắc xin.	
Keywords:	ABSTRACT
Covid-19, SARS-CoV-2, vaccine.	COVID-19 is a viral disease that emerged in 2019 related to the SARS-CoV-2 virus of the coronavirus family. Virtually all severe forms of the disease are characterized by diffuse pneumonia-causing respiratory failure that can lead to acute respiratory syndrome (ARDS). Currently, there is no specific drug, so it is mainly supportive and symptomatic treatment. The main preventive measures are vaccination, early detection, and isolation. To prevent the terrible losses caused by Covid-19, the only weapon against which is a vaccine. Currently, a number of vaccines are licensed and widely used in Vietnam, including Pfizer (USA and Germany), Moderna (USA), Vero cell (Sinopharm), AstraZeneca (UK).

1. Mở Đầu

Vào cuối năm 2019, Trung Quốc ghi nhận những ca bệnh về viêm phổi với tỷ lệ lây lan nhanh chóng tại thành phố Vũ Hán. Số ca nhiễm ngày càng gia tăng và dần được ghi nhận ở các quốc gia khác, đồng thời tốc độ lây nhiễm và tiến triển của bệnh khiến hệ thống y tế của các quốc gia ghi nhận sự xuất hiện của bệnh gặp nhiều trở ngại. Tháng 3 năm 2020, Tổ chức Y tế thế giới – WHO tuyên bố căn bệnh này là đại dịch dựa trên số

lượng ca bệnh dương tính và sự khó khăn trong công tác quản lý, chăm sóc và kiểm soát dịch bệnh. Các xét nghiệm định danh ghi nhận nguồn bệnh là Coronavirus, tác nhân gây bệnh và lây nhiễm ở người và động vật, virus này thuộc phân họ Coronavirinae trong họ Coronaviridae and chi Nidovirales [Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021)].

Coronavirus được phát hiện lần đầu vào năm 1962, theo thời gian phát triển của khoa học, chủng virus này được phát hiện có liên quan đến các nhiễm trùng tại đường hô hấp trên và dưới. Ngoài ra, virus này còn được cho là nguyên nhân chính của bệnh viêm phổi ở người cao tuổi và ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Trong hai thập kỷ vừa qua, hai biến chủng mới của virus này đã được phát hiện, gồm SARS-CoV-2 và MERS-CoV. Vào ngày 31 tháng 12 năm 2019, một biến chủng mới được tìm thấy và phân lập và được gọi là SARS-CoV-2 do Ủy ban Quốc tế về Phân loại Virus (ICTV) sử dụng cho những bệnh nhân viêm phổi không rõ nguyên nhân ở Vũ Hán, Trung Quốc. Ngày 11 tháng 3 năm 2020 Tổ chức Y tế thế giới công bố tên gọi cho chủng virus này là COVID-19 đặt cảnh báo về tình trạng dịch tễ nguy cấp trên toàn thế giới [Habas, K., Nganwuchu, C., Shahzad, F., Gopalan, R., Haque, M., Rahman, S., Majumder, A. A., & Nasim, T. (2020)].

Coronavirus có cấu trúc hình cầu hoặc đa hình mang RNA sợi đơn liên kết với nucleoprotein bên trong một capsid gồm protein nền. Lớp vỏ có các gai đầu tròn glycoprotein. Trong tất cả các virus RNA đã được tìm thấy, coronavirus có lượng genome lớn nhất (26.4 – 31.7 kb), với phần trăm G-C dao động từ 32% - 43%. Sự khác nhau giữa các gene được bảo tồn dựa vào số lượng thay đổi của ORFs nhỏ (ORF1ab, gai, lớp vỏ, lớp màng và nucleocapsid) và gene nucleocapsid ở các dòng virus. Bộ gen của virus chứa các đặc điểm đặc biệt gồm: một đoạn đầu N đặc biệt bên trong gai protein. Cấu trúc chính của protein ở coronavirus diễn ra ở đầu 5'-3' theo thứ tự S (gai glycoprotein), E (lớp vỏ có màng protein mỏng), M (màng protein), và N (Nucleoprotein) [Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021)].

COVID-19 dùng gai liên kết với ACE2 (enzyme chuyển đổi angiotensin 2), cho phép virus xâm nhập và tiến hành quá trình phát triển của bệnh. Virus COVID-19 dùng một protease tên TMPRSS2 để hỗ trợ gai protein thực hiện vai trò là đầu dò, hoàn thành quá trình xâm nhập vào cơ thể. Sau khi thành công xâm nhập vào cơ thể người, gai protein được gắn với thành ligand (ACE2), kích hoạt bởi TMPRSS2 với và trở thành một protease cần thiết. Một khi virus xâm nhập thành công vào tế bào chủ, chúng sẽ giải phóng RNA, tiến hành quá trình phiên mã và dịch mã. Hai quá trình này sẽ được diễn ra tại màng cytoplasmid.

2. Các loại vaccine được sử dụng hiện nay

2.1 AstraZeneca

Vắc xin AZD1222 là vắc xin đơn giá bao gồm một vectơ adenovirus tái tổ hợp, thiếu sao chép mã hóa glycoprotein S của SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S (tái tổ hợp)). SARS-CoV-2 S chất miễn dịch trong vaccine được thể hiện trong cấu trúc tiền tiêm truyền trimeric; trình tự mã hóa không được sửa đổi, để ổn định S-protein biểu hiện trong cấu trúc sơ bộ. Adenovirus không có vỏ bọc, là các hạt hình khối (virion), và chứa một bản sao duy nhất của bộ gen DNA sợi đôi. Biểu hiện cho protein đột biến SARS-CoV-2 được hợp nhất với trình tự dẫn đầu chất kích hoạt plasminogen mô sử dụng trình tự khởi động cytomegalovirus đã được sửa đổi ở người và trình tự polyadenyl hóa hormone tăng trưởng ở bò. Thông tin sau được lấy từ thông tin sản phẩm đã được Cơ quan Y học Châu

Âu phê duyệt Ủy ban về các sản phẩm thuốc dùng cho người (CHMP) [Product information AstraZeneca COVID-19 vaccine, accessed 23 February 2021].

Dữ liệu quan trọng về độ an toàn, hiệu quả và khả năng sinh miễn dịch thông báo cho việc đăng ký vắc xin được lấy từ bốn thử nghiệm:

- COV001, một thử nghiệm giai đoạn 1/2 được tiến hành tại Vương quốc Anh;
- COV002, một thử nghiệm giai đoạn 2/3 được tiến hành tại Vương quốc Anh;
- COV003, một thử nghiệm giai đoạn 3 được thực hiện ở Brazil; và
- COV005, một thử nghiệm giai đoạn 1/2 được thực hiện ở Nam Phi

Bảng 1

Hiệu quả của vắc xin chống lại COVID-19 đã được xác nhận về mặt virus học xảy ra sau 15 ngày hoặc hơn sau lần thứ hai liều lượng

Subgroup	Participants with events		VE (%)	95%CI (%)	P value
	AZD1222 No. (%)	Control No. (%)			
SDSD, any dose interval					
Overall	74/7201 (1.03)	197/7179 (2.74)	63.09	(51.81, 71.73)	<0.001
Age group					
≥ 65 years	4/703 (0.57)	8/680 (1.18)	51.91	(-59.98, 85.54)	0.233
18–64 years	70/6498 (1.08)	189/6499 (2.9)	63.47	(51.95;72.23)	<0.001
Presence of comorbidity at baseline					
Yes	28/2516 (1.11)	75/2540 (2.95)	61.87	(41.15, 75.29)	<0.001
No	46/4309 (1.07)	115/4227 (2.72)	61.62	(45.98, 72.73)	<0.001
Sex					
Male	24/3285 (0.73)	82/3237 (2.53)	71.34	(54.85, 81.81)	<0.001
Female	50/3916 (1.28)	115/3942 (2.92)	56.97	(40.04, 69.12)	<0.001
Country					
United Kingdom	23/3048 (0.75)	82/3136 (2.61)	71.70	(55.07, 82.17)	<0.001
Brazil	49/3414 (1.44)	112/3339 (3.35)	57.61	(40.73, 69.68)	<0.001
South Africa	2/739 (0.27)	3/704 (0.43)	37.13	(-276.69, 89.51)	0.611
Time interval between dose 1 and dose 2					
4–8 weeks	54/4796 (1.13)	117/4662 (2.51)	56.42	(39.86, 68.43)	<0.001
9–12 weeks	11/1053 (1.04)	39/1101 (3.54)	70.48	(42.41, 84.87)	<0.001
> 12 weeks	8/1146 (0.70)	38/1213 (3.13)	77.62	(51.98, 89.57)	<0.001

Nguồn: Product information AstraZeneca COVID-19 vaccine, accessed 23 February 2021

Vắc xin có hiệu quả chống lại COVID-19 đã được phòng thí nghiệm xác nhận từ 22 ngày sau liều đầu tiên và tồn tại cho đến ít nhất 12 tuần sau khi tiêm liều thứ hai (VE 71,42%). Điểm cuối của thử nghiệm chính là hiệu quả được đo từ 15 ngày sau liều vắc xin thứ hai cho đến khi kết thúc dữ liệu, trung bình là khoảng 2 tháng (trung bình 58 ngày; trung bình 66 ngày) sau liều thứ hai. Vắc xin tiếp tục có hiệu quả trong giai đoạn này (VE 63,09%). Các phân tích thăm dò chỉ ra rằng hiệu quả tiếp theo liều thứ hai tăng lên khi tăng khoảng cách giữa liều đầu tiên và thứ hai.

Một tỷ lệ tương đối nhỏ những người tham gia từ 65 tuổi trở lên và số trường hợp mắc COVID-19 ở nhóm tuổi này là quá nhỏ để đánh giá mức độ bảo vệ chỉ dựa trên dữ liệu về hiệu quả. Không có COVID-19 nhập viện, bệnh COVID-19 nghiêm trọng, hoặc COVID-19 tử vong ở những người tham gia ≥ 65 tuổi nhận AZD1222.

Các phản ứng phụ được báo cáo thường xuyên nhất là đau chỗ tiêm (63,7%), nhức đầu (52,6%), mệt mỏi (53,1%), đau cơ (44,0%), khó chịu (44,2%), sốt (bao gồm cả sốt (33,6%) và sốt $> 38^{\circ}\text{C}$ (7,9%)), ớn lạnh (31,9%), đau khớp (26,4%) và buồn nôn (21,9%).

Tỷ lệ các đối tượng có ít nhất một biến cố vài chỗ hoặc toàn thân sau khi tiêm chủng bất kỳ là cao nhất vào ngày thứ nhất sau khi tiêm chủng, giảm xuống lần lượt 4% và 13% vào ngày thứ 7. Các tác dụng phụ (AEs) toàn thân thường gặp nhất vào ngày thứ 7 là mệt mỏi, đau đầu và khó chịu. [Background document on the AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca, 1 March 2021]

- Rất phổ biến ($\geq 10\%$ đối tượng): nhức đầu, buồn nôn, đau cơ, đau khớp, đau chỗ tiêm, ảm chỗ tiêm, ngứa chỗ tiêm, mệt mỏi, khó chịu, sốt, ớn lạnh.
- Thường gặp (1–10% đối tượng): sưng tấy tại chỗ tiêm, ban đỏ tại chỗ tiêm, sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

2.2 Frizer – BioNTech

Tính an toàn và tính sinh miễn dịch giai đoạn 1 từ các thử nghiệm lâm sàng của vắc xin BNT162b2 được thực hiện ở Hoa Kỳ và Đức giữa những người đàn ông và phụ nữ khỏe mạnh cho thấy rằng hai liều 30 μg BNT162b2 tạo ra hiệu giá kháng thể trung hòa SARS-CoV-2 cao và phản ứng mạnh mẽ của tế bào T CD8 + và CD4 + loại Th1-loại [Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020;367:1260-1263.]

Ở giai đoạn ba, vắc xin BNT162b2 mRNA Covid-19 được thử nghiệm ngẫu nhiên ở những người từ 16 tuổi trở lên theo tỷ lệ 1:1, nhận hai liều cách nhau 21 ngày. Tổng cộng có 43.548 người tham gia được thực hiện ngẫu nhiên, trong đó 43.448 được tiêm: 21.720 với BNT162b2 và 21.728 với giả dược. Có 8 trường hợp Covid-19 khởi phát ít nhất 7 ngày sau liều thứ hai trong số những người tham gia được chỉ định dùng BNT162b2 và 162 trường hợp trong số những người được chỉ định dùng giả dược; BNT162b2 có hiệu quả 95% trong việc ngăn chặn Covid-19 (khoảng tin cậy 95%, 90,3 đến 97,6). Hiệu quả vắc xin tương tự (nói chung là 90 đến 100%) được quan sát thấy trên các phân nhóm được xác định theo tuổi, giới tính, chủng tộc, dân tộc, chỉ số cơ thể-khối lượng cơ bản và sự hiện diện của các điều kiện cùng tồn tại. Trong số 10 trường hợp Covid-19 nặng khởi phát sau liều đầu tiên, 9 trường hợp xảy ra ở người nhận giả dược và 1 trường hợp ở người nhận BNT162b2.

Các phản ứng tại chỗ và toàn thân được báo cáo trong vòng 7 ngày sau khi tiêm BNT162b2 hoặc giả dược theo nhóm tuổi. Nhóm phản ứng tại chỗ bao gồm 8183 người tham gia. Nhìn chung, những người tiêm BNT162b2 có nhiều phản ứng tại chỗ hơn những người nhận giả dược. Những người này thường đau nhẹ cho tới trung bình tại chỗ tiêm trong vòng 7 ngày sau khi tiêm và đây là phản ứng tại chỗ được báo cáo phổ biến nhất, với ít hơn 1% người tham gia ở tất cả các nhóm tuổi được báo cáo là đau dữ dội. Cơn đau được báo cáo ít hơn bình thường ở người tiêm trên 55 tuổi (71% đau sau liều đầu tiên; 66% sau liều thứ 2). Một số ít người tham gia báo cáo rằng vết tiêm bị đỏ hoặc sưng tấy. Tỷ lệ người tham gia báo cáo phản ứng tại chỗ không tăng sau liều thứ 2, và

không người tham gia nào báo cáo phản ứng tại chỗ cấp 4. Nhìn chung, các phản ứng tại chỗ hầu hết đều ở mức nhẹ đến trung bình và sẽ hết trong vòng 1 đến 2 ngày.

Phản ứng toàn thân xảy ra thường xuyên hơn ở những người được tiêm BNT162b2 ở độ tuổi 16 đến 55 tuổi so với những người tiêm vắc xin ở độ tuổi từ 55 trở lên sau liều hai so với liều thứ nhất. Các phản ứng toàn thân phổ biến nhất là mệt mỏi và đau đầu (59% và 52%, tương ứng, sau liều thứ hai, ở những người nhận vắc-xin trẻ tuổi; 51% và 39% ở những người nhận lớn tuổi), mặc dù mệt mỏi và đau đầu cũng được báo cáo ở nhiều người nhận giả được (23% và 24%, tương ứng, sau liều thứ hai, ở những người nhận vắc xin trẻ tuổi hơn; 17% và 14% ở những người nhận vắc xin lớn tuổi). Tần suất của bất kỳ phản ứng toàn thân nghiêm trọng nào sau liều đầu tiên là 0,9% hoặc ít hơn. Các phản ứng toàn thân nghiêm trọng được báo cáo ở dưới 2% số người nhận vắc xin sau một trong hai liều, ngoại trừ mệt mỏi (3,8%) và nhức đầu (2,0%) sau liều thứ hai.

Sau liều thứ hai, có 16% người nhận vắc xin trẻ hơn và 11% người nhận vắc xin lớn tuổi bị sốt với nhiệt độ $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Chỉ 0,2% người nhận vắc xin và 0,1% người dùng giả được báo cáo bị sốt (nhiệt độ, $38,9$ đến 40°C) sau liều đầu tiên, so với 0,8% và 0,1% tương ứng sau liều thứ hai. Hai người tham gia từng nhóm vắc-xin và giả được báo cáo nhiệt độ trên $40,0^{\circ}\text{C}$. Những người nhận vắc xin nhỏ tuổi hơn có nhiều khả năng sử dụng thuốc hạ sốt hoặc giảm đau hơn (28% sau liều 1; 45% sau liều 2) so với những người nhận vắc xin lớn tuổi hơn (20% sau liều 1; 38% sau liều 2) và những người nhận giả được ít có khả năng hơn (10 đến 14%) so với những người nhận vắc xin sử dụng thuốc, bất kể tuổi tác hoặc liều lượng.

Trong số 36523 người tham gia không có dấu hiệu về việc chưa từng nhiễm SARS-CoV-2, có 8 trường hợp nhiễm Covid-19 khởi phát ít nhất 7 ngày sau liều thứ hai trong số những người tiêm vắc xin và 162 người tiêm giả được. Sự phân chia trường hợp này tương ứng với 95% hiệu quả của vắc xin (khoảng tin cậy 95% [CI], 90,3 đến 97,6). Trong số những người tham gia không có dấu hiệu nhiễm và những người bị nhiễm SARS-CoV-2, có 9 trường hợp nhiễm Covid-19 ít nhất 7 ngày sau liều thứ hai đã được quan sát thấy trong số những người tiêm vắc xin và 169 người tiêm giả được, tương ứng với 94,6% hiệu quả của vắc xin (95% CI (89,9 đến 97,3)). Các phân tích bổ sung chỉ ra rằng hiệu quả của vắc-xin giữa các phân nhóm được xác định theo tuổi, giới tính, chủng tộc, dân tộc, độ béo phì và có cùng điều kiện sống là phù hợp với kết quả quan sát được trong tổng thể dân số. Hiệu quả của vắc xin trong số những người tham gia bị tăng huyết áp được phân tích riêng biệt nhưng lại phù hợp với các phân tích phân nhóm khác (hiệu quả vắc xin, 94,6%; KTC 95%, 68,7 đến 99,9; các trường hợp: BNT162b2, 2 trường hợp; giả được, 44 trường hợp).

2.3 Moderna

Vắc xin Moderna (còn có tên khác là Skivevax hay mRNA-1273) là loại vaccine phòng Covid-19 được sản xuất theo công nghệ mới dựa trên mRNA được bao bọc bởi hạt nano lipid mã hóa protein S, cho hiệu quả phòng bệnh lên tới 94,1%, hiện vaccine Moderna được FDA và EUA công nhận. Đây là tín hiệu hứa hẹn cho việc đẩy nhanh tiến độ đưa vắc xin Moderna vào sử dụng rộng rãi trong bối cảnh virus SARS-CoV-2 đã xuất hiện ở tất cả các Châu lục.

Thử nghiệm ở giai đoạn 3 được thực hiện ngẫu nhiên, mù quan sát, đối chứng giả được này được thực hiện tại 99 trung tâm trên khắp Hoa Kỳ. Những người có nguy cơ cao bị nhiễm SARS-CoV-2 hoặc các biến chứng của nó được chỉ định ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1: 1 để nhận hai mũi tiêm bắp mRNA-1273 (100 μg) hoặc giả được cách nhau 28

ngày. Mục đích chính là ngăn ngừa bệnh Covid-19 khởi phát ít nhất 14 ngày sau khi tiêm mũi thứ hai ở những người tham gia trước đó chưa bị nhiễm SARS-CoV-2.

Kết quả là những người được tiêm vắc xin bị phản ứng tại chỗ và phản ứng toàn thân cao hơn những người nhận giả dược. Hầu hết những phản ứng thường ở mức nhẹ đến trung bình và hết sau 1 đến 3 ngày. Nhìn chung, sự an toàn của phác đồ và nền tảng vắc-xin mRNA-1273 là đáng yên tâm; không có mô hình quan tâm bất ngờ nào được xác định. Khả năng sinh phản ứng liên quan đến miễn dịch với mRNA-1273 trong thử nghiệm này tương tự như trong dữ liệu giai đoạn 1 được báo cáo trước đây. Nhìn chung, các phản ứng tại địa phương đối với việc tiêm chủng là nhẹ; tuy nhiên, các tác dụng phụ toàn thân từ trung bình đến nặng, chẳng hạn như mệt mỏi, đau cơ, đau khớp và nhức đầu, đã được ghi nhận ở khoảng 50% số người tham gia nhóm mRNA-1273 sau liều thứ hai. Những tác dụng phụ này chỉ thoáng qua, bắt đầu khoảng 15 giờ sau khi tiêm chủng và khỏi ở hầu hết những người tham gia vào ngày thứ 2, không có di chứng.

Hơn 96% người tham gia được tiêm cả hai mũi tiêm và 2,2% có bằng chứng (huyết thanh học, vi-rút hoặc cả hai) nhiễm SARS-CoV-2 lúc ban đầu. Bệnh Covid-19 có triệu chứng được xác nhận ở 185 người tham gia nhóm giả dược (56,5 trên 1000 người-năm; khoảng tin cậy 95% [CI], 48,7 đến 65,3) và ở 11 người tham gia nhóm mRNA-1273 (3,3 trên 1000 người-năm; KTC 95%, 1,7 đến 6,0); hiệu quả vắc xin là 94,1% (KTC 95%, 89,3 - 96,8%; $P < 0,001$).

2.4 Vero cell - BIBP

Sản phẩm được sản xuất bằng cách cấy vi khuẩn SARS-CoV-2 virus (CZ02 Strain) vào Tế bào thận của Khỉ xanh Châu Phi (Tế bào Vero), sau đó virus được ủ, thu hoạch, bất hoạt, cô đặc, tinh chế và được hấp thụ bởi nhôm hydroxit. Thuốc chủng này cũng chứa các tá dược sau: nhôm hydroxit (làm tá dược), dinatri hydrophosphat dodecahydrat, natri dihydro photphatmonohydrat, natri clorua và nước pha tiêm. Sản phẩm không chứa chất bảo quản.

Hiệu quả: hai nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 1/2 được thực hiện ở Trung Quốc Đại lục và Giai đoạn 3 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở Brazil đã tạo cơ sở cho việc đánh giá quan trọng hiệu quả của CoronaVac;

- Hai nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 1/2 được thực hiện ở Trung Quốc Đại lục để đánh giá tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch của CoronaVac ở người lớn từ 18 đến 59 tuổi (khoảng 700 đối tượng) và 60 tuổi trở lên (khoảng 400 đối tượng) tương ứng và kết quả đã được công bố trên Tạp chí Bệnh truyền nhiễm Lancet lần lượt là tháng 11 năm 2020 và tháng 2 năm 2021;
- Cả hai nghiên cứu lâm sàng Pha 1/2 đều kết luận tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh cao của kháng thể trung hòa CoronaVac khi so sánh với những người không được tiêm chủng. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh của CoronaVac đối với lịch trình 0, 14 ngày và 0, 28 ngày từ 18 đến 59 tuổi và lịch trình 0, 28 ngày ở người lớn 60 tuổi trở lên đã được chứng minh là trên 90% sau khi hoàn thành chế độ hai liều, trong khi lịch trình 0, 28 ngày cho thấy tương đối tốt hơn.
- Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược giai đoạn 3 được thực hiện ở Brazil liên quan đến 12000 đối tượng là các chuyên gia chăm sóc sức khỏe, với ngày kết thúc dữ liệu là Ngày 16 tháng 12 năm 2020 và chứng minh rằng CoronaVac

có hiệu quả trong việc ngăn chặn COVID-19 ở người lớn từ 18 tuổi trở lên (bao gồm cả người già từ 60 tuổi trở lên) với số ngày tiêm là 0, 14 ngày.

Tính an toàn của CoronaVac đã được đánh giá trong 4 thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong nước và nước ngoài, bao gồm thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I / II ngẫu nhiên, double-blind test, có đối chứng với giả dược ở những người từ 18-59 tuổi trở lên người già từ 60 tuổi trở lên, thử nghiệm hiệu quả lâm sàng giai đoạn III ở các chuyên gia y tế Brazil tuổi 18 trở lên và thử nghiệm bắc cầu giai đoạn IIIb ở các quy mô sản xuất khác nhau. Quan sát an toàn có hệ thống được thực hiện trong vòng 7 ngày sau mỗi lần tiêm, và các sự kiện bất lợi được thu thập bằng báo cáo tự nguyện của các đối tượng và sự theo dõi thường xuyên của các điều tra viên về 8-14 / 28 ngày, kéo dài các tác dụng phụ nghiêm trọng trong vòng 12 tháng sau khi tiêm chủng đầy đủ vẫn còn đang diễn ra.[Report on Evaluation of Safety, Efficacy and Quality of CoronaVac COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated, (Revised on 22 February 2021)].

Phản ứng sau tiêm: rất phổ biến ($\geq 10\%$), phổ biến ($1\% \sim 10\%$), không phổ biến ($0,1\% \sim 1\%$), hiếm ($0,01\% \sim 0,1\%$), rất hiếm ($<0,01\%$):

- Phản ứng có hại tại chỗ tiêm:
 - Rất phổ biến: đau
 - Thường gặp: sưng, ngứa, ban đỏ, cứng
 - Không phổ biến: bóng tại chỗ tiêm
- Phản ứng toàn thân:
 - Rất phổ biến: nhức đầu, mệt mỏi
 - Thường gặp: đau cơ, buồn nôn, tiêu chảy, đau khớp, ho, ớn lạnh, ngứa, chán ăn, đau bụng kinh, đau họng, nghẹt mũi, đau bụng
 - Ít gặp: nôn mửa, mẩn cảm, da bất thường và niêm mạc, sốt, run, đỏ bừng, phù, chóng mặt, buồn ngủ
 - Hiếm gặp: co thắt cơ, phù nề mí mắt, chảy máu mũi / chảy máu cam, căng cứng bụng, táo bón, hạ huyết áp, mất ngủ, nóng bừng, nấc cụt, sưng huyết kết mạc.

3. Kết Luận

Với mục tiêu tái mở cửa cộng đồng, đưa các hoạt động kinh doanh và dịch vụ trở về bình thường, phương án hiện tại mà Thành phố Hồ Chí Minh nói riêng và các quốc gia trên thế giới nói chung, hướng đến mục tiêu tiêm chủng vaccine cho mỗi cá nhân, qua đó gia tăng miễn dịch cộng đồng. Tình hình dịch bệnh căng thẳng diễn ra khắp nơi trên thế giới, qua đó nhu cầu về nguồn cung cấp vaccine ở mỗi quốc gia là rất lớn, không thể tránh khỏi trường hợp thiếu hụt nguồn cung cấp vaccine. Qua đó, một đề xuất được đề ra và được Bộ Y tế đề nghị thực hiện tại Việt Nam sắp tới đây, tiêm trộn vaccine COVID-19 đối với các trường hợp đã tiêm mũi một là Moderna hoặc Pfizer. Trộn lẫn hai loại vaccine trong một mũi tiêm có thể cho phép hệ miễn dịch có nhiều cách nhận diện triệu chứng hoặc tác nhân gây bệnh. Matthew Snape, một chuyên gia về vaccine đến từ Đại học Oxford, đồng tình với quan điểm trộn lẫn vaccine có thể đem lại hiệu quả nhưng đồng thời không đi kèm mục tiêu cải thiện phản ứng của tế bào T khi so sánh hai phương án là tiêm trộn và tiêm một loại vaccine với thời gian giữa hai mũi là xa nhau. Tại Tây

Ban Nha, phương án tiêm trộn vaccine được áp dụng với những đối tượng dưới 60 tuổi [Vogel, G. (2021)].

Theo dữ liệu từ Ourworldindata.org, cho thấy tỷ lệ tiêm chủng vaccine tại Việt Nam còn thấp, với 7.06% người dân đã tiêm chủng vaccine đầy đủ và 22.22% đã tiêm mũi một (dữ liệu được ghi nhận vào ngày 21/09/2021) [Ritchie, H. (2020, March 5)]. Ngoài mục tiêu tiêm chủng, người dân được yêu cầu đeo khẩu trang và tuân thủ quy định 5K khi tái mở cửa cộng đồng. Việc xuất hiện các biến chủng mới của virus SARS-CoV-2 đồng thời gây trở ngại khi các nhà khoa học cần thời gian thử nghiệm và đánh giá độ an toàn và bảo vệ của vaccine đối với biến chủng mới. Nguồn vaccine được sử dụng đồng thời đóng một vai trò quan trọng, nếu mức độ hiệu quả của vaccine thấp, mục tiêu miễn dịch cộng đồng cũng khó mà hoàn thành được. Đến hiện tại, mục tiêu để người dân tiếp cận với vaccine và đạt mục tiêu miễn dịch cộng đồng, là hướng đi chính mà thế giới đang hướng đến.

LỜI CẢM ƠN

Lời cảm ơn nên ngắn gọn đề cập tất cả các đóng góp về nội dung, hình thức, lẫn tài chính của các tổ chức, cá nhân đã tạo điều kiện để công trình nghiên cứu được thực hiện (với sự cho phép của họ). Bất kỳ xung đột lợi ích nào cũng nên được đề cập rõ ràng.

Tài liệu tham khảo

- Background document to the WHO Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID19 developed by Oxford University and AstraZeneca, 1 March 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-GRADE-ETR-2021.1>
- Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., et al. 2020. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *Clinical Trial Group*.
- Habas, K., Nganwuchu, C., Shahzad, F., Gopalan, R., Haque, M., Rahman, S., Majumder, A. A., & Nasim, T. (2020). Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Expert Review of Anti-Infective Therapy, 18(12), 1201–1211. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1797487>
- Lindsey R. Baden, M.D., Hana M. El Sahly, M.D., Brandon Essink, M.D., Karen Kotloff, M.D., et al. 2021. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The COVE Study Group*.
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(2), 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
- Product information AstraZeneca COVID-19 vaccine. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf, accessed 23 February 2021).
- Report on Evaluation of Safety, Efficacy and Quality of CoronaVac COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated, (Revised on 22 February 2021) https://www.fhb.gov.hk/download/our_work/health/201200/e_evaluation_report_CoronaVac.pdf
- Ritchie, H. (2020, March 5). *Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Statistics and Research*. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?fbclid=IwAR0bRjzW5ZqFtCzMaG2j-vheOZAJVF4ped67uibG-BD5DugzhAVRPOGejyM>
- Vogel, G. (2021). Mixing COVID-19 vaccines appears to boost immune responses. *Science*. Published. <https://doi.org/10.1126/science.abj9106>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 ;367:1260-1263.

COVID-19 Vaccines: An Art of Manufacturing

Tam T. M. Nguyen¹, Anh P. Do¹, Ngọc B. Truong¹, Kim Truc Nguyen^{1,*}

¹Department of Biochemistry, School of Biotechnology, International University-
Vietnam National University HCMC

*Corresponding authors: nktruc@hcmiu.edu.vn

ARTICLE INFO	ABSTRACT
DOI:	From the first days of the COVID-19 pandemic to the present, vaccine research and development is like a “fiery arms race” which has not ended. More than 250 projects have been initiated for this purpose but only seven of them have been approved by the World Health Organization and used all over the world. Scientifically, SARS-CoV-2 vaccines are classified into seven types: messenger RNA (mRNA), nonreplicating and replicating vectors, inactivated viruses, protein subunits, viral-like particles, DNA vaccines, and live attenuated vaccines. However, only three of them have been manufactured yet, and the manufacturing processes have been majorly conducted in developed countries. This raises the questions that what the real factors influencing mass production are and whether the problem of technology transfer and community vaccination delayed in developing countries, especially in Vietnam is really just a matter of finance. This review paper will analyze the data of these approved vaccines development including Moderna, Pfizer/BioNTech, Oxford/AstraZeneca, Covishield, BBIBP-CorV (Vero Cells), and CoronaVac as well as make comparisons between them in order to figure out some ideas for these above questions. Besides, it will also report the preliminary results and vaccine research plan of manufacturers in Vietnam consisting of NANOGEN, VinBiocare, and IVAC.
Received:	
Revised:	
Accepted:	
Keywords:	
COVID-19, technology, manufacturing, world's vaccinee, Vietnam's vaccine	

1. Introduction

Over many centuries, pandemics have always been an obsession to the existence and development of the world. They have been causing many difficulties and dangers in health, education, economics, as well as politics. Therefore, the advent of vaccines marked an obvious advance for fighting pandemics. For example, compared to the Spanish flu without vaccines, the death rate of COVID-19 is notably smaller downward to 3.2 times which was 0.02 percent of total population while the Spanish flu had affected deeply with 0.64 percent of total population of the US at that time (Table 1).

According to Our World In Data, the COVID-19 death rates between countries and continents are significantly different. Many researchers have claimed that this phenomenon is related to the vaccination progress in each country. To illustrate, in America, till

September 7, 2021, the death rate of the United States is 1.61% with 53.8% of the population fully vaccinated while these values in Mexico are respectively 7.57% and 28.4% (Table 2). One more example for the huge difference is in Asia, with 79.1% of the population fully vaccinated, the death rate of Singapore is approximately 0.08%. Whereas in Vietnam, with 3.6% of the population fully vaccinated, that value is nearly 2.5% (Figure 1). However, this comparison just partially reflects the roles of vaccines in controlling the death rates in these countries because the infrastructure as well as the condition of public health in Singapore is significantly better than in Vietnam. Therefore, they can save more lives in severely infected cases ⁽¹⁾.

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, vaccines have become the most interesting issue surrounded with many controversies. Although some people think that vaccines will change the biological systems of human's body, others are concerned about their medical advantages. Therefore, the research on vaccines has been attracting a lot of scientists and investigators. Currently, there are seven types of vaccines developed against SAR-CoV-2 virus according to the World Health Organization (WHO) report; in which there are three types having the approvals by WHO. According to a recent WHO report published on August 31, 2021, the number of vaccine's candidates has increased dramatically (Figure 2) over the last one year, in which 7 vaccines are approved by WHO including Moderna, Pfizer/BioNTech, Janssen, Oxford/AstraZeneca, Covishield, BBIBP-CorV (Vero Cells), and CoronaVac. Besides, 112 vaccine's candidates are in clinical trials from phases 1 to 3, and 185 are in their preclinical development stages. In Vietnam, there are three potential candidates comprising NANOCOVAX of Nanogen, ARCT-154 developed by VinBiocare, and COVIVAC from IVAC. Presently, NANOCOVAX is in the middle of phase 3 of clinical trials while COVIVAC is in the phase 2, and ARCT-154 is in the phase 2 and 3a.

The first approved vaccine's platform is messenger RNA (mRNA) vaccines which comprise segments of the virus's genetic material delivered directly into human bodily cells. This type of vaccine has had two approvals by WHO, which are Moderna and Pfizer/BioNTech. Moderna is developed by Moderna, the United States National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) and the Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA). It has been approved in 71 countries and had 26 trials in 2 countries. Besides, the second representative of mRNA COVID-19 vaccines, Pfizer/BioNTech, developed by the German biotechnology company BioNTech has been used in 98 countries with 31 trials in 6 countries. The second class consisting of nonreplicating and replicating viral vectors seems to be the lead over many vaccine's candidates due to its three approved representatives by WHO including Janssen, Oxford/AstraZeneca, Covishield of Serum Institute of India. Janssen is developed by Janssen Vaccines in Leiden, Netherlands, and its Belgian parent company Janssen Pharmaceuticals, subsidiary of American company Johnson & Johnson while Oxford/AstraZeneca and Covishield are the products of Oxford University and AstraZeneca. The number of countries which have approved these vaccines is respectively 63, 121, and 45 ⁽²⁾. The third class as well as the last approved group of COVID-19 vaccines comprises inactivated or weakened viruses called inactivated vaccines. Its two representatives Vero Cells of Sinopharm and CoronaVac of Sinovac are both developed in China. The rest of the vaccine's platforms are in the preclinical and clinical development groups comprising protein subunits, viral-like particles, DNA vaccines, and live attenuated vaccines with two potential candidates - Novavax and ZyCoV-D.

Besides the research and development stage, scales up and manufacturing process are important too. In this dangerous and emergency, these two steps are starting at the same

time. When a new kind of vaccine is being developed, simultaneously, all the data will be transferred to the manufacturing department to make sure that when the vaccine has been completed and approved by the Ethics committee, it can be produced with numerous amounts immediately. Therefore, the quantity of vaccines can meet the demand of the population or not mostly depend on this step. Recently, almost all the vaccines are coming from developed countries such as the United States, Germany, and Netherlands, etc. or high-income economy developing countries such as China. There is also the technology transfer between the lower-middle income economy developing countries. For example, Vietnam's NANOCO VAX's technology is transferred to India for the manufacturing process. In this review, there are vaccine situations in the world, especially about the manufacturing procedure then coming back to the vaccine situations in Vietnam, which stages they are being conducted and their further scalability.

2. Vaccine's development and manufacture all over the World

2.1. mRNA vaccine (Pfizer/BioNTech Vaccine (PBV) and Moderna)

Pfizer and Moderna COVID-19 vaccines use messenger RNA (mRNA) technology which has never been used in a vaccine before but could be easier to scale up. Unlike traditional vaccines, which use a virus protein that must be grown over several weeks, mRNA molecules – which instruct the body to produce virus proteins on its own – are less complex and produced through a chemical process (rather than a biological process), allowing for much faster mass production ⁽³⁾. Due to many benefits not only in their properties for fighting against the viruses, but also in the manufacture, Pfizer/BioNTech and Moderna became the first two COVID-19 vaccines to be approved by WHO.

According to the results that its developers have released, Pfizer–BioNTech Vaccine provides 95% protection ⁽⁴⁾. With this impressive efficacy, PBV has been manufactured in order to supply for the demand of vaccination all over the world. It is produced in its own facilities in the United States and Europe. In addition, Fosun bought the rights to market and produce in China in conjunction with its investment in BioNTech ⁽⁴⁾. The manufacturing process of PBV includes three steps. In the first stage, DNA plasmids coding for the spike protein are molecularly cloned by infusing them into Escherichia coli bacteria. The bacteria are killed and split open after four days of growth, and the contents of their cells are purified over a week and a half to retrieve the required DNA product. The DNA has been packaged and frozen in preparation for shipping. Then, The DNA is then utilized as a template to construct the necessary mRNA strands, which takes around four days. After the mRNA is produced and purified, it is frozen in plastic bags the size of a big shopping bag, each of which may store up to 10 million doses. The bags are loaded onto trucks and transported to the next facility. Finally, it is a stage to combine the mRNA with lipid nanoparticles before filling, packaging, and freezing the vials. Avanti Polar Lipids, a Croda International subsidiary, is supplying the required lipids. The biggest constraint in the production process as of November 2020 is mixing mRNA with lipid nanoparticles. The process from mRNA and lipids to completed vials takes only four days at this point, but each lot must subsequently spend many weeks in deep-freeze storage while being verified against 40 quality-control criteria ⁽⁴⁾. Even though there are many complicated steps for this process, PBV has many advantages for mass production scale up as well as safety. In the first stage, The DNA has been packaged and frozen in preparation for shipping. Pfizer has deployed its company plane and helicopter to aid in safely and rapidly transferring DNA at this point. They also put two parallel supply chains in place for appropriate redundancies, modify facilities for the vaccine candidates and re-prioritizing capacity, and train staff to give our operations even more support and flexibility. Up to now, the mass production of PBV has

been impressive. Its 9 November press release said that 50 million doses could be available by the end of 2020, with about 1.3 billion doses provided globally by 2021 ⁽⁵⁾. In February 2021, BioNTech announced it would increase production by more than 50% to manufacture 2 billion doses in 2021, raised again at the end of March to 2.5 billion doses in 2021 ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

With the same platform as Pfizer/BioNTech, the manufacturing process of Moderna is much similar. However, Moderna's COVID-19 vaccine might become the most sought-after vaccine, particularly in developed countries, due to its high efficacy and reasonable refrigeration requirements, as opposed to Pfizer's vaccine, which is likewise very effective but must be maintained at ultra-cold temperatures ⁽⁹⁾. Moderna's vaccine has a similar efficacy to Pfizer's and can reportedly be kept at refrigerator-like conditions for 30 days. The vaccine is expected to cost between \$25 and \$37 each dosage, with two doses necessary per person. Moderna is developing its vaccine in collaboration with several partners. Lonza, one of the world's leading pharmaceutical services companies, will manufacture the vaccine's main mRNA active component in both New Hampshire and Switzerland. CordenPharma in Germany will manufacture the lipids that will be utilized to transport the mRNA. This company also has expertise handling projects involving production on two continents and is unconcerned about shipment delays if the epidemic worsens ⁽¹⁰⁾. Besides, Catalent, a contract manufacturing company, will conduct the vial filling and packaging. Moderna has also contracted with Laboratorios Farmacéuticos Rovi, a Spanish business, to offer comparable services for "hundreds of millions" of doses to be distributed outside the United States ⁽¹⁰⁾. In 2021, Moderna expects vaccine production to reach between 800 million and 1 billion shots, raising the bottom of its range from 700 million. Further, in 2022, they intend to make up to 3 billion doses. These above factors have proved that Pfizer/BioNTech and Moderna have been very serious and strategic in developing PBV.

Despite many advantages of the mRNA vaccine platform, there are many issues and challenges which the manufacturers should overcome. Firstly, RNA vaccines need innovative and costly technologies, not just for manufacture but also for distribution. Because RNA is so fragile, all RNA vaccines would require ultra-cold chain storage, which would incur large costs and severely limit use in low- and middle-income countries ⁽¹¹⁾. Moreover, methods using solvent extraction and precipitation stages for mRNA purification are difficult to scale, and the use of toxic solvents is not suited for GMP settings; TFF or chromatography can be used instead ⁽¹²⁾. In addition, RNases may destroy mRNA in seconds, every raw material, solution, and piece of equipment that comes into touch with the result must be RNase-free. The proper distribution mechanism contributes to the efficacy of the vaccination or treatment and should be carefully chosen ⁽¹²⁾. If the result is a big mRNA complex, alternatives for sterile filtering should be considered ⁽¹²⁾.

2.2. Viral vector vaccine (Oxford-AstraZeneca, Covisheild, and Janssen COVID-19 or Johnson & Johnson)

Oxford-AstraZeneca, Covisheild, and Janssen COVID-19 vaccine or Johnson & Johnson vaccine belong to the viral vector vaccine type. They use replication-deficient simian adenovirus vectors, containing the full- length codon- optimized coding sequence of SARS-CoV-2 spike protein along with a tissue plasminogen activator (tPA) leader sequence for the main component of the vaccine ⁽¹³⁾. When a vaccine is injected into the human body, the cell displays the spike protein on its surface, and the immune system recognizes it doesn't belong there. This triggers the immune system to begin producing antibodies and activating other immune cells to fight off what it thinks is an infection. The first advantage of this deactivated adenovirus is its target delivery in the host cell, only when it enters into the cell, adenovirus breaks down, so it can't cause disease in humans or interact with our DNA. The second one is the temperature stability, these vaccines can be stored at

the refrigerator temperature (2 to 8 degrees Celsius, 36 to 46 degrees Fahrenheit)⁽¹⁴⁾ instead of storing in the freezer like mRNA that needs to. It reduced lots of difficulties in solving the problems to deploy the vaccines wider to many countries or a variety of places for people that need to be fully vaccinated. Depending on the properties below, viral vector type is used in three over seven kinds of vaccines approved by WHO.

The Oxford/AstraZeneca vaccine, which has the efficacy around 63.09% against symptomatic SARS-CoV-2 infection⁽¹⁵⁾, is developed by Oxford University and is manufactured by British-Swedish company AstraZeneca. The cells from the HEK 293 TREN producer cell line was used in the manufacture of AstraZeneca vaccine, specifically to propagate the virus⁽¹⁶⁾. To get the complete dose for using, these cells will be gone through three steps. Beginning with the cell culture - a downstream process, a small number of mammalian cells, when kept in the right sterile conditions, fed with food and oxygen, start to multiply, double in number every single day. When they reach the full-growth, they can be transfected with SARS-CoV-2 spike proteins to produce viral vectors. The faster the cells grow, and the faster the viral vectors are produced, the faster the manufacturing process and the more viral vectors that can be produced per batch. Typically, this can be from 200L up to 2000L for vaccines of this type and these volumes can generate sufficient viral vectors for 1 million to 10 million doses per batch. However, in this first step, beside the main components, there are also a lot of unwanted contaminants that are left over that would be undesirable in the final vaccine. Therefore, it pushes to the downstream process for removing these contaminants and reaches the highly purified viral vectors. The purification occurs through a series of separation techniques that exploit differences in size, charge, and chemistry between the wanted viruses and the unwanted contaminants. The end of this process delivers the bulk drug substance, typically in large flexible bags or plastic bottles ready for shipping to a different location for the next specialized operation. The starting volume of 200 to 2000L is typically now 10 to 100L but still enough for 1 to 10 million doses. This may now be formulated into bulk drug products with additional fluids to maximize the stability and to dilute the product to a manageable dosage. At this point the drug substance may also be frozen to safeguard against degradation and to prolong the shelf life. This takes place in carefully controlled freezers that consistently achieve the same rate of freezing and are safeguarded by rigorous temperature monitoring and control during the shipment to the next location. The final part of the process is that the drug substance is taken, in bulk form and is put into the final containers that are ultimately distributed to the locations where the vaccination will take place. If the bulk drug substance is frozen, this must first be thawed in a carefully controlled manner. From this liquid bulk, automated filling lines then transfer this bulk into the desired final container. This can typically be hundreds of thousands, if not millions of glass vials but may also be in prefilled syringes or a bulk container used for multiple doses⁽¹⁷⁾. Currently, AstraZeneca company has been establishing the manufacturing capacity in 15 countries and 25 different manufacturing sites, the mass production of the Oxford/AstraZeneca vaccine is 3 billion doses of COVID-19 vaccine across the globe by the end of 2021⁽¹⁸⁾. With different price in different regions, \$2.15 in the European Union; \$3-4 in the United Kingdom and United States; and \$5.25 in South Africa, Oxford/AstraZeneca is the cheapest vaccine over seven vaccines approved by WHO. Nevertheless, it also has the risk of rare cases of unusual blood clots with low blood platelets, which are estimated to occur in 1 in 100,000 vaccinated people⁽¹⁹⁾.

Covishield is the Oxford-AstraZeneca vaccine which is being manufactured at the Serum Institute of India. The approval in India is a significant milestone since it will allow the company to serve not only India, but also a huge number of other nations across the world. AstraZeneca has teamed up with the Serum Institute of India (SII), the world's biggest

vaccine maker, to deliver the vaccine not just to the Indian government, but also to a significant number of poor and middle-income nations ⁽²⁰⁾. With the same platform and technology of AstraZeneca, the manufacturing process of Covishield is much similar. From January till date, India has administered 700 million doses of the Covishield vaccine ⁽²¹⁾. Adar Poonawalla, CEO of SII, said on September 18 that his company had ramped up capacity to 160 million doses this month and this would go up to 200 million doses per month from October ⁽²¹⁾.

The Janssen vaccine is another vaccine that comes from the US. Until now, Johnson and Johnson (J&J) candidate Janssen in the COVID-19 as the first of three vaccines is offered in a single-dose. Johnson and Johnson company has developed Janssen by using Adenoviral vector (viral vector) which is very commonly used to trick the immune system against Coronavirus. While J&J is going into manufacturing a large supply of vaccines, due to the ease in production for quick and in a large volume. According to the Food and Drug Administration (FDA) announcement, the effectiveness of the Janssen vaccine is up to 85% and until now, the deaths of people reported by administering Janssen is zero. It is quite certain that we can ensure the safety of this vaccine. Moreover, a single shot is a benefit for taking up the vaccine, especially in the spread of the Coronavirus between people nowadays. To face the novel Coronavirus was being to spread nowadays, J&J company is positively in construct the relationship with other partners to give the mass production supply to people immediately. In March 2021, J&J has announced that they had just collaborated with Merck in the production process ⁽²²⁾. Merck is the ninth of partnerships that supports to J&J to help provide a huge product for manufacturing to the short time; besides that, the partnerships also give a source of finance and materials for production that get the world to come across the pandemic ⁽²³⁾. Up to now, each batch production can make about 15 million vaccines ^(22,23); and the price for each dose of vaccine is also settled about \$10.

2.3. Inactivated viruses (Sinopharm)

Sinopharm vaccine is the vaccine developed in China and approved by WHO; the effectiveness of it is about 78.2%. Unlike another vaccine, Sinopharm two-doses vaccine comes from Sinopharm/China National Pharmaceutical Group which is the Covid vaccine designed by utilizing the viral particles then are inactivated to teach the antibodies against the COVID-19. This method might be a traditional way; however, it is still necessary to bring a significant effect for people all over the world when we are stuck in the rapid growth of Coronavirus. Additionally, this vaccine does not need to be kept in frozen storage, it can easily store from 2C to 8C in the fridge for two years ^[24]. Rongjun Chen said that “China’s vaccination campaign got off to a slow start, but has rapidly picked up pace,” to show how fast development of vaccine in China and predict as far as the deployment wider to the world; there is true that Sinopharm has supplied more than 100 million doses to more than 55 countries ^[25] and they also point the production goal of Sinopharm in 2021 can be up to more than 1 billion doses. The firm’s chairman Liu Jingzhen also said that “Our annual production capacity exceeds 5 billion doses,”; moreover, Sinopharm is going to plan the manufacturing facility for the third shot ^[26]. One another factor that needs to be mentioned is the price; price of a dose of Sinopharm vaccine is not specific, it changes in different regions of the world, for instance, Sri Lanka must pay \$15 per dose while Bangladesh pays \$10 per dose. Whether the shipping process is a factor affects the price in many countries? Besides that, the percentage of effectiveness that vaccines give has also changed a bit; however, the safety of it during vaccinating and there are no reports mentioning about the harmfulness of Sinopharm are received; hence, this vaccine is still important for people at this moment.

2.4. DNA vaccines (ZyCoV-D)

ZyCoV-D, developed by Indian pharmaceutical company Cadila Healthcare, with support from the Biotechnology Industry Research Assistance Council, is the first COVID-19 vaccine built on the plasmid DNA platform. Due to this characteristic, its rapid plug and play technology can be easily adapted to deal with mutations in the virus, such as those already occurring. Even though it has not been approved by WHO yet, it started to be manufactured from April 2021 in India. The company plans to manufacture 100 to 120 million doses of ZyCoV-D annually ⁽²⁷⁾. In the manufacturing process, ZyCoV-D brings to many advantages. First, it has low cost and is easy for large – scale manufacturing with minimal biosafety requirements (BSL-1). In addition, ZyCoV-D can be kept at temperatures ranging from 2 to 8 degrees Celsius, although it has shown good stability at temperatures as high as 25 degrees Celsius for at least three months. The vaccine's thermostability will make it easier to transport and store the vaccine, as well as prevent any cold chain breakdown issues that might lead to vaccine wastage ⁽²⁷⁾.

2.5. Comparison between four vaccine platforms

To address world-class pandemic at this time, the vaccines are very sensitive and necessary to all people. The pharmaceutical companies and researchers also recognize this emergency, and they try to provide more and more vaccines which have the best performance on quality with the lowest price for each place. Therefore, many types of vaccines are presented from the traditional method to the newest technology; in that, the popularity of the new procedure - mRNA technology and the particles of virus or the viral vector are chosen to develop to teach the antibodies in the immune system to fight Coronavirus. From each method, there are some pros and cons for it; therefore, it is hard to conclude which is the most potential to focus mainly on the manufacturing sector. For instance, the high efficacy of mRNA vaccines gives as a promise for dealing with SARS-CoV-2; but in reality, in mass production, this type of vaccine requires a lot of time and money to widespread production. The fact that some factories are being put in a difficult situation in solving the cost of growth and delivery. As simple and as fast production of viral vector and inactivated virus do, there is still a stuck percentage in neutralizing antibodies as mRNA does to block the viral infection. Moreover, due to the low-cost requirement, the manufacturing of these types of vaccine can rapidly ramp up; and this is also an advantage when the world is standing before the emergency of a pandemic from COVID-19. “We are comparing apples and oranges because these vaccines were studied at different time periods in different populations in different geographics with different circulating strains, so we cannot compare two or three vaccines that are highly effective”, Dr. Dean Blumberg says. Hence, vaccine situation nowadays is the one of intensive topic to discuss; depending on time, efficacy that vaccines bring up, countries also consider the scale- up production in a short time, the side effects and endurable storage of it and the cost value. All these are played as the factors to evaluate vaccinations for people of each country in a suitable way.

3. Vaccines in Vietnam: Development and plan

3.1. NANOCOVAX

NANOCOVAX vaccine is the first vaccine of Vietnam which was conducted in the human clinical trials phase. It is developed by Nanogen Pharmaceutical Biotechnology JSC under the same type of Novavax, the protein subunits. Nanogen used SARS-CoV-2 recombinant spike protein with aluminum adjuvant for the main ingredients. The highlighted advantage of NANOCOVAX is its components only contain recombinant proteins, without the involvement of infectious viruses. Therefore, protein subunit vaccines

are usually safer and more stable than vaccines containing whole pathogens. Moreover, the recombinant protein can be easily preserved in temperature from 2 to 8 degrees Celsius (36 to 46 degrees Fahrenheit), which is suitable with Vietnam's climate ⁽²⁸⁾. However, because protein subunit requires the purified parts of pathogen, as Nanogen has been using 95% purified one ⁽²⁹⁾, it costs a long time to manufacture the best productions that can achieve the standard ⁽²⁸⁾. It will be manufactured by the cooperation between Nanogen Pharmaceutical Biotechnology JSC and India's company named Vekaria Healthcare LLP as soon as this vaccine is approved for an emergency use licence ⁽³⁰⁾. According to Mr. Do Minh Si, the manager of Research and Development at Nanogen, NANOCOVAX costs around \$2.5 with the scale up production is 10 million to 20 million doses a year and is planned for increasing to 50 million to 70 million doses each year to meet the domestic demand before being exported to overseas using ⁽³¹⁾. At the end of 2020, after experimenting in hamsters was successful, Nanogen entered human clinical trials for NANOCOVAX vaccine. It has been through the clinical trials phase 1 and phase 2, up to now, it is being conducted in phase 3. The study of phase 3 for the immunogenicity, safety, and efficacy of vaccine in participants is carried out on 11.430 volunteers with 2 stages 3a and 3b ⁽³²⁾. On 18/09/2021, phase 3a about the safety and immunogenicity was approved by the Ethics committee. This vaccine achieved their safety in a short time and had a good result in testing the ability to prevent the new variants such as Alpha, Beta, Delta, etc. Phase 3b is being continually manipulated and the clinical trials phase is planned to complete in March of 2022 ⁽³³⁾. Deputy Prime Minister Vu Duc Dam, deputy head of the National Steering Committee for COVID-19 Prevention and Control, has received two shots of NANOCOVAX as part of its phase 2 trials.

3.2. ARCT – 154

ARCT-154 vaccine is a vaccine containing self-replicating RNA, improved to be able to prevent dangerous variants such as Alpha, Beta, Delta, Gamma, etc ⁽³⁴⁾. It has been developed by Arcturus Therapeutics which is an American RNA medicines biotechnology company and manufactured by VinBiocare by Arcturus' STARR mRNA technology transfer ⁽³⁵⁾. This vaccine candidate may be produced as a lyophilized powder, which allows it to be transported and kept at temperatures ranging from 2 to 8 degrees Celsius (36 to 46 degrees Fahrenheit). Arcturus will grant VinBiocare access to "proprietary technology and procedures for manufacturing of its vaccines, as well as an exclusive license to manufacture them in the Vietnam facility only for sales and usage in Vietnam. Recognizing many potentials of ARCT - 154, Vingroup has approximately investigated \$200 million and had the capacity to make 200 million doses per year ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. Vinbiocare will pay \$40 million up front, be responsible for technology transfer expenses, and pay for mRNA drug material supplied by Arcturus as well as royalties on vaccines manufactured at the facility ⁽³⁸⁾. According to the clinical research protocol for ARCT-154 approved by the Ministry of Health, the clinical study will be carried out in all 3 phases 1, 2, 3 in Vietnam on volunteers aged 18 years and older ⁽³⁹⁾. In which, phase 1 has been carried out at Hanoi Medical University with over 100 volunteers. Phase 2, conducted over 300 volunteers at the testing organizations and in the community in the provinces implementing the research ⁽⁴⁰⁾. Phase 3, the number of 20,600 subjects, including phase 3a (600 volunteers) and 3b (20,000 volunteers). Currently, phase 1 has been carried out on 100 healthy volunteers randomly assigned in a ratio of 3:1 (75% ARCT-154 and 3:1 ratio). 25% placebo) with the primary objective of evaluating safety and immunogenicity. Volunteers have received 2 doses of ARCT-154 vaccine or a placebo 28 days apart. Safety data after dose 1 (Day 1) to 7 days after dose 2 (Day 36) has been evaluated by the Ethics Committee. This evaluation shows the ARCT-154 vaccine demonstrates safety, good tolerability, and seeks regulatory

approval to conduct a phase 2 and 3a clinical trial soon. From September 10 to September 20, 2021, Hanoi Medical University began to recruit volunteers to participate in the research phase 2 and 3a vaccine ARCT-154 at Hanoi Medical University. With bright recent results, VinBiocare expected to produce their first batches of the COVID-19 vaccine in early 2022.

3.3. COVIVAC

One other vaccine is being presented and being predicted as a “new technology in the old method” in Vietnam at this moment is COVIVAC. This vaccine is produced and developed by the Medical biological vaccine institute (IVAC) in cooperation with Mount Sinai university (New York, US), Research Institutes and International Organization ⁽⁴¹⁾. Nevertheless, many arguments about the small company in Vietnam can produce a world-class quality vaccine, following the slogan “vaccine for human life” IVAC still keeps the calm attitude and stays stable in three places: stability, safety and effectiveness ⁽⁴¹⁾ for people instead of profit or comments about them in the Corona pandemic over the country. So, thanks to what that makes a promise to turn the Vietnam pandemic situation to another future at this time? First, the technique that needs to be mentioned as an important point is that the construction of COVIVAC contains a highly stable mutant version of spike (S) protein in SARS-CoV-2. Based on the mutation of the spike protein source of structural biologist Jason McLellan, HexaPro provides endurance with temperature and strong chemicals more than 2P, which suit developing countries that have difficulties in approaching vaccines ⁽⁴²⁾. Additionally, by using the virus Newcastle Lasota does not cause diseases in humans to act as a useful vector to bring coding protein S gene of SARS-CoV-2. This vaccine is cultured on chicken eggs with embryos, inactivating the virus particles. That is on technology; however, whether IVAC can handle the production to create vaccines well or not. Under the PATH coordination, the factory produces flu vaccines that meet GMP-WHO standards of IVAC; moreover, to provide qualified eggs IVAC actively independent in self-supply eggs for their production by keeping chickens without breeding amongst royals, thoroughbred and 12 diseases completely controlled. Recently, IVAC has 5 poultries with 10.000 chickens that can provide about 10 million disease-free eggs per year ⁽⁴²⁾. The benefits of this vaccine candidate is that the manufacturer can need less virus than normal then 5-10 doses can be received from an egg. Therefore, the price of COVIVAC is not high, it is setted about 60.000 vnd. The vaccines with no preservative that can be stored from 2-8 Celsius degrees for three months ⁽⁴¹⁾. Until now, COVIVAC is testing at phase 2 of clinical trials from last August 2021 on over 325 volunteers ⁽⁴¹⁾. Passing through phase 1 with 120 volunteers, COVIVAC showed the safe, well- tolerated immunogenicity in all four dose groups of deployed vaccine ⁽⁴¹⁾. If the expectation of COVIVAC in phase 2 of clinical trials is achieved with great results, phase 3 will be soon deployed at the end of this year.

Thus, having 3 kinds of COVID-19 vaccines, although it still needs to spend a lot of time for further experiments then be approved for an emergency use authority, but it is the good signals for Vietnam’s scientific research and development. Technology transfer and cooperative manufacturing situation of NANOCOVAX, domestic manufacturing circumstance of ARTC – 154, and clear strategy of COVIVAC procedure are representation for positive future and strong determination of Vietnam suffering from this “war without gunfire”.

4. Result

Table 1

The influence of vaccination on the death rate of Spanish flu and COVID-19 pandemic in US

Country	%Fully vaccinated	Population	Death	Death rate
US in Spanish flu	0	105500000	675000	0.64%
US in COVID-19	53.8	328200000	651000	0.20%

Source: WHO. Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines> (accessed on 7 September 2021)

Table 2

The influence of vaccination on the death rate of COVID-19 pandemic in representatives of America and ASEAN

Country	%Fully vaccinated	Cumulative Cases	Death Cases	Death rate (%)
US	53.8	40400000	651000	1.61
Mexico	28.4	3500000	265000	7.57
Sing	79.1	69233	55	0.079
Vietnam	3.6	550996	13701	2.49

Source: WHO. Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines> (accessed on 7 September 2021)

Table 3

The number of new death cases in Singapore and Vietnam from January 2020 to September 2021

Period	Jan to Apr 2020	May to August 2020	Sep to Dec 2020	Jan to Apr 2021	May to Sep 2021
Singapore	14	13	2	1	25
Vietnam	0	32	3	0	13350

Source: WHO. Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines> (accessed on 7 September 2021)

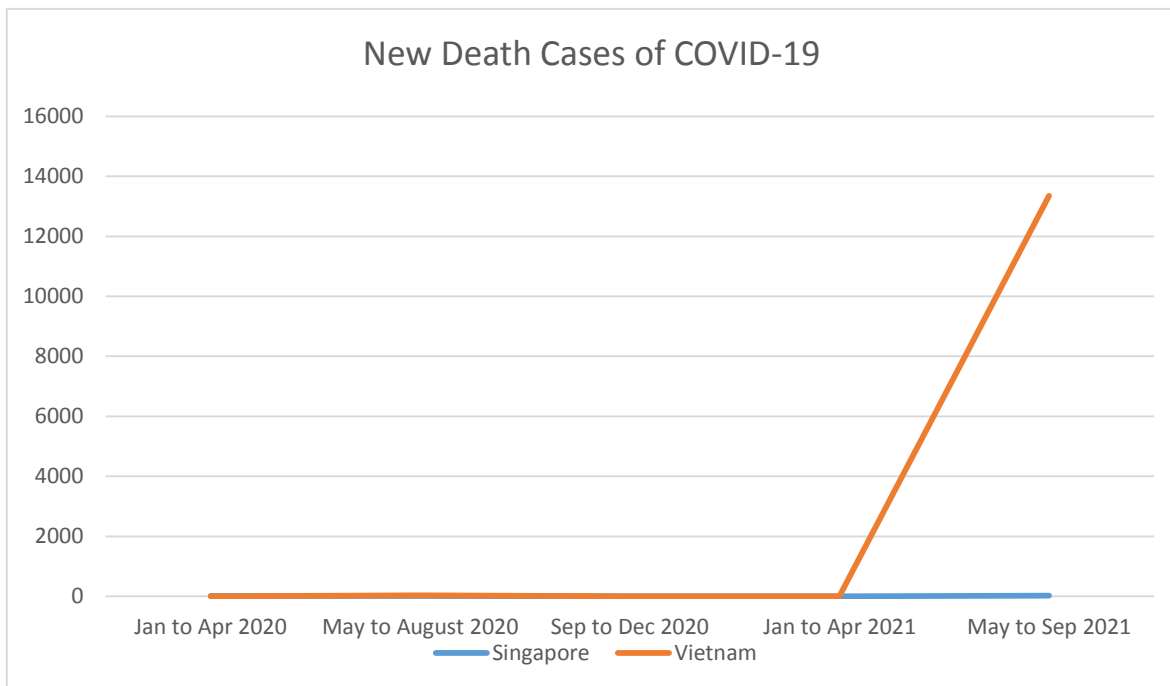


Figure 1: The comparison between new death cases caused by COVID-19 per quarter of year in Singapore and Vietnam

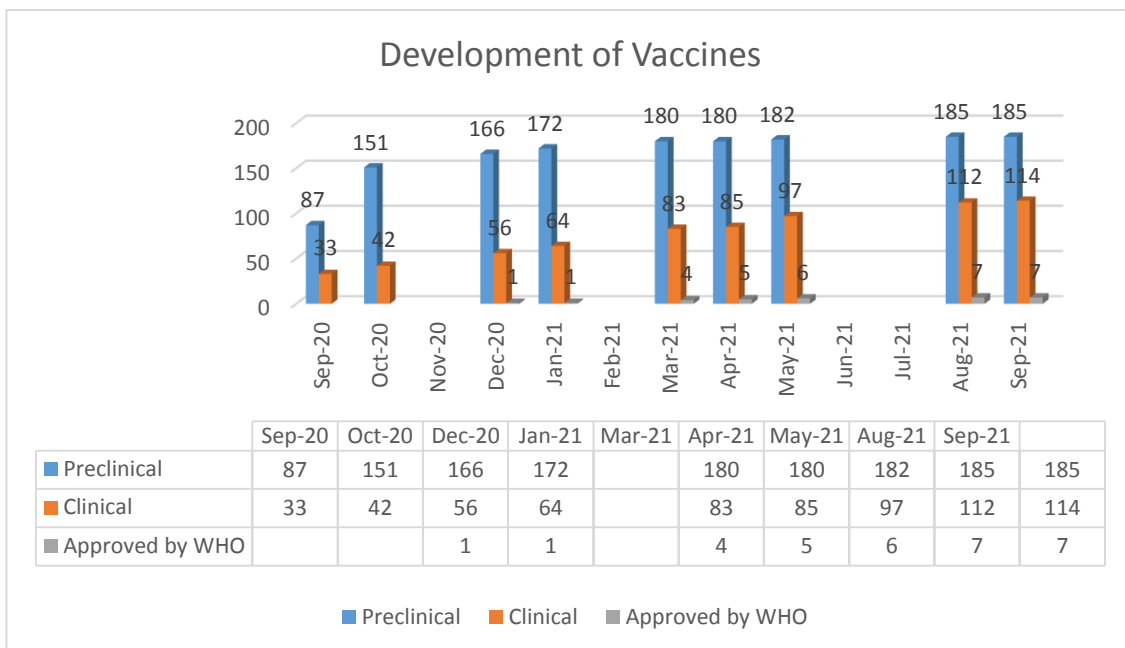


Figure 2: The trend of vaccine’s development through preclinical phase, clinical phase, and the authorized vaccines, based on WHO’s recently published numbers

5. Conclusions & recommendations

Until now, Pfizer/BioNtech has been fully approved by WHO while the others have been allowed for emergency use. However, the mass production process of Pfizer and Moderna is on the verge of stagnation because the production investment costs as well as the equipment costs are too high to fully meet the current vaccine demand of the world. Therefore, although the mRNA platform is at the forefront of the COVID-19 vaccine in

terms of progress, it has not really optimized its production process. Therefore, it is equally important to continue to refine existing vaccine platforms and to continue to develop others. This development will create a new world and open many opportunities for health science to be taken to the next level. In the future, with very positive results and unremitting efforts, we hope that the “made in Vietnam” vaccines will also put its name on the vaccine map of the world.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research is funded by International University, VNU-HCM under grant number T2020-01-BT.

References

1. WHO. Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines> (accessed on 7 September 2021)
2. WHO – COVID19 Vaccine Tracker. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>
3. Team, T., 2021. *How Is Moderna's Vaccine Production Scaling Up?*. [online] Forbes. Available at: https://www.forbes.com/sites/greatspeculations/2021/01/07/how-is-modernas-vaccine-production-scaling-up/?sh=35eaed836e68&fbclid=IwAR035L2T1CYpx5l2LGvoqeSwGZI_eYH6Tk57hNtLAb4UHkjm5MhQacezQk [Accessed 21 September 2021].
4. Thomas K, Gelles D, Zimmer C (9 November 2020). "Pfizer's early data shows vaccine is more than 90% effective". The New York Times. Archived from the original on 23 November 2020. Retrieved 9 November 2020
5. Johnson CY (17 November 2020). "A vial, a vaccine and hopes for slowing a pandemic – how a shot comes to be". The Washington Post. Archived from the original on 21 March 2021. Retrieved 21 December 2020.
6. Herper M (9 November 2020). "COVID-19 vaccine from Pfizer and BioNTech is strongly effective, early data from large trial indicate". Stat News. Archived from the original on 9 November 2020. Retrieved 9 November 2020
7. "Statement on Manufacturing". BioNTech. Archived from the original on 7 February 2021. Retrieved 5 February 2021.
8. Kresge N (30 March 2021). "BioNTech Raises Covid Vaccine Target to 2.5 Billion Doses". Bloomberg. Archived from the original on 11 April 2021. Retrieved 11 April 2021.
9. Sanjay Mishra, P., 2021. *How mRNA vaccines from Pfizer and Moderna work, why they're a breakthrough and why they need to be kept so cold*. [online] The Conversation. Available at: <https://theconversation.com/how-mrna-vaccines-from-pfizer-and-moderna-work-why-theyre-a-breakthrough-and-why-they-need-to-be-kept-so-cold-150238> [Accessed 21 September 2021].
10. Cen.acs.org. 2021. [online] Available at: <https://cen.acs.org/business/outourcing/Pfizer-Moderna-ready-vaccine-manufacturing/98/i46> [Accessed 21 September 2021].
11. Path.org. 2021. *mRNA and the future of vaccine manufacturing*. [online] Available at: <https://www.path.org/articles/mrna-and-future-vaccine-manufacturing/> [Accessed 21 September 2021].
12. Sigmaaldrich.com. 2021. *Manufacturing Strategies for mRNA Vaccines and Therapeutics*. [online] Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/VN/en/technical-documents/technical-article/pharmaceutical-and-biopharmaceutical-manufacturing/vaccine-manufacturing/manufacturing-strategies-for-mrna-vaccines> [Accessed 21 September 2021].

13. van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J., & Port, J. et al. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 578-582. doi: 10.1038/s41586-020-2608-y
14. Centers for Disease Control and Prevention. (2012). *Vaccine storage & handling toolkit*. [Atlanta, Ga.].
15. The Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine: what you need to know. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
16. There are no foetal cells in the AstraZeneca COVID-19 vaccine - Full Fact. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://fullfact.org/online/foetal-cells-covid-vaccine/>
17. What is the Oxford / AstraZeneca Vaccine (AZD1222)? (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://www.pall.com/en/biotech/blog/what-is-oxford-astra-zeneca-vaccine.html>
18. Pushing boundaries to deliver COVID-19 vaccine across the Globe. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/technologies/pushing-boundaries-to-deliver-covid-19-vaccine-across-the-globe.html>
19. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context - European Medicines Agency. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>
20. vaccine, S., 2021. Serum Institute of India obtains emergency use authorisation in India for AstraZeneca's COVID-19 vaccine. [online] Astrazeneca.com. Available at: <<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/serum-institute-of-india-obtains-emergency-use-authorisation-in-india-for-astrazenecas-covid-19-vaccine.html>> [Accessed 19 September 2021].
21. Bureau, F., 2021. COVID-19 vaccine: Serum Institute scales up Covishield production, to supply 200 million doses from October. [online] The Financial Express. Available at: <<https://www.financialexpress.com/lifestyle/health/COVID-19-vaccine-serum-institute-scales-up-covishield-production-to-supply-200-million-doses-from-october/2332516/>> [Accessed 19 September 2021].
22. U.S. authorizes additional batch of J&J COVID-19 vaccine produced by Emergent. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://www.reuters.com/world/us/us-authorizes-additional-batch-jj-covid-19-vaccine-produced-by-emergent-2021-07-02/>
23. From Lab to Vaccine Vial: The Historic Manufacturing Journey of Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 Vaccine. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://www.jnj.com/innovation/making-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine>
24. (2021). Retrieved 22 September 2021, from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/v.3_21195_sinopharm-vaccine-explainer-24.pdf?sfvrsn=e7507eb4_19&download=true
25. Center, F., Hospital, M., (Arizona), T., & Weill Cornell Medicine (WCM), C. (2021). China's COVID vaccines are going global — but questions remain. Retrieved 22 September 2021, from <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01146-0>
26. Sinopharm can provide more than 1 bln COVID-19 shots beyond China in second half of year. (2021). Retrieved 22 September 2021, from <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/sinopharm-able-provide-over-1-bln-covid-19-vaccine-doses-rest-world-h2-2021-2021-06-02/>
27. EPR. 2021. ZyCoV-D becomes world's first plasmid DNA vaccine for COVID-19. [online] Available at: <<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/160968/zycov-d-becomes-worlds-first-plasmid-dna-vaccine-for-covid-19/>> [Accessed 19 September 2021].
28. Trí, D. (2021). Giải mã ưu nhược điểm của vắc xin COVID-19 "made in Vietnam." Retrieved 23 September 2021, from <https://dantri.com.vn/suc-khoe/giai-ma-uu-nhuoc-diem-cua-vac-xin-covid-19-made-in-vietnam-20210210162646872.htm>
29. News, V. (2021). 'Vắc xin NANOCOVID sử dụng kháng nguyên tinh sạch trên 95%'. Retrieved 23 September 2021, from <https://vietnamnet.vn/vn/suc-khoe/vac-xin-nanocovid-su-dung-khang-nguyen-tinh-sach-tren-95-768407.html>

30. Ấn Độ hợp tác với Việt Nam thử nghiệm và sản xuất vắc xin NANOCOVAX. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <http://moit.gov.vn/tin-tuc/thi-truong-nuoc-ngoai/an-do-hop-tac-voi-viet-nam-thu-nghiem-va-san-xuat-vac-xin-NANOCOVAX.html>
31. Vaccine NANOCOVAX giá 120.000 đồng một liều. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://vnexpress.net/vaccine-NANOCOVAX-gia-120-000-dong-mot-lieu-4204359.html>
32. Hội đồng Đạo đức thông qua vaccine NANOCOVAX. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://laodong.vn/y-te/hoi-dong-dao-duc-thong-qua-vaccine-nano-covax-955073.ldo>
33. Đánh giá mới nhất của Hội đồng Đạo đức về vaccine NANOCOVAX. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://laodong.vn/y-te/danh-gia-moi-nhat-cua-hoi-dong-dao-duc-ve-vaccine-nano-covax-954867.ldo>
34. Châu L (2 August 2021). "Vingroup tiếp nhận công nghệ sản xuất vắc xin COVID-19 chống lại các biến chủng mới" [Vingroup receives technology to produce COVID-19 vaccines against new strains]. Thanh Niên (in Vietnamese).
35. Giang NK (2 August 2021). "Arcturus Allows Vietnam's Vingroup to Make Covid Vaccines"
36. Huỳnh M (2 August 2021). "Vingroup nhận chuyển giao độc quyền công nghệ sản xuất vắc xin mRNA phòng COVID-19" [Vingroup receives the exclusive transfer of technology to produce mRNA vaccines against COVID-19]. Tuổi Trẻ (in Vietnamese).
37. "Arcturus Therapeutics Collaborates with Vingroup to Establish Manufacturing Facility in Vietnam for Arcturus' Investigational mRNA Vaccines for COVID-19". Business Wire. 2 August 2021.
38. Arthur R (2 August 2021). "Arcturus Therapeutics lines up Phase 1/2/3 trial for next-generation mRNA COVID-19 vaccine"
39. "Arcturus to start clinical trial of COVID-19 vaccine in Vietnam". Reuters. 2 August 2021.
40. "Arcturus Announces Approval of Singapore Clinical Trial Application to Advance ARCT-154 and ARCT-165, Next Generation STARR™ mRNA Vaccines Targeting SARS-CoV-2 Variants of Concern, in a Phase 1/2 Study". Yahoo! Finance. 3 August 2021.
41. Vaccine COVIVAC sẽ triển khai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 từ 10/8. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <http://baohinhphu.vn/Khoa-hoc-Cong-nghe/Vaccine-COVIVAC-se-trien-khai-thu-nghiem-lam-sang-giai-doan-2-tu-10/8/441793.vgp>
42. COVIVAC: Khoa học mới trong công nghệ cổ điển. (2021). Retrieved 23 September 2021, from <https://tiasang.com.vn/-doi-moi-sang-tao/COVIVAC-Khoa-hoc-moi-trong-cong-nghe-co-dien-28480>

Đặc điểm các vắc-xin được cấp phép sử dụng tại Việt Nam

Chu Thị Mỹ Hiền^{1*}, Trịnh Quang Huy¹, Phan Quốc Khánh¹, Dương Thị Thanh¹

¹Đại học Y Dược TP.HCM

*Tác giả liên hệ: cthien160085@ump.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	SARS-CoV-2, vi-rút RNA thuộc họ Coronaviridae được lây truyền chủ yếu qua các giọt bắn đường hô hấp, là tác nhân gây bệnh COVID-19 (coronavirus disease-19) với tỉ lệ lây nhiễm đáng kể và nhanh chóng trở thành cơn khủng hoảng y tế tại nhiều quốc gia. Vắc-xin phòng ngừa bệnh được xem là một biện pháp hiệu quả và không nằm ngoài diễn biến chung của thế giới, Việt Nam đã tiến hành tiêm chủng diện rộng với 7 loại vắc-xin được phê duyệt. Phân tích của bài viết cho thấy cả 7 loại đều đạt tiêu chuẩn hiệu quả bảo vệ tối thiểu của WHO, trong đó vắc-xin đạt hiệu quả chống lại nhiễm bệnh cao nhất sau tiêm đủ số liều theo khuyến cáo là Sputnik V (97,6%). Tác dụng phụ hầu hết là không đáng kể, trong đó các nghiên cứu ghi nhận không có trường hợp sốc phản vệ trừ vắc-xin Moderna và Pfizer, tuy tỉ lệ này là rất thấp (lần lượt là 2,5 và 11,1 trên 1 triệu ca). Các vắc-xin tuy được phát triển sớm sau khi đại dịch bùng nổ nhưng hiệu quả bảo vệ trước các biến thể cũng đã được ghi nhận, chẳng hạn như với biến thể Alpha, Beta, hay Delta.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa:	
COVID-19, Vắc-xin, SARS-CoV-2, hiệu quả vắc-xin, độ an toàn vắc-xin	
Keywords:	ABSTRACT
COVID-19, Vaccine, SARS-CoV-2, vaccine efficacy, vaccine safety	SARS-CoV-2, a member of the Coronaviridae family transmitted through respiratory droplets which causes Coronavirus disease-19 (COVID-19) with a high transmission rate, has rapidly become a global crisis. As vaccination is currently praised as the most effective strategy to help getting out of the pandemic, Vietnam has implemented multiple mass vaccination campaigns along with the emergency approval of 7 COVID-19 vaccines. In this review, all of the 7 vaccines met the 50% efficacy threshold required by WHO, with Sputnik V vaccine having the highest efficacy (97.6% against COVID-19 cases). Adverse events were frequent, most of which was mild and no anaphylaxis cases were reported except for the Pfizer and Moderna vaccine (2.5 and 11.1 per 1 million respectively). Though developed during early times of the pandemic, vaccine efficacy against some variants of concern has been proved, namely Alpha, Beta, or Delta.

1. Giới thiệu

COVID-19 do là bệnh truyền nhiễm gây viêm đường hô hấp cấp tính do SAR-CoV-2 gây ra với nhiều mức độ khác nhau. Trong đó, đa số không có triệu chứng hoặc triệu chứng ở mức độ nhẹ, chiếm đến 81%, còn lại là các bệnh nhân có triệu chứng nặng hoặc rất nặng. Tỷ lệ tử vong do COVID-19 chiếm 2.3%, trong đó chủ yếu là bệnh nhân lớn tuổi và có bệnh nền (Wu & McGoogan, 2020). Hiện nay, tình hình diễn tiến của COVID-19 đang ngày càng phức tạp, đến nay đại dịch đã khiến hơn 4,5 triệu người tử vong ("WHO Coronavirus (COVID-19) Data Table," 2020). Rất nhiều biện pháp ngăn chặn sự lây lan và giảm thiểu tác động của COVID-19 đã được thực hiện như khẩu trang, khoảng cách, truy vết, cách ly, phong tỏa, giãn cách đã và đang được thực hiện nhưng sự xuất hiện của các biến thể, đặc biệt là biến thể Delta và Beta với tốc độ lây lan nhanh chóng đã khiến các biện pháp trên trở nên hạn chế. Cho đến nay, biện pháp tốt nhất vẫn là tạo được miễn dịch cộng đồng bằng việc phủ vắc-xin diện rộng. Trong bối cảnh các nước đang tích cực sản xuất và chạy đua trong việc bao phủ vắc-xin, Bộ Y Tế Việt Nam cũng nhanh chóng cấp phép 7 loại vắc-xin chống COVID-19 tính đến ngày 10/09/2021. Các loại vắc-xin này bao gồm: AstraZeneca (do AstraZeneca sản xuất), Sputnik V (Viện nghiên cứu Gamaleya), vắc-xin COVID-19 Janssen (Johnson&Johnson), Spikevax (vắc-xin COVID-19 Moderna), Comirnaty (Pfizer – BioNTech), Vero Cell (China National Biotech Group (CNBG)/Sinopharm) và Hayat-Vax. Bằng việc áp dụng 3 công nghệ véc-tơ, mRNA và vi-rút bất hoạt, các vắc-xin này đã đem đến những hiệu quả nhất định trong việc phòng chống COVID-19, giảm nguy cơ mắc COVID-19 nặng cũng như nguy cơ nhập viện. Tuy đã được cấp phép sử dụng ở nhiều quốc gia, độ an toàn và tác dụng phụ cũng cần được quan tâm khi lựa chọn vắc-xin.

2. Sinh miễn dịch học trong COVID-19

Hai thành phần chính của sinh miễn dịch chống lại vi-rút là miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thứ phát, trong đó miễn dịch thứ phát đóng một vai trò quan trọng trong cả giai đoạn cấp tính và về lâu dài, góp phần lớn trong cơ chế bảo vệ cơ thể trước tác nhân gây bệnh trong các phơi nhiễm về sau. Việc hiểu được cơ chế hoạt động và đáp ứng của miễn dịch thứ phát với vi-rút SARS-CoV-2 là chìa khoá để hiểu được cơ chế bệnh sinh cũng như tác động của vắc-xin trong bệnh COVID-19. Trong đó, vai trò của tế bào B và tế bào T được nhấn mạnh.

Giống với các nền tảng cơ bản trong miễn dịch học, trong COVID-19, sau khi các tế bào trình diện kháng nguyên (APCs) như đại thực bào và tế bào tua gai (DCs) thực hiện quá trình thực bào, xử lý kháng nguyên và trình diện kháng nguyên cho tế bào T tại hạch bạch huyết, các tế bào T sẽ được hoạt hoá và khởi động quá trình miễn dịch với các chức năng khác nhau ở từng loại: tế bào T CD4+ kích thích tương bào sản xuất kháng thể đặc hiệu cho vi-rút, trong khi đó tế bào T CD8+ sẽ tiêu diệt các tế bào nhiễm vi-rút. Ngoài ra các tế bào T còn có các chức năng khác trong miễn dịch như việc giải phóng các cytokine viêm, các phân tử đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh COVID-19 (Yuki, Fujiogi, & Koutsogiannaki, 2020). Sự rối loạn miễn dịch của tế bào T, trong đó có việc tăng cao nồng độ các cytokine viêm cũng như sự xuất hiện các dòng tế bào T bất thường số lượng nhiều như T CD4+, GM-CSF+, T CD8+, CD4+ Tm3+ PD-1+ hay sụt giảm số lượng tế bào T có lợi là những yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học miễn dịch của COVID-19 nặng (Croxford et al., 2015; H. Huang et al., 2019; J. Li et al., 2020; Walter, Helmin, Abdala-Valencia, Wunderink, & Singer, 2018; Zheng et al., 2020; Zhou et al., 2020). Người ta cũng ghi nhận protein gai của SARS-CoV-2 có tính sinh miễn dịch mạnh nhất đối với tế bào T trong tất cả các kháng nguyên của vi-rút (Braun et al., 2020; Weiskopf et al., 2020). Các tế bào T này

Các kháng thể được đặc trưng bởi các đặc tính sinh lý nội tại, chức năng, sự phân bố trong các mô và thời gian bán hủy của chúng.

IgM

IgM xuất hiện đầu tiên trong các lớp kháng thể, đại diện cho khoảng 10% tất cả các kháng thể trong huyết thanh. Với cấu trúc pentamer và ái lực cao với kháng nguyên đích, IgM tạo thuận lợi cho quá trình opsonin hóa kháng nguyên.

IgG

Khác với IgM, kháng thể IgG có đơn vị monomer nhẹ hơn và nhỏ hơn, tuy nhiên chúng lại chiếm đến 75% tất cả các kháng thể trong huyết thanh với 4 loại IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Thông thường, IgG được sản xuất sau giai đoạn nhiễm trùng và có khả năng bảo vệ kéo dài. Do đó, chúng đóng vai trò quan trọng trong việc tạo ra miễn dịch thứ phát chống lại bất kỳ kháng nguyên nào và thúc đẩy quá trình quang hoá cũng như quá trình thực bào.

IgA

Một lớp kháng thể phổ biến khác bên cạnh 2 lớp kháng thể trên là IgA. Chúng cũng có cấu trúc monomer như IgG và được chia thành 2 loại IgA1 và IgA2. Các kháng thể IgA do tế bào huyết tương tiết ra đi vào đường hô hấp và đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch niêm mạc đường hô hấp thông qua cơ chế trung hoà

có thể phản ứng chéo với các HCoV (vi-rút Corona ở người) khác, nhưng liệu chúng có thể bảo vệ khỏi bệnh COVID-19 hay không vẫn còn được xác định (Cox & Brokstad, 2020).

Gần như đồng thời, một trong những đáp ứng của cơ thể là tạo ra một miễn dịch thể mạnh mẽ, chủ yếu là thông qua tế bào B “nhỏ” và tương bào sản xuất kháng thể, nhằm đáp ứng với vi-rút trong giai đoạn cấp (thải trừ) và lâu dài (chống lại tái nhiễm).

Các kháng thể được ghi nhận trong các nghiên cứu trên bệnh nhân COVID-19 là IgM, IgG, IgA đặc hiệu kháng lại protein gai (S), nucleocapsid N, protein E của SARS-CoV-2 và kháng thể trung hoà (nAbs). Trong số các kháng thể này,

IgG thường gặp hơn IgM và kháng thể kháng protein gai là thường gặp nhất (Long et al., 2020; Robbiani et al., 2020; Zhang, Nie, Zhang, & Zhang, 2020; Zhao et al., 2020). Một đặc tính quan trọng của SARS-CoV-2 là vùng gắn thụ thể (RBD) của protein gai có tính sinh miễn dịch, và các kháng thể gắn lên vùng này có thể có tính trung hoà mạnh, ngăn ngừa sự gắn kết của vi-rút với thụ thể ACE2 nhằm xâm nhập vào cơ thể (Ju et al., 2020; F. Wu et al., 2020). Đáng lưu ý, kháng thể đặc hiệu kháng RBD của SARS-CoV-2 là đặc hiệu cho vi-rút và không có khả năng phản ứng chéo với RBD từ SARS-CoV-1 hay MERS-CoV (Gudbjartsson et al., 2020; Ju et al., 2020). Đến nay, chưa có bằng chứng huyết thanh học nào cho thấy sự tăng sản xuất IgE ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 (Galipeau, Greig, Liu, Driedger, & Langlois, 2020).

Động học trong giai đoạn cấp và hậu nhiễm sớm của các kháng thể kháng SARS-CoV-2 đã được ghi nhận và mô tả khá rõ trong các nghiên cứu khác nhau. Nhìn chung, các kháng thể đặc hiệu cho vi-rút được tìm thấy trong huyết thanh trong khoảng 7-14 ngày sau khởi phát triệu chứng (Haveri et al., 2020; Lou et al., 2020; Okba et al., 2020; Tan et al., 2020; Wölfel et al., 2020; C. Wu et al., 2020; Zhao et al., 2020), tăng đến khi đạt đỉnh tại thời điểm sau 2 tháng, duy trì đến thời điểm sau 4 - 6 tháng và sau đó giảm dần (Dan et al., 2021; Jeffrey Seow et al., 2020; Wajnberg et al., 2020). Trong đó, 90 - 100% bệnh nhân đạt được chuyển huyết thanh sau 2 - 3 tuần, và 90% - 96% bệnh nhân phục hồi có kháng thể kháng SARS-CoV-2 (Gudbjartsson et al., 2020; J. Seow et al., 2020; Q. Zhang et al., 2020; Zhao et al., 2020). Cụ thể, tuy thời điểm đạt được chuyển huyết thanh của từng kháng thể là không chênh lệch nhiều (Gudbjartsson et al., 2020; Q. Zhang et al., 2020; Zhao et al., 2020), IgM và IgA có xu hướng giảm nhanh, mạnh trong 30 ngày sau nhiễm (Jeffrey Seow et al., 2020), đến sau 50 - 70 ngày thì ghi nhận âm tính (Gudbjartsson et al., 2020). Ngược lại, IgG có xu hướng duy trì nồng độ cao và giảm chậm, có thể duy trì cao trong khoảng từ 8 tuần - 90 ngày (Isho et al., 2020; Panel et al., 2020; Jeffrey Seow et al., 2020), và ghi nhận vẫn còn dương tính sau 122 ngày trong nghiên cứu của Gudbjartsson và cộng sự (Gudbjartsson et

al., 2020). IgG cũng được ghi nhận tồn tại lâu hơn ở bệnh nhân COVID-19 nặng (Iyer et al., 2020).

3. Sinh lý bệnh học trong covid-19

Trong giai đoạn sớm, sự xâm nhập vào tế bào của SARS-CoV-2 phụ thuộc vào sự gắn kết của các protein gai với các thụ thể ACE2 trên tế bào và sự hoạt hóa các protease của tế bào vật chủ. Serine protease xuyên màng loại 2 (type 2 transmembrane serine protease - TMPRSS2) hiện diện trong tế bào vật chủ thúc đẩy sự hấp thụ vi-rút bằng cách phân cắt ACE2 và hoạt hóa protein gai, làm gia tăng khả năng xâm nhập của vi-rút vào tế bào này (Hoffmann et al., 2020). Thụ thể ACE2 và men TMPRSS2 hiện diện nhiều trên các tế bào phế nang loại II, biểu mô vùng mũi và khí quản (Sungnak et al., 2020). Các thụ thể ACE2 này phân bố nhiều ở đường hô hấp trên và giảm dần ở đường hô hấp dưới, điều này góp phần giải thích cho việc đa phần bệnh nhân có triệu chứng đường hô hấp trên. Phản ứng viêm do vi-rút có thể gây giảm nặng số lượng tế bào lympho, cùng với đáp ứng viêm do vi-rút, bao gồm cả đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng miễn dịch thích nghi (bao gồm miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào), làm suy giảm sự tăng sinh tế bào lympho và làm tăng quá trình chết tế bào theo chu trình.

Sau khi hòa màng, vi-rút xâm nhập vào tế bào và vật chất di truyền của vi-rút được phóng thích vào bên trong. Khi đó, vi-rút sẽ trải qua quá trình sao chép và hình thành RNA sợi âm thông qua RNA sợi dương đã có từ trước nhờ hoạt động phiên mã của RNA polymerase. RNA sợi âm mới được hình thành sẽ dùng để tạo ra các RNA sợi dương mới, từ đó tiếp tục tổng hợp các protein trong tế bào chất. Protein N của vi-rút sẽ liên kết với RNA mới tạo, cùng protein M tạo điều kiện hòa hợp với lưới nội bào. Các nucleocapsid mới được hình thành sau đó được bao bọc trong lưới nội bào và được vận chuyển đến lòng ống, từ đó được vận chuyển qua các túi golgi đến màng tế bào và sau đó phóng thích ra không gian ngoại bào qua quá trình xuất bào. Các hạt vi-rút mới lúc này đã sẵn sàng để xâm nhập vào các tế bào biểu mô lân cận cũng như tạo ra những vật chất lây nhiễm mới để lây truyền trong cộng đồng qua các giọt bắn đường hô hấp.

Ở các giai đoạn tiếp theo, vi-rút nhân lên và tích tụ trong tế bào gây mất toàn vẹn của hàng rào biểu mô - nội mô, thúc đẩy đáp ứng viêm và làm tăng thâm nhập bạch cầu đơn nhân và bạch cầu đa nhân trung tính. Ở đường hô hấp trên có phản ứng miễn dịch diễn ra trong giai đoạn này liên quan đến việc giải phóng các C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL-10) và interferon (IFN- β và IFN- λ) từ các tế bào bị nhiễm vi-rút, với các triệu chứng thường gặp bao gồm sốt, mệt mỏi, ho khan và một số các triệu chứng khác. Khoảng 1/5 số bệnh nhân bị nhiễm bệnh tiến triển đến tổn thương đường hô hấp dưới và biểu hiện các triệu chứng nghiêm trọng. Tế bào biểu mô phế nang bị vi-rút xâm nhập, chứa đầy vi-rút, giải phóng nhiều cytokine khác nhau và các hóa chất trung gian gây viêm như các interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 và IL-12), yếu tố hoại tử khối u (TNF- α), IFN- λ và IFN- β , CXCL-10, protein hóa hướng động bạch cầu đơn nhân (MCP-1) và protein gây viêm từ đại thực bào (MIP-1 α). “Cơn bão cytokine” này hoạt động như một quá trình hóa hướng động với bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào T hỗ trợ (CD4+) và tế bào T gây độc tế bào (CD8+), cô lập nhu mô phổi tổn thương. Những tế bào này chịu trách nhiệm chống lại vi-rút, nhưng lại dẫn đến tình trạng viêm và tổn thương phổi quá mức sau đó. Tế bào tổn thương trải qua quá trình chết tế bào theo chu trình với việc giải phóng các phần tử vi-rút mới, sau đó lây nhiễm sang các tế bào biểu mô phế nang kế cận theo cách tương tự. Do tổn thương dai dẳng gây ra bởi các tế bào viêm và sự nhân lên của vi-rút dẫn đến mất cả hai loại biểu mô phế nang loại I và loại II, làm tổn thương phế nang lan tỏa, cuối cùng dẫn đến hội chứng suy hô hấp cấp tính (Yang & Shen, 2020). Phù mạch máu phổi phụ thuộc bradykinin có thể có vai trò trong sinh bệnh học (van de Veerdonk et al., 2020). Nhìn chung, sự phá hủy hàng rào nội mô, rối

loạn chức năng vận chuyển oxy qua màng phế nang - mao mạch và giảm khả năng khuếch tán oxy là những điểm đặc trưng của COVID-19.

Trong các trường hợp mắc COVID-19 nghiêm trọng, có sự hoạt hóa bất thường của dòng thác đông máu và tăng tiêu thụ các yếu tố đông máu. Tình trạng viêm của nhu mô phổi và tế bào nội mô phổi có thể dẫn đến sự hình thành các vi huyết khối. Điều này có liên quan đến tỉ lệ cao các biến chứng huyết khối như huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi và các biến chứng huyết khối động mạch (thiếu máu cục bộ ở chi, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, nhồi máu cơ tim) ở những bệnh nhân nặng. Nhiễm trùng huyết do vi-rút cũng có thể góp phần vào tình trạng suy đa cơ quan (Klok et al., 2020; Tang, Li, Wang, & Sun, 2020).

4. Các loại vắc-xin

Hiện tại, có nhiều nền tảng để sản xuất vắc-xin. Trong đó, các loại vắc-xin được Bộ Y Tế cấp phép được sản xuất trên ba nền tảng sau: (1) công nghệ mRNA (Pfizer-BioNTech, Moderna); (2) công nghệ vi-rút bất hoạt (Sinopharm, Hayat-Vax); (3) công nghệ véc-tơ (Janssen, AstraZeneca, Sputnik V).

4.1 Dòng vắc-xin mRNA

4.1.1 Thông tin chung

Pfizer

Vắc-xin Pfizer-BioNTech, còn có tên là BNT162b2, là sản phẩm của Tập đoàn dược phẩm Pfizer, New York (Mỹ) và Công ty công nghệ sinh học BioNTech ở Mainz (Đức) hợp tác phát triển. Đây là vắc-xin phòng COVID-19 đầu tiên được FDA chấp thuận (23/08/2021) cho đối tượng từ 16 tuổi trở lên. Ngoài ra, sản phẩm còn được cấp phép sử dụng khẩn cấp cho trẻ từ 12-15 tuổi ("Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine," 2021). Để đạt được hiệu quả, nhà sản xuất khuyến cáo tiêm đủ 2 liều, cách nhau 21 ngày. Một số chống chỉ định đối với vắc-xin BNT162b2: (1) có dị ứng nặng hay phản ứng ngay lập tức dù không nặng với bất kỳ thành phần nào của vắc-xin mRNA COVID-19 (ví dụ polythene glycol); (2) có dị ứng nặng hay phản ứng ngay lập tức sau liều vắc-xin mRNA COVID-19 đầu tiên cũng không nên tiêm liều thứ 2 cũng là vắc-xin mRNA (Moderna hay Pfizer) ("Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Overview and Safety," 2021).

Moderna

Vắc-xin Moderna (còn có tên khác là Spikevax hay mRNA-1273) được sản xuất bởi Công ty công nghệ sinh học Moderna. Ngày 18/12/2020, FDA của Mỹ đã phê duyệt cho phép sử dụng khẩn cấp vắc-xin mRNA-1273 của Moderna cho người từ 18 tuổi trở lên. Nhà sản xuất khuyến cáo tiêm 2 mũi cách nhau 4 tuần (hoặc 3 tuần nếu cơ địa suy giảm miễn dịch) để đạt được hiệu quả miễn dịch tốt nhất. Các đối tượng chống chỉ định với việc tiêm vắc-xin Moderna tương tự với vắc-xin Pfizer ("Moderna COVID-19 Vaccine Overview and Safety," 2021).

4.1.2 Công nghệ mRNA

Phát triển vắc-xin dựa trên nền tảng mRNA là một hướng đi mới của ngành công nghiệp vắc-xin. Ứng dụng công nghệ này trên SARS-CoV-2, mRNA mã hóa glycoprotein gai của vi-rút đã được biến đổi là thành phần cốt yếu trong 2 loại vắc-xin trên. mRNA được sử dụng đã được biến đổi nucleotide uridine thành N1-methyl-pseudouridine (m¹Ψ) nhằm tăng thời gian bán hủy và độ an toàn của vắc-xin. Khi vào trong cơ thể, mRNA này sẽ được dịch mã thành protein và khi đó, cơ thể sẽ tạo ra đáp ứng miễn dịch với protein này (Bettini & Locci, 2021). Quá trình trên hình thành nên trí nhớ miễn dịch bảo vệ cơ thể lâu dài trước sự tấn công của SARS-CoV-2.

4.1.3 Độ an toàn

Pfizer

Trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3, khi theo dõi người tiêm vắc-xin trong 7 ngày sau mỗi liều cho thấy tác dụng phụ tại chỗ thường gặp nhất là đau (> 66%), chủ yếu là đau mức độ nhẹ và vừa (không cản trở hoạt động hàng ngày) và có ít hơn 1% trường hợp cần phải cấp cứu hay nhập viện vì đau. Các triệu chứng tại chỗ như sưng, đỏ ít gặp hơn và tỉ lệ không tăng lên sau liều 2 như đau. Nghiên cứu cũng ghi nhận tác dụng phụ toàn thân thường gặp hơn ở liều 2 và thường gặp ở người trẻ. Các triệu chứng được báo cáo nhiều là mệt mỏi, nhức mỏi (>50%), ít gặp hơn là sốt và ớn lạnh. Các biến cố bất lợi xảy ra sau tiêm thường gặp là bệnh lý hạch (64 ca, chiếm 0,3%), chỉ 4 trường hợp gặp phải biến cố nặng nề (tổn thương vai do tiêm, hạch nách phải, nhịp nhanh thất kịch phát, dị cảm chân phải). Các ca tử vong, bao gồm 2 trường hợp, cho thấy không liên quan đến vắc-xin (1 ca do xơ vữa động mạch, 1 ca do ngưng tim) (Polack et al., 2020). Trên thực tế, còn ghi nhận BNT162b2 làm tăng nguy cơ viêm cơ tim (chỉ số nguy cơ 3.24 (95% CI 1,55 – 12,44)) và các biến cố không nghiêm trọng khác (Barda et al., 2021). Tỉ lệ phản vệ ghi nhận là 11.1 ca trên 1 triệu liều, với 80% người phản vệ có tiền căn dị ứng trước đó. Những phản ứng dị ứng khác được báo cáo bao gồm bầm máu, ban da, ngứa họng và triệu chứng hô hấp nhẹ ("Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020," 2021).

Moderna

Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 ngẫu nhiên có đối chứng, đa số tác dụng phụ tại chỗ như sưng, đỏ, đau được báo cáo ở mức độ nhẹ, thường gặp nhất là đau. Tuy nhiên, tác dụng toàn thân ở mức độ trung bình – nặng lại gặp nhiều hơn như đau đầu, mệt mỏi, đau cơ, đau khớp, sốt, ớn lạnh, buồn nôn và nôn. Tần suất tác dụng phụ gặp nhiều hơn sau liều 2 và chủ yếu xảy ra trong vòng 2 ngày đầu sau tiêm. Tỉ lệ phản vệ rất hiếm gặp khi tiêm vắc-xin Moderna (2,5 người trên 1 triệu người), với thời gian trung bình khởi phát triệu chứng là 7,5 phút (trong vòng 45 phút) ("Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021," 2021; Baden et al., 2020).

Viêm cơ tim cũng là một tác dụng phụ cần được chú ý khi vắc-xin mRNA được sử dụng rộng rãi. Từ 29/12/2020-11/06/2021, có 1226 trường hợp ghi nhận viêm cơ tim trên 296 triệu liều vắc-xin mRNA được tiêm ở Hoa Kỳ, thường gặp hơn sau liều 2. Bất lợi này thường gặp Đa số các triệu chứng khởi phát trong vòng 7 ngày, triệu chứng thường ở mức độ nhẹ và chưa ghi nhận trường hợp tử vong do biến cố này ("Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021," 2021).

4.1.4 Hiệu quả bảo vệ

Hiệu quả của một vắc-xin (efficacy) được đưa ra trong các thử nghiệm lâm sàng được dựa trên số người thoả kết cục quan tâm (thường là nhiễm bệnh, mắc bệnh mức độ nặng hoặc tử vong; ở đây sử dụng một ví dụ cụ thể là nhiễm bệnh) trong nhóm được tiêm chủng so với số người thoả kết cục tương tự trong nhóm chứng. Trong kết quả nghiên cứu, người ta sẽ tính toán được nguy cơ tương đối ở từng nhóm, từ đó tính toán được hiệu quả, tức là khả năng vắc-xin làm giảm được nguy cơ nhiễm bệnh là bao nhiêu.

Hiệu quả vắc-xin càng cao thì số người nhiễm bệnh trong nhóm được tiêm chủng càng thấp so với nhóm chứng.

Hiệu quả vắc-xin là một khái niệm tương đối. Vắc-xin có hiệu quả 90% không có nghĩa 90% số người tiêm vắc-xin sẽ không nhiễm bệnh, còn 10% số người tiêm vắc-xin sẽ nhiễm bệnh. Thực tế tỉ lệ là

Pfizer

Nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, mù đôi được tiến hành trên hơn 39000 người từ 16 tuổi (khỏe mạnh hoặc có bệnh nền đang ổn định). Hiệu quả bảo vệ sau liều 1 là 52% (95% CI, 29,5 - 68,4) và tăng đến 95% sau liều 2 (95% CI, 90,3 - 97,6) (Polack et al., 2020). Việc tiêm đầy đủ 2 liều BNT162b2 còn giúp giảm nguy cơ nhập viện 87% (95% CI, 85 - 90), nguy cơ nhập ICU 90% (95% CI, 86 - 93), nguy cơ cấp cứu 89% (95% CI, 85 - 91) do bệnh COVID-19 trong một nghiên cứu thu thập dữ liệu quốc gia của Israel (Thompson et al., 2021). Hiệu quả bảo vệ của vắc-xin từ Pfizer vẫn duy trì hơn 6 tháng dù có giảm nhẹ từ 96% trong 2 tháng đầu, xuống 90% trong 2 - 4 tháng tiếp theo, và 84% trong 4 - 6 tháng sau tiêm (Thomas et al., 2021).

Hiệu quả bảo vệ chống lại nhiễm COVID-19 có triệu chứng do chủng Delta là 88% (95% CI 85-90) so với 94% (95% CI 92-95) do chủng Alpha dựa vào nghiên cứu ở Anh (Lopez Bernal, Andrews, Gower, Gallagher, et al., 2021). Một nghiên cứu khác ở Qatar đánh giá hiệu quả của BNT162b2 chống lại biến thể Beta là 72.1% (95% CI 66,4 - 76,8). Hiệu quả trong việc hạn chế COVID-19 diễn tiến nặng cũng rất cao, 97,4% (95% CI 92,2 - 99,5) (Abu-Raddad, Chemaitelly, & Butt, 2021).

Moderna

Kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với cỡ mẫu lớn (hơn 30 000 tình nguyện viên) ở pha 3, ghi nhận Moderna có hiệu quả ở mức 94,1 % (95% CI 89,3 - 96,8) trong việc phòng ngừa COVID 19 có triệu chứng sau 14 ngày tiêm mũi 2. Hiệu quả bảo vệ thấp hơn ở người lớn tuổi (≥ 65 tuổi), cụ thể là 86.4% (95% CI 61.4-95.5). 100% trường hợp mắc COVID nặng trong nghiên cứu nằm ở nhóm sử dụng giả dược (Baden et al., 2020).

Hiệu quả chống lại biến thể sau tiêm 1 mũi Moderna là 77% (95% CI 69 - 92) đối với biến thể Beta/Gamma, 72% đối với chủng Delta trong nhiễm có triệu chứng. Đáng chú ý, Moderna có hiệu quả cao trong việc giảm nguy cơ bệnh nặng 96% (95% CI 72-99) (Nasreen et al., 2021).

4.1.5 Bàn luận

Với một công nghệ vắc-xin mới mRNA, 2 loại vắc-xin Pfizer và Moderna mang đến một triển vọng mới trong ngành công nghiệp mới trong ngành vắc-xin, đặc biệt là hiệu quả bảo vệ vượt trội (95% với Pfizer và 94,1% với Moderna) trong giảm nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2. Trong bối cảnh biến thể Delta đang chiếm ưu thế, hiệu quả của 2 loại vắc-xin này đối với chúng cũng đang lưu tâm, đặc biệt trong việc giảm nguy cơ bệnh diễn tiến nặng và tử vong. Nhìn chung, cả 2 vắc-xin này khá an toàn, tỉ lệ phản vệ thấp và không có trường hợp tử vong ghi nhận liên quan đến vắc-xin. Trong nhiều loại vắc-xin, Pfizer là vắc-xin COVID-19 đầu tiên và duy nhất được FDA cấp phép sử dụng ("Comirnaty and Pfizer-

BioNTech COVID-19 Vaccine," 2021; FDA, 2021). Bên cạnh đó, Moderna cũng được FDA cấp phép sử dụng khẩn cấp. Điều đáng lưu ý của 2 loại vắc-xin là điều kiện bảo quản khắc khe khiến việc tiếp cận và bao phủ vắc-xin sẽ gặp khó khăn, đặc biệt là các nước đang phát triển (Creech, Walker, & Samuels, 2021).

4.2 Dòng vắc-xin vi-rút bất hoạt

4.2.1 Thông tin chung

Bên cạnh các phương cách sản xuất vắc-xin mới đã đề cập, một chiến lược khác kinh điển hơn đã được thử-và-đứng là vắc-xin vi-rút bất hoạt. Vắc-xin vi-rút bất hoạt dựa trên nền tảng vi-rút sẽ được bất hoạt bởi tia phóng xạ hoặc chất hoá học, do đó tác nhân này sẽ không có khả năng gây bệnh nhưng vẫn có thể có khả năng sinh miễn dịch. Hiệu quả của vắc-xin vi-rút bất hoạt đã được chứng minh qua nhiều thập kỷ với các tác nhân gây bệnh hô hấp như cúm; hoặc các bệnh khác như bại liệt, tả, viêm gan A hay dại (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021; Y.-D. Li et al., 2020). Hiện vắc-xin đang được sử dụng trong chương trình tiêm chủng tại Việt Nam là vắc-xin BBIBP-CorV (được sản xuất bởi Tập đoàn Sinopharm và Viện sản phẩm sinh học Bắc Kinh BIBP) và vắc-xin Hayat-Vax (sử dụng công nghệ của BBIBP-CorV, chỉ khác về nhà sản xuất là Tập đoàn G42 Healthcare tại UAE) ("Bộ Y tế: 1 triệu liều vaccine COVID-19 Vero Cell nhập về TP.HCM đủ điều kiện sử dụng," 2021; "Sinopharm (Beijing): BBIBP-CorV (Vero Cells)," 2021). Vắc-xin được khuyến cáo cho người từ 18 tuổi trở lên, riêng các đối tượng đặc biệt khác như người có nhiều bệnh nền, phụ nữ mang thai, trẻ em bú mẹ, người suy giảm miễn dịch hay người mắc HIV không có đủ dữ kiện nghiên cứu để đánh giá nguy cơ. Để đạt được miễn dịch tối ưu, cần tiêm đủ 2 mũi cách nhau 21 - 28 ngày ("WHO COVID-19 Vaccine Explainer. Sinopharm [Vero Cell]- Inactivated, COVID-19 vaccine," 2021).

4.2.2 Công nghệ vắc-xin vi-rút bất hoạt

Chủng SARS-CoV-2 được Sinopharm sử dụng là chủng 19nCoV-CDC-Tan-HB02, được biết đến nhiều hơn với tên gọi HB02, được nuôi cấy trên dòng Vero cell đạt chuẩn và được bất hoạt với Beta-propiolactone trong 48 giờ (1:4000 vol/vol ở 2-8 độ C). Sau khi trích xuất mảnh vỏ tế bào và siêu lọc, chủng vi-rút được tiếp tục bất hoạt lần 2 với Beta-propiolactone trong điều kiện tương tự. Cuối cùng, vi-rút bất hoạt được hoà trộn với chất bổ trợ gốc nhôm để kích thích hệ miễn dịch tăng cường phản ứng với vắc-xin (Creech et al., 2021; He, Zou, & Hu, 2015; Kumar et al., 2021; Y.-D. Li et al., 2020; Michelle Beall et al., 2021; Pollard & Bijker, 2021; Roper & Rehm, 2009; H. Wang et al., 2020).

Sau khi vào cơ thể, các protein của vi-rút như protein gai, protein N sẽ được hệ miễn dịch nhận diện và tạo nên các kháng thể. Các kháng thể này sẽ giúp cơ thể đề kháng lại với vi-rút trong lần phơi nhiễm thực sự trong tương lai, đặc biệt là các kháng thể kháng gai (Cao et al., 2010; Coutard et al., 2020; Du et al., 2009; Vabret et al., 2020; Wang, Shang, Jiang, & Du, 2020; Zhong et al., 2005). Tuy tính sinh miễn dịch của vắc-xin vi-rút bất hoạt là kém nhất trong các loại vắc-xin vì đây không phải cuộc "xâm nhập" thực sự của vi-rút, ưu điểm của nó là tạo nên một miễn dịch với hầu hết các thành phần của vi-rút, tương đối toàn diện hơn các vắc-xin hiện đại hơn khi mà chỉ một vài thành phần của vi-rút được phân lập và nhắm đến để tạo vắc-xin. Một hạn chế khó khắc phục của vắc-xin vi-rút bất hoạt truyền thống là thường không tạo được miễn dịch tế bào, trong khi đó ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy miễn dịch trung gian tế bào T chống lại SARS-CoV-2 là tối quan trọng và kéo dài hơn nhiều so với miễn dịch trung gian tế bào B (Gallais et al., 2021; Kyriakidis et al., 2021; Sekine et al., 2020).

4.2.3 Độ an toàn

Tương tự như các vắc-xin vi-rút bất hoạt, BBIBP-CorV được cho thấy là một vắc-xin tương đối an toàn, tỉ lệ gặp tác dụng phụ ở mọi mức độ là 41,7%. Các tác dụng phụ tại chỗ thường gặp là đau tại chỗ tiêm (19,4%), ít gặp hơn là sưng, đỏ da và ngứa. Tác dụng phụ toàn thân thường gặp là đau đầu (13,1%), còn lại là các triệu chứng sốt, mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy, khó thở, ho, nhức mỏi cơ, hầu hết đều < 10%. Các tác dụng phụ nghiêm trọng được ghi nhận sau tiêm vắc-xin: triệu chứng thần kinh mặt (được kết luận không liên quan tới vắc-xin), huyết khối (1/13000), hội chứng viêm mắt men/viêm não tuỷ cấp tính (2/13000). Không ghi nhận bất kỳ ca phản vệ nào sau tiêm vắc-xin (Al Kaabi et al., 2021; "Hiệu lực và độ an toàn của Sinopharm (WIV04) và Sinovac (HB02)," 2021; "WHO COVID-19 Vaccine Explainer. Sinopharm [Vero Cell]- Inactivated, COVID-19 vaccine," 2021).

4.2.4 Hiệu quả bảo vệ

Sau các nghiên cứu tiền lâm sàng, 1 nghiên cứu pha 1 và 2 nghiên cứu pha 2 với kết quả khả quan, BBIBP-CorV được thử nghiệm hiệu quả bảo vệ trên pha 3 tại 4 quốc gia UAE, Bahrain, Ai Cập và Jordan và chỉ phân tích kết quả tại 2 quốc gia, trong đó 80% dân số tham gia nghiên cứu ở UAE, phần còn lại ở Bahrain (Al Kaabi et al., 2021; Che et al., 2020; Kyriakidis et al., 2021; Taylor, 2021; H. Wang et al., 2020; Xia et al., 2020; Xia et al., 2021). Các kết quả sau được nhóm nghiên cứu đưa ra về hiệu quả của vắc-xin BBIBP-CorV: (1) Giảm 65,5% tỉ lệ COVID-19 có triệu chứng so với nhóm chứng sau mũi 1, (2) Giảm 78,1% tỉ lệ COVID-19 có triệu chứng so với nhóm chứng sau 14 ngày sau mũi thứ 2; (3) Giảm 79% tỉ lệ nhập viện so với nhóm chứng (4) Giảm 100% số ca COVID-19 nặng (Al Kaabi et al., 2021).

Các nghiên cứu về hiệu quả của BBIBP-CorV trên các biến thể SARS-CoV-2 còn khá ít. Nghiên cứu đầu tiên về khả năng trung hoà của các vắc-xin vi-rút bất hoạt trên số lượng mẫu nhỏ cho thấy đáp ứng trung hoà của BBIBP-CorV có giảm trước biến thể B.1.351 nhưng các tác giả cho rằng điều này không ảnh hưởng đến hiệu quả bảo vệ của vắc-xin (B. Huang et al., 2021).

Với kết quả của nghiên cứu, UAE, Bahrain, Trung Quốc đã chấp thuận việc sử dụng vắc-xin trong tháng 12/2020 và WHO cũng đã chấp thuận việc sử dụng vắc-xin này trong trường hợp khẩn cấp vào tháng 5/2021 (AbdulKader, 2020; "Covid-19: China approves Sinopharm vaccine for general use," 2020; Staff, 2020). Tuy nhiên một số vấn đề của nghiên cứu được bộc lộ sau công khai dữ liệu: (1) nghiên cứu không tính toán riêng hiệu quả khỏi bệnh không triệu chứng và dữ liệu cho thấy hiệu quả này thấp (2) dữ liệu nghiên cứu không đủ để đưa ra hiệu quả bảo vệ bệnh nặng và tử vong dù hiệu quả này là quan trọng và đáng được quan tâm, (3) kết quả đánh giá lại bằng chứng của WHO trên riêng dân số Bahrain BBIBP-CorV cho thấy hiệu quả của vắc-xin cho người lớn tuổi từ 60 tuổi trở lên là không tin cậy và (4) chưa đưa ra được sau 2 mũi vắc-xin có cần mũi nhắc không, và nếu có thì sau bao lâu (Al Kaabi et al., 2021; "Hiệu lực và độ an toàn của Sinopharm (WIV04) và Sinovac (HB02)," 2021; SAGE, 2021b).

4.2.5 Bàn luận

Nhìn chung, vắc-xin Vero Cell SARS-CoV-2 BBIBP-CorV được xây dựng trên một nền tảng vắc-xin vi-rút bất hoạt đã được chứng minh hiệu quả qua nhiều thế hệ, tương đối an toàn so với các vắc-xin hiện hành với rất ít phản ứng phụ bất lợi nặng nề hay kéo dài, và hiệu quả đạt yêu cầu trên 50% của WHO (Pollard & Bijker, 2021; "WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines," 2020). Vắc-xin này cũng sinh được miễn dịch toàn diện và đa dạng hơn với SARS-CoV-2 cùng với điều kiện bảo quản dễ dàng từ 2 - 8 °C, phù hợp

với việc triển khai diện rộng tại các nước thu nhập thấp, những nơi mà khả năng trữ lạnh còn hạn chế (Al Kaabi et al., 2021; Funk, Laferrière, & Ardakani, 2021; Kyriakidis et al., 2021). Tuy nhiên, hiệu quả vắc-xin còn tương đối thấp so với các vắc-xin khác và chưa chỉ ra được hiệu quả bảo vệ với trường hợp rất được quan tâm là COVID-19 bệnh nặng, người lớn tuổi cũng như các hạn chế trong thiết kế nghiên cứu và phân tích nghiên cứu (Cheng et al., 2021). Được sản xuất bởi Tập đoàn G42 Healthcare với cùng công thức và công nghệ, Hayat-Vax được tin rằng cũng có các đặc tính tương tự BBIBP-CorV.

4.3 Vắc-xin véc-tơ tái tổ hợp

4.3.1 Thông tin chung

Một cách tiếp cận khác để tạo ra vắc-xin chống lại vi-rút SARS-CoV-2 là sử dụng các véc-tơ vi-rút chứa vật liệu di truyền của vi-rút được đưa vào bên trong một loại vi-rút vô hại khác, điển hình là Adenovirus, và bản thân các vi-rút này không có khả năng tự sao chép. Nếu như trước năm 2020 chỉ có vắc-xin Ebola là loại duy nhất được phê duyệt trên nền tảng này thì nay, đã có nhiều loại vắc-xin dùng công nghệ này được phổ biến trên toàn cầu.

AstraZeneca

AstraZeneca là sản phẩm hợp tác giữa Đại học Oxford và Công ty Khoa học Dược phẩm sinh học toàn cầu AstraZeneca đã chính thức được phê duyệt ở Mỹ (FDA) và hiện đang được nhiều nước đưa vào sử dụng rộng rãi. Để đạt được hiệu quả bảo vệ tối ưu, nhà sản xuất khuyến cáo nên tiêm 2 mũi với liều dùng 0,5 mL/mũi cách nhau 4 - 12 tuần cho đối tượng trên 18 tuổi. Tuy nhiên, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) lại có sự khác biệt về khoảng cách tiêm giữa 2 liều AstraZeneca là 8 - 12 tuần.

Janssen

Vắc-xin COVID-19 của Johnson&Johnson (Janssen) cũng đã được FDA cấp phép sử dụng khẩn cấp để ngăn ngừa COVID-19 cho những người từ 18 tuổi trở lên (CDC, 2021b; "Tìm hiểu 3 nền tảng khoa học để chế tạo ra vắc-xin SARS-CoV-2," 2021). Công ty dược phẩm Johnson&Johnson khuyến cáo chỉ cần tiêm 1 mũi duy nhất với liều dùng 0,5 mL/mũi cho đối tượng trên 18 tuổi cũng đã đạt được hiệu quả bảo vệ tương đương so với các loại vắc-xin COVID-19 tiêm 2 mũi khác hiện nay.

Sputnik V

Vắc-xin Sputnik V hay Gam-Covid-Vac phát triển bởi Trung tâm Dịch tễ học và Vi sinh Quốc gia Gamaleya ở Nga yêu cầu 2 liều, bao gồm liều nền chứa các hạt serotype 26 adenoviral tái tổ hợp và liều bổ sung chứa các hạt serotype 5 adenoviral tái tổ hợp. Hai liều được khuyến cáo cách nhau 3 tuần để đạt hiệu quả tối ưu ("Sputnik V: General Information," 2021).

Những đối tượng đặc biệt như người có nhiều bệnh nền, phụ nữ mang thai, trẻ em đang bú sữa mẹ, người suy giảm miễn dịch hay người mắc HIV không có đủ dữ kiện nghiên cứu để đánh giá nguy cơ (Companies, 2021). Những chống chỉ định/hoãn tiêm khác của các loại vắc-xin này bao gồm: (1) chống chỉ định vắc-xin với các trường hợp có phản ứng dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vắc-xin; (2) chống chỉ định tiêm cho những người mắc hội chứng Guillain-Barré hoặc bất cứ bệnh lý nào có tình trạng hủy myelin; (3) hoãn tiêm cho những người nhiễm trùng hoặc các bệnh lý cấp tính nặng khác, sốt > 38°C vào ngày trước tiêm chủng và ngày tiêm chủng; (4) không tiêm đối với các trường hợp đã từng nhiễm vi-rút SARS-CoV-2; (5) không tiêm vắc-xin đối với người mắc bệnh lý tim mạch, hô hấp, tiêu hóa, gan, thận, nội tiết, và thần kinh nặng và/hoặc không kiểm soát được; và (6) đối với

mũi 2 của Sputnik V, chống chỉ định với các trường hợp xuất hiện biến chứng nặng sau tiêm mũi thứ nhất (sốc phản vệ, phản ứng dị ứng toàn thân nghiêm trọng, hội chứng co giật, nhiệt độ trên 40°C hay các phản ứng nặng khác) ("Sputnik V: General Information," 2021; "Vắc-xin phòng bệnh viêm đường hô hấp cấp do COVID-19 của AstraZeneca," 2021).

4.3.2 Công nghệ vắc-xin véc-tơ tái tổ hợp

Vắc-xin chống lại vi-rút SARS-CoV-2 sử dụng các véc-tơ Adenovirus tái tổ hợp ("The Backstory: Vaccitech and its role in co-inventing the Oxford COVID-19 vaccine," 2021). Vi-rút được sử dụng làm vật trung gian để cung cấp vật chất di truyền vì chúng có khả năng lây nhiễm sang tế bào, điều rất quan trọng nếu chúng ta muốn tạo ra không chỉ kháng thể mà còn cả phản ứng của tế bào T. AstraZeneca được xây dựng trên nền tảng này dựa vào ChAdOx1-S, một véc-tơ siêu vi không sao chép của loài tinh tinh, được thiết kế để biểu hiện gen mã hóa các protein gai và đã bị vô hiệu hóa khả năng sao chép in vivo. Bên cạnh đó, vắc-xin Johnson&Johnson cũng sử dụng phương pháp véc-tơ vi-rút bất hoạt thuộc nhóm Adenovirus serotype 26 (Ad26). Riêng Sputnik V sử dụng véc-tơ vi-rút tái tổ hợp nhóm Adenovirus serotype 26 (Ad26) trong liều nền và Adenovirus serotype 5 (Ad5) trong liều bổ sung ("The Backstory: Vaccitech and its role in co-inventing the Oxford COVID-19 vaccine," 2021; Barros-Martins et al., 2021; Bos et al., 2020; Hillus et al., 2021; McDonald, Murray, Reynolds, Altmann, & Boyton, 2021; "Tìm hiểu 3 nền tảng khoa học để chế tạo ra vắc-xin SARS-CoV-2," 2021).

Khi véc-tơ vi-rút xâm nhập vào tế bào, nó cung cấp vật liệu di truyền từ vi-rút SARS-CoV-2 để kích thích các phản ứng của tế bào B và tế bào T, cung cấp cho tế bào các bản sao của protein S. Khi các tế bào hiển thị các protein S trên bề mặt, hệ thống miễn dịch của cơ thể sẽ phản ứng bằng cách tạo ra các kháng thể và các đáp ứng miễn dịch thông qua tế bào bạch cầu. Nếu trong tương lai chúng ta bị nhiễm vi-rút SARS-CoV-2, các kháng thể này sẽ góp phần chống lại vi-rút (Bos et al., 2020; "The different types of COVID-19 vaccines," 2021; "Different types of COVID-19 vaccines: How they work," 2021; Mendonça, Lorincz, Boucher, & Curiel, 2021; "Sputnik V: General Information," 2021; "Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines," 2021).

4.3.3 Độ an toàn

Giống như tất cả những vắc-xin khác, Janssen, AstraZeneca và Sputnik V có thể gây ra tác dụng phụ, mặc dù không phải ai cũng gặp phải.

AstraZeneca

Đối với AstraZeneca, các tác dụng phụ được thống kê theo tần suất gặp phải. Các triệu chứng rất phổ biến (có thể ảnh hưởng đến hơn 1/10 người tiêm) bao gồm: đau, ngứa hoặc bầm tím nơi tiêm; mệt mỏi; ớn lạnh hoặc sốt; đau đầu, buồn nôn, nôn; đau cơ, đau khớp. Các triệu chứng phổ biến (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 10 người) được ghi nhận: sưng hoặc đỏ nơi tiêm; sốt ≥ 38 độ C; buồn nôn, nôn hoặc tiêu chảy; tiểu cầu giảm thấp trong máu; đau ở chân hoặc tay; triệu chứng giống cúm: đau họng, chảy nước mũi, ho, ớn lạnh. Ít gặp hơn (không phổ biến - có thể ảnh hưởng đến 1 trong 100 người) là các triệu chứng buồn ngủ hoặc cảm thấy chóng mặt; đau bụng hoặc giảm cảm giác thèm ăn; hạch bạch huyết to; đỏ mề đay nhiều, ngứa da, phát ban hoặc nổi mề đay. Rất hiếm các trường hợp (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 100 người) được báo cáo các tình trạng như xuất hiện cục máu đông ở vị trí bất thường; não, ruột, gan, lách kết hợp với mức tiểu cầu thấp. Không xác định các tình trạng (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn): sốc phản vệ; quá mẫn cảm với vắc-xin; sưng tấy nhanh chóng dưới vùng da ở các vị trí như mặt, môi, miệng và cổ họng gây khó thở hoặc khó nuốt (AstraZeneca, 2021; "Vaxzevria suspension for injection: COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])," 2021).

Janssen

Các tác dụng phụ đã được báo cáo đối với Janssen được J&J công bố bao gồm: phản ứng tiêm tại chỗ như đau, đỏ da và sưng tấy; tác dụng phụ chung: nhức đầu, mệt mỏi, đau cơ, buồn nôn và sốt; sưng hạch bạch huyết; cảm giác bất thường trên da: dị cảm (ngứa da hoặc cảm giác kiến bò), giảm cảm giác ở da; ù tai dai dẳng; tiêu chảy, nôn mửa (CDC, 2021a, 2021b; Companies, 2021; Nam, 2021). Phản ứng dị ứng nghiêm trọng xảy ra trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi tiêm 1 liều vắc-xin Janssen COVID-19 bao gồm: khó thở, sưng mặt và cổ họng, nhịp tim nhanh, phát ban nặng khắp cơ thể, chóng mặt và suy nhược. Rối loạn đông máu với tiểu cầu thấp xảy ra trong khoảng 1 đến 2 tuần sau tiêm vắc-xin Janssen COVID-19, báo cáo gửi về có liên quan đến nữ trong độ tuổi 18 đến 49, bao gồm các triệu chứng: khó thở, tức ngực, phù chân, đau bụng dai dẳng, nhức đầu dữ dội hoặc dai dẳng hoặc nhìn mờ, dễ bị bầm tím hoặc có đốm máu nhỏ dưới da bên ngoài vị trí tiêm. Hội chứng Guillain-Barré có thể xảy ra trong 42 ngày sau khi tiêm vắc-xin Janssen COVID-19 bao gồm các triệu chứng: yếu hoặc cảm giác ngứa ran, đặc biệt là ở chân hoặc tay, ngày càng trầm trọng và lan rộng đến các bộ phận khác của cơ thể; đi lại khó khăn; khó khăn với các cử động trên khuôn mặt: nói, nhai hoặc nuốt; nhìn đôi hoặc không có khả năng cử động mắt; khó kiểm soát bàng quang hoặc chức năng ruột.

Sputnik V

Về Sputnik V, ghi nhận hầu hết các tác dụng phụ được báo cáo thường nhẹ (94%), bao gồm các triệu chứng giả cúm, phản ứng tại chỗ tiêm, đau đầu, mệt mỏi, sốt, tăng huyết áp, viêm da tiếp xúc và các triệu chứng khác. Không xuất hiện dị ứng nặng, không ghi nhận sốc phản vệ. Các tác dụng ngoại ý mức độ nặng như huyết khối tĩnh mạch sâu, rung nhĩ, tăng huyết áp cấp cứu có xảy ra nhưng đã được chứng minh không liên quan đến tình trạng tiêm chủng (Logunov et al., 2021).

4.3.4 Hiệu quả bảo vệ

AstraZeneca.

Trong thử nghiệm lâm sàng toàn cầu giai đoạn 3 của nhà sản xuất (Mỹ, Chile, Peru): sau khi tiêm đủ 2 mũi tiêu chuẩn, hiệu quả chống lại COVID-19 có triệu chứng của vắc-xin đạt 76% (95% CI, 68- 82). Trong đó, xét riêng nhóm người trên 65 tuổi, hiệu quả vắc-xin đạt 85% (95% CI, 58 - 94) (Lopez Bernal, Andrews, Gower, Robertson, et al., 2021; SAGE, 2021a).

Các nghiên cứu được công bố bởi Cơ quan Y tế công cộng Anh (PHE) đã cung cấp các dữ liệu về khả năng bảo vệ của vắc-xin AstraZeneca đối với các biến thể Delta và Alpha. Đối với biến thể Delta, sau khi tiêm mũi thứ 1, vắc-xin cung cấp khả năng bảo vệ 30,7% (95% CI, 25,2 - 35,7); sau khi tiêm mũi thứ 2 là 67% (95% CI, 61,3 - 71,8) trong việc ngăn ngừa bệnh COVID-19 do biến thể này gây ra. Đối với việc ngăn ngừa nhập viện do biến thể Delta, vắc-xin này có hiệu quả 71% (95% CI, 51 - 83) sau mũi thứ 1 và 92% (95% CI, 75 - 97) sau mũi thứ 2. Với biến thể Alpha, sau khi tiêm mũi thứ 1, vắc-xin có hiệu quả 48,7% (95% CI, 45,2 - 51,9) trong việc phòng ngừa các ca bệnh COVID-19 có triệu chứng do biến thể Alpha gây ra. Sau khi tiêm mũi thứ 2, vắc-xin có hiệu quả 74,5% (95% CI, 68,4 - 79,4). Đối với việc ngăn ngừa nhập viện do biến thể Alpha, vắc-xin này có hiệu quả 76% (95% CI, 61 - 85) sau mũi thứ 1 và 86% (95% CI, 53 - 96) sau mũi thứ 2 ("Johnson and Johnson vaccine effective against Delta variant," 2021; Lopez Bernal, Andrews, Gower, Gallagher, et al., 2021).

Janssen

Trong thử nghiệm pha 3 về hiệu quả của Ad26.COV2.S khi sử dụng đơn liều, vắc-xin đạt hiệu quả 66,9% (95% CI, 59,0 - 73,4) trong việc phòng ngừa mắc COVID-19 mức độ trung bình đến nặng/nghiêm trọng (bao gồm bệnh nhân viêm phổi, khó thở, thở nhanh hoặc có ít nhất hai triệu chứng của COVID-19) kể từ 14 ngày sau khi tiêm (Lopez Bernal, Andrews, Gower, Robertson, et al., 2021). Hiệu quả này được đánh giá sau khi phân tích 464 trường hợp mắc COVID-19 từ trung bình đến nặng/nghiêm trọng (116 ở nhóm tiêm vắc-xin và 348 ở nhóm sử dụng giả dược) trong gần 40000 người tham gia nghiên cứu từ 18 tuổi trở lên, với thời gian theo dõi trung bình là 2 tháng sau khi tiêm phòng. Hiệu quả sau 28 ngày tiêm vắc-xin tương tự sau 14 ngày. Hiệu quả phòng bệnh mức độ nặng/nghiêm trọng sau 14 và 28 ngày tiêm lần lượt là 78% và 85%. Báo cáo về hiệu quả tổng thể của vắc-xin dao động giữa các nước trên thế giới: 74% ở Mỹ, 66% ở Brazil, nơi chủ yếu lưu hành biến thể Gamma, và 52% ở Nam Phi, nơi hầu hết các ca nhiễm là do biến thể Beta. Tuy nhiên, hiệu quả của vắc-xin phòng bệnh mức độ nặng/nghiêm trọng là tương tự ở các khu vực (ở Nam Phi là 73% và 82% sau 14 và 28 ngày tiêm) (Johnson&Johnson, 2020, 2021; Sadoff et al., 2021).

Đối với biến thể, một liều duy nhất của vắc-xin Johnson&Johnson COVID-19 (Janssen) đã tạo ra các kháng thể trung hòa chống lại một loạt các biến thể SARS-CoV-2 được quan tâm, chúng tăng lên theo thời gian (hiệu giá trung hòa trung bình ở thời điểm 8 tháng vượt qua mức trung bình đó là 29 ngày), bao gồm cả việc chống lại biến thể Delta (B.1.617.2) ngày càng phổ biến và dễ truyền hơn, Beta kháng trung hòa một phần (B.1.351), các biến thể Gamma (P.1) và các biến thể khác, bao gồm cả Alpha (B.1.1.7), các biến thể Epsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1) và D614G, cũng như chủng SARS-CoV-2 ban đầu (WA1/2020). Cũng theo đó, vắc-xin đã chứng minh hoạt tính kháng thể trung hòa mạnh mẽ chống lại biến thể Delta (B.1.617.2). Trong thử nghiệm ENSEMBLE, vắc-xin COVID-19 liều đơn của Johnson&Johnson COVID-19 (Janssen) có hiệu quả 85% đối với bệnh nặng/nguy kịch và chứng minh khả năng bảo vệ khỏi nhập viện và tử vong. Vắc-xin có hiệu quả nhất quán trên tất cả các khu vực được nghiên cứu trên toàn cầu, bao gồm cả ở Nam Phi và Brazil, nơi có tỉ lệ nhiễm các biến thể Beta và Zeta (P.2) mới xuất hiện nhanh chóng trong suốt thời gian nghiên cứu ("FDA Briefing Document: Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19," 2021; "Johnson and Johnson vaccine effective against Delta variant," 2021; Johnson&Johnson, 2020, 2021).

Sputnik V

Nghiên cứu hai giai đoạn 1 và 2, vắc-xin Sputnik V COVID-19 gây ra các phản ứng dịch thể mạnh mẽ ở tất cả những người tham gia, với 100% chuyển đổi huyết thanh và hiệu giá IgG kháng protein S trung bình cao hơn 10 lần ở những người tham gia nghiên cứu so với những người đã khỏi COVID-19. Các đáp ứng qua trung gian tế bào xuất hiện ở tất cả những người tham gia nghiên cứu vào ngày thứ 28, với sự hoạt hóa của cả tế bào T CD4+, T CD8+ cùng với các tế bào đơn nhân máu ngoại vi tiết interferon- γ . Về tính an toàn, không có báo cáo về các tác dụng phụ nghiêm trọng. Tuy nhiên, chỉ có 38 đối tượng tham gia vào mỗi nghiên cứu trong số 2 nghiên cứu (Logunov et al., 2020).

Một phân tích tạm thời của thử nghiệm giai đoạn 3 trên gần 20000 đối tượng, với 75% số đó được tiêm vắc-xin, cho thấy 91,6% có hiệu quả chống lại COVID-19 và nghiên cứu này cũng báo cáo rằng vắc-xin Sputnik V COVID-19 được dung nạp tốt. Trong nhóm được tiêm vắc-xin, 98% đối tượng chuyển đổi huyết thanh đối với IgG đặc hiệu protein gai và 96% đối với kháng thể trung hòa, so với 15% và 7% ở nhóm giả dược. Sự tiết interferon- γ bởi các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi được kích thích bằng protein S của vi-rút xảy ra ở 98% người được tiêm vắc-xin và 0% ở người nhận giả dược. Nhiễm SARS-CoV-2 được phát hiện từ ngày 21 sau liều vắc-xin đầu tiên ở 62 (1,3%) trong số 4902 người trong nhóm

giả được và 16 (0,1%) trong số 14964 người tiêm vắc-xin. Trong phân tích tạm thời thứ hai, dữ liệu thu được tại thời điểm 42 ngày sau liều đầu tiên (tương ứng với 21 ngày sau liều thứ hai) cho thấy hiệu quả của vắc-xin trên 95%. Dữ liệu từ 3,8 triệu người Nga được tiêm cả hai thành phần của Sputnik V từ ngày 5 tháng 12 năm 2020 đến ngày 31 tháng 3 năm nay, trong một phần của đợt tiêm chủng dân sự quy mô lớn, cho thấy hiệu quả 97,6% và tỉ lệ lây nhiễm là 0,027% bắt đầu từ thời điểm 35 ngày sau khi tiêm liều đầu tiên, đồng thời không ghi nhận các biến chứng nặng hay tử vong liên quan đến vắc-xin, không có các biến cố nhập viện, huyết khối tĩnh mạch hay viêm cơ tim sau tiêm chủng (Logunov et al., 2021).

Đối với các biến thể, một nghiên cứu của Nga đã chỉ ra rằng có sự giảm hoạt động trung hòa của huyết thanh những người được tiêm Sputnik V chống lại các biến thể cần quan tâm. Đối với các biến thể Beta, Gamma và Delta, có sự giảm đáng kể về mặt thống kê trong hoạt tính trung hòa lần lượt là 3,1; 2,8 và 2,5 lần. Khi nhận xét về mối liên quan này, các tác giả kết luận rằng mức giảm này thấp hơn so với báo cáo trong các ấn phẩm về vắc-xin khác. Tuy nhiên, các kết luận này không có giá trị mạnh mẽ do thiếu các nghiên cứu so sánh trực tiếp (Gushchin et al., 2021).

Báo cáo thực tế từ các quốc gia tiến hành tiêm chủng vắc-xin Sputnik V cho nhiều kết quả tốt về tính an toàn và hiệu quả. Báo cáo của Trung tâm Nghiên cứu Dịch tễ học và Vi sinh học Gamaleya cho thấy vắc-xin này tạo ra hiệu giá kháng thể trung hòa bảo vệ chống lại các biến thể Alpha, Beta, Gamma và Delta, với hiệu quả 83,1% đối với biến thể Delta với nguy cơ lây nhiễm giảm 6 lần, có hiệu quả 94,4% trong các trường hợp nhập viện, giảm 18 lần nguy cơ nhập viện (Fund). Báo cáo từ các quốc gia UAE, Bahrain, Argentina cũng cho thấy vắc-xin Sputnik đạt được hiệu quả cao, giảm tỉ lệ nhập viện và tính an toàn khi hầu hết các tác dụng phụ đều nhẹ, không ghi nhận tử vong hay các biến cố nghiêm trọng sau tiêm. Tại Hungary, tỉ lệ nhiễm COVID-19 sau tiêm thấp nhất so với các loại vắc-xin khác (95 ca trên 100.000 người được tiêm), và tại Mexico, tỉ lệ các biến cố nghiêm trọng xảy ra sau tiêm cũng thấp hơn so với các loại vắc-xin khác, với tỉ lệ 0,79 ca trên 100.000 mũi tiêm (Sputnikvaccine).

4.3.5 Bàn luận

AstraZeneca

Theo đánh giá của WHO, vắc-xin AstraZeneca đáp ứng các tiêu chí “bắt buộc phải có” về độ an toàn và có hiệu quả vượt trội so với rủi ro (SAGE, 2021a). Bên cạnh đó, loại vắc-xin này còn có ưu điểm là chỉ cần bảo quản trong nhiệt độ tủ lạnh thông thường (2 - 8 °C), tạo điều kiện cho khâu vận chuyển và bảo quản, kể cả ở những nước đang phát triển như Việt Nam.

Janssen

Vắc-xin Janssen được xây dựng trên nền tảng vec-tơ vi-rút không nhân bản đã đạt được những thành tựu đáng kể khi được FDA cho phép đưa vào sử dụng trong tình huống khẩn cấp, với hiệu quả bảo vệ lên tới 66,9% (95% CI, 59,0 - 73,4) trong việc phòng ngừa mắc COVID-19 mức độ trung bình đến nặng/nghiêm trọng (bao gồm bệnh nhân viêm phổi, khó thở, thở nhanh hoặc có ít nhất hai triệu chứng của COVID-19) kể từ 14 ngày sau khi tiêm. Tuy nhiên, những báo cáo gần đây lại cho thấy, vắc-xin có liên quan đến hội chứng huyết khối đi kèm giảm tiểu cầu và hội chứng Guillain-Barré. Mối liên quan giữa vắc-xin và các phản ứng có hại này vẫn đang được tiếp tục làm rõ, nhưng một khẳng định từ phía Hoa Kỳ (FDA) đã chỉ ra rằng “Janssen nếu lựa chọn tiêm thì lợi ích của vắc-xin này vẫn vượt trội hơn nguy cơ.” (Companies, 2021)

Sputnik V

Hiện nay, vắc-xin Sputnik V của Nga đã được đồng thuận sử dụng trên 70 quốc gia, với hiệu quả trong các thử nghiệm và báo cáo thực tế tương đối cao, cùng với tính an toàn, ít tác dụng ngoại ý nghiêm trọng, cho thấy vắc-xin này có năng mang lại nhiều lợi ích hơn nữa trong việc phòng ngừa COVID-19. Tuy nhiên, trong tương lai sẽ cần những nghiên cứu lớn hơn để có được một bức tranh toàn cảnh về độ hiệu quả, tính an toàn trên dân số lớn, đặc biệt là ở những đối tượng nguy cơ cao có thể bị lây nhiễm.

5. KẾT LUẬN

7 loại vắc-xin được phê duyệt bởi Bộ Y Tế đều cho thấy các kết quả khả quan sau các thử nghiệm tiền lâm sàng, pha 1, pha 2 và đặc biệt là pha 3 với hiệu quả bảo vệ tốt. Các vắc-xin yêu cầu mũi 2 sẽ đạt đáp ứng miễn dịch tốt hơn khi được tiêm chủng đầy đủ (đủ 2 mũi và sau khoảng thời gian khuyến cáo của nhà sản xuất). Các tác dụng phụ, đặc biệt là phản ứng độ 3, rất hiếm gặp cho thấy độ an toàn cao của các vắc-xin. Dù không đạt hiệu quả cao nhất, các vắc-xin virus bất hoạt hay véc-tơ có điều kiện bảo quản dễ dàng, giá thành dễ tiếp cận phù hợp với tiêm chủng diện rộng trong bối cảnh Việt Nam hiện tại. Tuy hiệu quả bảo vệ là cao, việc tiêm chủng không đảm bảo sẽ hoàn toàn không nhiễm bệnh, do đó việc tuân thủ các quy định và khuyến cáo của nhà nước cũng như các cơ quan Y tế là điều cần thiết.

Bảng 1.

Tóm tắt thông tin các loại vắc-xin

Nguồn: Creech, C.B., Walker, S.C., & Samuels, R.J. (2021). SARS-CoV-2 Vaccines. *Jama*, 325(13), 1318-1320. doi:10.1001/jama.2021.3199

	Astrazeneca	Sputnik V	Janssen	Spikevax	Comirnaty	Vero Cell
Nhà sản xuất	AstraZeneca/ Oxford	Viện nghiên cứu Gamaleya	Johnson & Johnson	Moderna	Pfizer – BioNTech	BIBP/Sinopharm
Xuất xứ	Anh	Nga	Mỹ	Mỹ	Mỹ, Đức	Trung Quốc
Công nghệ	Vắc-xin véc-tơ vi-rút không nhân bản	Vắc-xin véc-tơ vi-rút không nhân bản	Vắc-xin véc-tơ vi-rút không nhân bản	mRNA	mRNA	Vắc-xin vi-rút bất hoạt
Số mũi tiêm	2	2	1	2	2	2
Liều dùng	5x10 ¹⁰ phần tử virus mỗi liều	10 ¹¹ phần tử virus mỗi liều (mũi 1: rAd26, mũi 2 rAd5)	5x10 ¹⁰ phần tử virus	100 µg	30 µg	4 µg, cùng với chất hoà trộn nhôm
Khoảng cách giữa 2 mũi tiêm	WHO: 8-12 tuần AstraZeneca PLC: 4 – 12 tuần	3 tuần		4 tuần	3 tuần	3 tuần
Đối tượng được tiêm	≥ 18 tuổi	≥ 18 tuổi	≥ 18 tuổi	≥ 18 tuổi	≥ 12 tuổi	≥ 18 tuổi
Điều kiện bảo quản	2 tới 6 °C trong 6 tháng	2 tới 8 °C trong 6 tháng	-20 °C 2 tới 8 °C trong 3 tháng	-25 tới -15 °C 2 tới 8 °C trong 30 ngày Nhiệt độ phòng ≤ 12h	-80 tới -60 °C 2 tới 8 °C trong 5 ngày Nhiệt độ phòng ≤ 2h	2 tới 8 °C, không rõ thời gian
Phản ứng phụ tại chỗ sau tiêm	Đau, nóng, đỏ, ngứa, sưng tấy vùng da tiêm	Đau, sưng, đỏ vùng tiêm, viêm da tiếp xúc	Đau, sưng, đỏ vùng tiêm	Sưng, đỏ đau	Sưng, đỏ đau	Đau, nóng, đỏ, ngứa, sưng tấy vùng da tiêm
Phản ứng phụ toàn thân khi tiêm	Đau đầu, mệt mỏi, đau cơ hoặc khớp, ớn lạnh, các triệu chứng giống cúm: buồn nôn, tiêu chảy, cúm	Đau đầu, mệt mỏi, sốt, các triệu chứng giống cúm: buồn nôn, nôn, tiêu chảy	Đau đầu, mệt mỏi	Mệt mỏi, đau đầu, đau cơ, sốt, ớn lạnh, buồn nôn	Mệt mỏi, đau đầu, đau cơ, sốt, ớn lạnh, buồn nôn	Mệt mỏi, đau đầu, đau cơ, sốt, ớn lạnh, buồn nôn
Hiệu quả bảo vệ của vắc-xin	Mũi 1: 64,1% Mũi 2: 70,4%	Mũi 1: 91.6% Mũi 2: 97.6%	72% ghi nhận ở Anh, 66% ghi nhận ở Mỹ, 57% ghi nhận ở Nam Phi sau 28 ngày sau khi tiêm	Mũi 1: 92,1% Mũi 2: 94,1%	Mũi 1: 52% Mũi 2: 94,6%	Mũi 1: 65,5% Mũi 2: 78,1%

TÀI LIỆU THAM KHẢO

AbdulKader, W. B. (2020, December 09, 2020). UAE Ministry of Health and Prevention announces official registration of inactivated COVID-19 vaccine used in #4Humanity Trials. Retrieved from <https://www.wam.ae/en/details/1395302893589>

- Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H., & Butt, A. A. (2021). Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*, 385(2), 187-189. doi:10.1056/NEJMc2104974
- Al Kaabi, N., Zhang, Y., Xia, S., Yang, Y., Al Qahtani, M. M., Abdulrazzaq, N., . . . Yang, X. (2021). Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 326(1), 35-45. doi:10.1001/jama.2021.8565
- Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. (2021). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70(4), 125-129. doi:10.15585/mmwr.mm7004e1
- Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. (2021). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70(2), 46-51. doi:10.15585/mmwr.mm7002e1
- AstraZeneca. (2021). COVID-19 Vaccine AstraZeneca. In.
- The Backstory: Vaccitech and its role in co-inventing the Oxford COVID-19 vaccine. (2021, November 23, 2020). Retrieved from <https://www.oxfordsciencesinnovation.com/news/the-backstory-vaccitech-and-its-role-in-co-inventing-the-oxford-covid-19-vaccine/>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., . . . Zaks, T. (2020). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
- Barda, N., Dagan, N., Ben-Shlomo, Y., Kepten, E., Waxman, J., Ohana, R., . . . Balicer, R. D. (2021). Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *New England Journal of Medicine*, 385(12), 1078-1090. doi:10.1056/NEJMoa2110475
- Barros-Martins, J., Hammerschmidt, S. I., Cossmann, A., Odak, I., Stankov, M. V., Morillas Ramos, G., . . . Behrens, G. M. N. (2021). Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nature Medicine*, 27(9), 1525-1529. doi:10.1038/s41591-021-01449-9
- Bettini, E., & Locci, M. (2021). SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. *Vaccines*, 9(2), 147. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/2/147>
- Bộ Y tế: 1 triệu liều vaccine COVID-19 Vero Cell nhập về TP.HCM đủ điều kiện sử dụng. (2021, August 11, 2021). Retrieved from <https://hcdc.vn/category/van-de-suc-khoe/covid19/tin-tuc-moi-nhat/bo-y-te-1-trieu-lieu-vaccine-covid19-vero-cell-nhap-ve-tphcm-du-dieu-kien-su-dung-8417bd11e8a84891ec73e49b9bb6b700.html>
- Bos, R., Rutten, L., van der Lubbe, J. E. M., Bakkers, M. J. G., Hardenberg, G., Wegmann, F., . . . Schuitemaker, H. (2020). Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines*, 5(1), 91. doi:10.1038/s41541-020-00243-x
- Braun, J., Loyal, L., Frentsch, M., Wendisch, D., Georg, P., Kurth, F., . . . Thiel, A. (2020). Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. *medRxiv*, 2020.2004.2017.20061440. doi:10.1101/2020.04.17.20061440
- Cao, Z., Liu, L., Du, L., Zhang, C., Jiang, S., Li, T., & He, Y. (2010). Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Virology Journal*, 7(1), 299. doi:10.1186/1743-422X-7-299
- CDC. (2021a, August 12, 2021). The Janssen COVID-19 Vaccine’s Local Reactions, Systemic Reactions, Adverse Events, and Serious Adverse Events. Retrieved from <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/reactogenicity.html>
- CDC. (2021b, June 23, 2021). Johnson & Johnson’s Janssen COVID-19 Vaccine Overview and Safety. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/janssen.html>
- Che, Y., Liu, X., Pu, Y., Zhou, M., Zhao, Z., Jiang, R., . . . Li, Q. (2020). Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of an Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine in Healthy Adults. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/ciaa1703
- Cheng, H., Peng, Z., Luo, W., Si, S., Mo, M., Zhou, H., . . . Yu, Y. (2021). Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Phase III Trials: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*, 9(6). doi:10.3390/vaccines9060582
- Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. (2021). Retrieved from <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>.

- Companies, J. P. (2021). Emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) in individuals 18 years of age and older. In.
- Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*, 176, 104742. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104742
- Covid-19: China approves Sinopharm vaccine for general use. (2020, December 31, 2020). Retrieved from <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-55498197>
- Cox, R. J., & Brokstad, K. A. (2020). Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(10), 581-582. doi:10.1038/s41577-020-00436-4
- Creech, C. B., Walker, S. C., & Samuels, R. J. (2021). SARS-CoV-2 Vaccines. *Jama*, 325(13), 1318-1320. doi:10.1001/jama.2021.3199
- Croxford, Andrew L., Lanzinger, M., Hartmann, Felix J., Schreiner, B., Mair, F., Pelczar, P., . . . Becher, B. (2015). The Cytokine GM-CSF Drives the Inflammatory Signature of CCR2+ Monocytes and Licenses Autoimmunity. *Immunity*, 43(3), 502-514. doi:<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.08.010>
- Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., . . . Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529). doi:10.1126/science.abf4063
- The different types of COVID-19 vaccines. (2021, January 12, 2021). Retrieved from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
- Different types of COVID-19 vaccines: How they work. (2021, August 27, 2021). Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465>
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B. J., & Jiang, S. (2009). The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*, 7(3), 226-236. doi:10.1038/nrmicro2090
- FDA. (2021, August 31, 2021). Moderna COVID-19 Vaccine. Retrieved from <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>
- FDA Briefing Document: Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. (2021, February 26, 2021). Retrieved from <https://www.fda.gov/media/146217/download>
- Fund, R. D. I. (July 12, 2021). Sputnik V vaccine effective against new variants of coronavirus, the Gamaleya Center study published in *Vaccines* leading international journal, shows. Retrieved from https://rdif.ru/Eng_fullNews/6932/
- Funk, C. D., Laferrière, C., & Ardakani, A. (2021). Target Product Profile Analysis of COVID-19 Vaccines in Phase III Clinical Trials and Beyond: An Early 2021 Perspective. *Viruses*, 13(3). doi:10.3390/v13030418
- Galipeau, Y., Greig, M., Liu, G., Driedger, M., & Langlois, M.-A. (2020). Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Frontiers in Immunology*, 11(3382). doi:10.3389/fimmu.2020.610688
- Gallais, F., Velay, A., Nazon, C., Wendling, M. J., Partisani, M., Sibilia, J., . . . Fafi-Kremer, S. (2021). Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response without Seroconversion, France. *Emerg Infect Dis*, 27(1), 113-121. doi:10.3201/eid2701.203611
- Gudbjartsson, D. F., Norddahl, G. L., Melsted, P., Gunnarsdottir, K., Holm, H., Eythorsson, E., . . . Stefansson, K. (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*, 383(18), 1724-1734. doi:10.1056/NEJMoa2026116
- Gushchin, V. A., Dolzhikova, I. V., Shchetinin, A. M., Odintsova, A. S., Siniavin, A. E., Nikiforova, M. A., . . . Gintsburg, A. L. (2021). Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines*, 9(7), 779. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/7/779>
- Haveri, A., Smura, T., Kuivanen, S., Österlund, P., Hepojoki, J., Ikonen, N., . . . Savolainen-Kopra, C. (2020). Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill*, 25(11). doi:10.2807/1560-7917.Es.2020.25.11.2000266

- He, P., Zou, Y., & Hu, Z. (2015). Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccin Immunother*, 11(2), 477-488. doi:10.1080/21645515.2014.1004026
- Hiệu lực và độ an toàn của Sinopharm (WIV04) và Sinovac (HB02). (2021, June 17, 2021). Retrieved from <https://5fteam.com/hieu-luc-va-do-an-toan-cua-sinopharm-wiv04-va-sinovac-hb02/>
- Hillus, D., Schwarz, T., Tober-Lau, P., Hastor, H., Thibeault, C., Kasper, S., . . . Sander, L. E. (2021). Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *medRxiv*, 2021.2005.2019.21257334. doi:10.1101/2021.05.19.21257334
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., . . . Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e278. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
- Huang, B., Dai, L., Wang, H., Hu, Z., Yang, X., Tan, W., & Gao, G. F. (2021). Neutralization of SARS-CoV-2 VOC 501Y.V2 by human antisera elicited by both inactivated BBIBP-CorV and recombinant dimeric RBD ZF2001 vaccines. *bioRxiv*, 2021.2002.2001.429069. doi:10.1101/2021.02.01.429069
- Huang, H., Wang, S., Jiang, T., Fan, R., Zhang, Z., Mu, J., . . . Xu, R. (2019). High levels of circulating GM-CSF+CD4+ T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: a prospective cohort study. *Cellular & Molecular Immunology*, 16(6), 602-610. doi:10.1038/s41423-018-0164-2
- Isho, B., Abe, K. T., Zuo, M., Jamal, A. J., Rathod, B., Wang, J. H., . . . Gingras, A. C. (2020). Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*, 5(52). doi:10.1126/sciimmunol.abe5511
- Iyer, A. S., Jones, F. K., Nodoushani, A., Kelly, M., Becker, M., Slater, D., . . . Charles, R. C. (2020). Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol*, 5(52). doi:10.1126/sciimmunol.abe0367
- Johnson and Johnson vaccine effective against Delta variant. (2021, August 6, 2021). Retrieved from <https://www.irishtimes.com/business/health-pharma/johnson-and-johnson-vaccine-effective-against-delta-variant-1.4640678>
- Johnson&Johnson. (2020). Johnson & Johnson Single-Shot COVID-19 Vaccine Phase 3 Data Published in New England Journal of Medicine. Retrieved from <https://www.jnj.com/johnson-johnson-single-shot-covid-19-vaccine-phase-3-data-published-in-new-england-journal-of-medicine>
- Johnson&Johnson. (2021). Positive New Data for Johnson & Johnson Single-Shot COVID-19 Vaccine on Activity Against Delta Variant and Long-lasting Durability of Response. Retrieved from <https://www.jnj.com/positive-new-data-for-johnson-johnson-single-shot-covid-19-vaccine-on-activity-against-delta-variant-and-long-lasting-durability-of-response>
- Ju, B., Zhang, Q., Ge, J., Wang, R., Sun, J., Ge, X., . . . Zhang, L. (2020). Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 584(7819), 115-119. doi:10.1038/s41586-020-2380-z
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., . . . Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145-147. doi:https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Kumar, D., Narayanan, L., Kayarohanam, S., Fuloria, S., Fuloria, N., Kumar, A., . . . Subramaniyan, V. (2021). Covid-19 vaccine candidates under clinical evaluation - a review. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 13. doi:10.31838/ijpr/2021.13.01.666
- Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*, 6(1), 28. doi:10.1038/s41541-021-00292-w
- Li, J., Guo, M., Tian, X., Liu, C., Wang, X., Yang, X., . . . Liang, Q. (2020). Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *bioRxiv*, 2020.2003.2031.019216. doi:10.1101/2020.03.31.019216
- Li, Y.-D., Chi, W.-Y., Su, J.-H., Ferrall, L., Hung, C.-F., & Wu, T. C. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 104. doi:10.1186/s12929-020-00695-2
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. V., Dzharullaeva, A. S., . . . Gintsburg, A. L. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, 397(10275), 671-681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8

- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Zubkova, O. V., Tukhvatulin, A. I., Shcheblyakov, D. V., Dzharullaeva, A. S., . . . Gintsburg, A. L. (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*, 396(10255), 887-897. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3
- Long, Q. X., Liu, B. Z., Deng, H. J., Wu, G. C., Deng, K., Chen, Y. K., . . . Huang, A. L. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*, 26(6), 845-848. doi:10.1038/s41591-020-0897-1
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., . . . Ramsay, M. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine*, 385(7), 585-594. doi:10.1056/NEJMoa2108891
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., . . . Ramsay, M. (2021). Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*, 373, n1088. doi:10.1136/bmj.n1088
- Lou, B., Li, T.-D., Zheng, S.-F., Su, Y.-Y., Li, Z.-Y., Liu, W., . . . Chen, Y. (2020). Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *medRxiv*, 2020.2003.2023.20041707. doi:10.1101/2020.03.23.20041707
- McDonald, I., Murray, S. M., Reynolds, C. J., Altmann, D. M., & Boyton, R. J. (2021). Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *NPJ Vaccines*, 6(1), 74. doi:10.1038/s41541-021-00336-1
- Mendonça, S. A., Lorincz, R., Boucher, P., & Curiel, D. T. (2021). Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. *NPJ Vaccines*, 6(1), 97. doi:10.1038/s41541-021-00356-x
- Michelle Beall, P., Beth Bolt, R., Chris Felton, P., Lytle Germann, P., Ashton L. Goode, P., Shane Kyril, P., . . . John Paul Sanchez, P. (2021, September 20, 2021). Sinopharm COVID-19 Vaccine (BBIBP-CorV). Retrieved from <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/sinopharm-covid-19-vaccine-bbibp-corv>
- Moderna COVID-19 Vaccine Overview and Safety. (2021, August 19, 2021). Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Moderna.html>
- Nam, C. V. (2021, June 23, 2021). Tổng quan và tính an toàn của vắc-xin ngừa COVID-19 của Johnson & Johnson's Janssen. Retrieved from <https://vietnamese.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/janssen.html>
- Nasreen, S., Chung, H., He, S., Brown, K. A., Gubbay, J. B., Buchan, S. A., . . . Investigators, o. b. o. t. C. I. R. N. P. C. N. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. *medRxiv*, 2021.2006.2028.21259420. doi:10.1101/2021.06.28.21259420
- Okba, N. M. A., Müller, M. A., Li, W., Wang, C., GeurtsvanKessel, C. H., Corman, V. M., . . . Haagmans, B. L. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*, 26(7), 1478-1488. doi:10.3201/eid2607.200841
- Panel, N. C. T. S. A., Adams, E. R., Ainsworth, M., Anand, R., Andersson, M. I., Auckland, K., . . . Whitehouse, J. (2020). Antibody testing for COVID-19: A report from the National COVID Scientific Advisory Panel. *medRxiv*, 2020.2004.2015.20066407. doi:10.1101/2020.04.15.20066407
- Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Overview and Safety. (2021). Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., . . . Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
- Pollard, A. J., & Bijker, E. M. (2021). A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 83-100. doi:10.1038/s41577-020-00479-7
- Robbiani, D. F., Gaebler, C., Muecksch, F., Lorenzi, J. C. C., Wang, Z., Cho, A., . . . Nussenzweig, M. C. (2020). Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, 584(7821), 437-442. doi:10.1038/s41586-020-2456-9
- Roper, R. L., & Rehm, K. E. (2009). SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines*, 8(7), 887-898. doi:10.1586/erv.09.43
- Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., . . . Douoguih, M. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2187-2201. doi:10.1056/NEJMoa2101544

- SAGE. (2021a, July 30, 2021). Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™). Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/343388/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-2021.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- SAGE. (2021b). WHO - Evidence Assessment: Sinopharm/BBIBP COVID-19 vaccine. Retrieved from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/2_sage29apr2021_critical-evidence_sinopharm.pdf
- Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J. B., Olsson, A., . . . Buggert, M. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158-168.e114. doi:10.1016/j.cell.2020.08.017
- Seow, J., Graham, C., Merrick, B., Acors, S., Pickering, S., Steel, K. J. A., . . . Doores, K. J. (2020). Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol*, 5(12), 1598-1607. doi:10.1038/s41564-020-00813-8
- Seow, J., Graham, C., Merrick, B., Acors, S., Pickering, S., Steel, K. J. A., . . . Doores, K. J. (2020). Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nature Microbiology*, 5(12), 1598-1607. doi:10.1038/s41564-020-00813-8
- Sinopharm (Beijing): BBIBP-CorV (Vero Cells). (2021). Retrieved from <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/5/>
- Sputnik V: General Information. (2021). Retrieved from <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>
- Sputnikvaccine. (July 12, 2021). Official data on Sputnik V around the world confirms its highest safety and efficacy profile. Retrieved from <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/results/>
- Staff, R. (2020, December 13, 2020). Bahrain approves registration for Sinopharm COVID-19 vaccine. Retrieved from <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-bahrain/bahrain-approves-registration-for-sinopharm-covid-19-vaccine-idUSKBN28N07Z>
- Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., . . . Network, H. C. A. L. B. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 26(5), 681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6
- Tan, W., Lu, Y., Zhang, J., Wang, J., Dan, Y., Tan, Z., . . . Deng, G. (2020). Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *medRxiv*, 2020.2003.2024.20042382. doi:10.1101/2020.03.24.20042382
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18(4), 844-847. doi:10.1111/jth.14768
- Taylor, A. (2021). WHO grants emergency use authorization for Chinese-made Sinopharm coronavirus vaccine. *The Washington Post*. Retrieved from <https://www.washingtonpost.com/world/2021/05/07/who-sinopharm-emergency-use/>
- Thomas, S. J., Moreira, E. D., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., . . . Group, C. C. T. (2021). Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *medRxiv*, 2021.2007.2028.21261159. doi:10.1101/2021.07.28.21261159
- Thompson, M. G., Stenehjem, E., Grannis, S., Ball, S. W., Naleway, A. L., Ong, T. C., . . . Klein, N. P. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2110362
- Tìm hiểu 3 nền tảng khoa học để chế tạo ra vắc-xin SARS-CoV-2. (2021, February 27, 2021). Retrieved from <http://medinet.gov.vn/quan-ly-chat-luong-kham-chua-benh/tim-hieu-3-nen-tang-khoa-hoc-de-che-cao-ra-vac-xin-sars-cov-2-so-y-te-hcm-c8-39551.aspx>
- Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines. (2021, September 9, 2021). Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html>

- Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. (2021, July 9, 2021). Retrieved from https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.htm?s_cid=mm7027e2_w
- Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., . . . Laserson, U. (2020). Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, 52(6), 910-941. doi:10.1016/j.immuni.2020.05.002
- Vắc-xin phòng bệnh viêm đường hô hấp cấp do COVID-19 của AstraZeneca. (2021). Retrieved from <https://vnvc.vn/vac-xin-phong-benh-viem-duong-ho-hap-cap-covid-19-cua-astrazeneca/>
- van de Veerdonk, F. L., Netea, M. G., van Deuren, M., van der Meer, J. W., de Mast, Q., Brüggemann, R. J., & van der Hoeven, H. (2020). Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*, 9. doi:10.7554/eLife.57555
- Vaxzevria suspension for injection: COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). (2021). In.
- Wajnberg, A., Amanat, F., Firpo, A., Altman, D. R., Bailey, M. J., Mansour, M., . . . Cordon-Cardo, C. (2020). Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*, 370(6521), 1227-1230. doi:10.1126/science.abd7728
- Walter, J. M., Helmin, K. A., Abdala-Valencia, H., Wunderink, R. G., & Singer, B. D. (2018). Multidimensional assessment of alveolar T cells in critically ill patients. *JCI Insight*, 3(17). doi:10.1172/jci.insight.123287
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., . . . Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713-721.e719. doi:10.1016/j.cell.2020.06.008
- Wang, N., Shang, J., Jiang, S., & Du, L. (2020). Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Frontiers in Microbiology*, 11(298). doi:10.3389/fmicb.2020.00298
- Weiskopf, D., Schmitz, K. S., Raadsen, M. P., Grifoni, A., Okba, N. M. A., Endeman, H., . . . de Vries, R. D. (2020). Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol*, 5(48). doi:10.1126/sciimmunol.abd2071
- WHO Coronavirus (COVID-19) Data Table. (2020). Retrieved from <https://covid19.who.int/table>
- WHO COVID-19 Vaccine Explainer. Sinopharm [Vero Cell]- Inactivated, COVID-19 vaccine. (2021). Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/sinopharm-vero-cell---inactivated-covid-19-vaccine>
- WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. (2020). Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., . . . Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J. a., Zhou, X., Xu, S., . . . Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Wu, F., Wang, A., Liu, M., Wang, Q., Chen, J., Xia, S., . . . Huang, J. (2020). Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv*, 2020.2003.2030.20047365. doi:10.1101/2020.03.30.20047365
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
- Xia, S., Duan, K., Zhang, Y., Zhao, D., Zhang, H., Xie, Z., . . . Yang, X. (2020). Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *Jama*, 324(10), 951-960. doi:10.1001/jama.2020.15543
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F., . . . Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*, 21(1), 39-51. doi:10.1016/s1473-3099(20)30831-8
- Yang, N., & Shen, H. M. (2020). Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci*, 16(10), 1724-1731. doi:10.7150/ijbs.45498

- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215, 108427. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zhang, G., Nie, S., Zhang, Z., & Zhang, Z. (2020). Longitudinal Change of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*, 222(2), 183-188. doi:10.1093/infdis/jiaa229
- Zhang, Q., Bastard, P., Liu, Z., Le Pen, J., Moncada-Velez, M., Chen, J., . . . Casanova, J. L. (2020). Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515). doi:10.1126/science.abd4570
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., . . . Zhang, Z. (2020). Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2027-2034. doi:10.1093/cid/ciaa344
- Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., . . . Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(5), 533-535. doi:10.1038/s41423-020-0402-2
- Zhong, X., Yang, H., Guo, Z. F., Sin, W. Y., Chen, W., Xu, J., . . . Guo, Z. (2005). B-cell responses in patients who have recovered from severe acute respiratory syndrome target a dominant site in the S2 domain of the surface spike glycoprotein. *J Virol*, 79(6), 3401-3408. doi:10.1128/jvi.79.6.3401-3408.2005
- Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., . . . Wei, H. (2020). Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, 7(6), 998-1002. doi:10.1093/nsr/nwaa041

1. Virus SARS-CoV-2

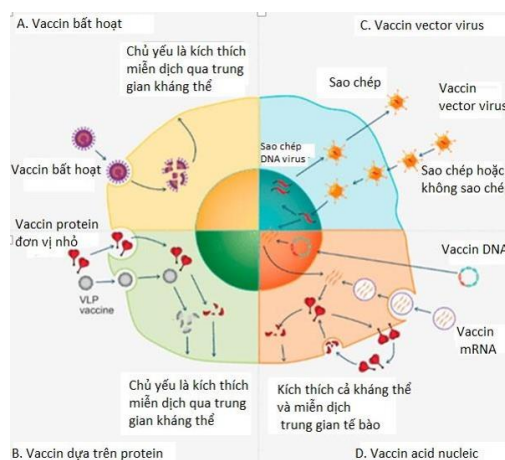
1.1. Giới thiệu

Khi thế giới chuẩn bị cho việc triển khai hàng loạt vắc xin phòng bệnh coronavirus 2019 (COVID-19) đã được phê duyệt, những người già yếu đang chiếm vị trí trung tâm. Công nhận rằng nhóm này đã gánh chịu gánh nặng của đại dịch, với hầu hết các trường hợp tử vong quá mức xảy ra ở các nhóm tuổi già nhất [1], chiến lược của Lực lượng Đặc nhiệm Vắc xin của chính phủ Vương quốc Anh đã tập trung vào về các loại vắc-xin được mong đợi để tạo ra một phản ứng miễn dịch tốt trong những người lớn tuổi, nói rằng đó là điều 'cần thiết' mà họ đã làm việc nhóm tuổi này [2]. Cư dân trong nhà chăm sóc và người lớn tuổi mắc các bệnh đồng mắc có khả năng nằm trong số những người đầu tiên mắc phải đã tiêm phòng. Nhưng bằng chứng cho thấy vắc xin là gì an toàn và hiệu quả trong quần thể người cao tuổi này? Ở đây chúng tôi xem xét ngắn gọn vắc xin ứng cử viên chính, tập trung vào các bằng chứng về sự an toàn và hiệu quả của chúng và mức độ liên quan của nó đối với dân số người cao tuổi. Tóm tắt về các vắc xin COVID-19 chính đang được phát triển lựa chọn để sử dụng tiềm năng được trình bày trong *Bảng 1*. Điểm khác biệt ở cơ chế hoạt động của chúng, có thể liên quan đến an toàn và hiệu quả của chúng ở người lớn tuổi.

1.2. Virus SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 có nguồn gốc từ một chợ hải sản thuộc thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc [1]. Các biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất bao gồm ho, sốt, khó thở, đau cơ hoặc mệt mỏi với hơn một nửa số bệnh nhân bị khó thở [10, 11]. Sốt được thấy ở phần lớn người trưởng thành, ít hơn ở trẻ em [10]. Các kết quả xét nghiệm phổ biến nhất bao gồm tăng protein phản ứng C (CRP), tăng lactate dehydrogenase (LDH), giảm lympho và albumin [10]. Thời gian prothrombin và nồng độ D-dimer cao hơn đã được ghi nhận ở những người được nhận vào phòng hồi sức cấp cứu (ICU) [11]. 36,8% bệnh nhân có các bệnh đi kèm - phổ biến nhất là tăng huyết áp, bệnh tim mạch và tiểu đường [10]. Coronavirus (CoV), bao gồm SARS-CoV, MERS-CoV và SARS-CoV-2, gồm một sợi RNA dương bản [12]. Bộ gen của virus SARSCoV-2 mã hóa 9860 acid amin, có chiều dài là 29881 bp [13]. Các protein cấu trúc quan trọng nhất là protein S, protein vỏ (E), protein màng (M) và protein nucleocapsid (N) [14]. Homotrimers của protein S tạo nên các gai trên bề mặt virus và chúng có nhiệm vụ gắn vào các thụ thể của vật chủ [15].

2. Các loại vaccin COVID-19 hiện nay



Hình 1: Các dạng vaccin và cách thức sinh miễn dịch trong tế bào. (A) Vaccin bất hoạt dẫn đến phổ kháng nguyên rộng hơn khi nó được các tế bào tiếp nhận và phân hủy. (B) Vaccin dựa trên protein tạo ra phản ứng tập trung hơn đối với kháng nguyên được nhắm mục tiêu khi nó được tế bào tiếp nhận và xử lý thành nhiều biểu mô. (C) Vaccin vector virus cung cấp DNA mã hóa kháng nguyên đến các tế bào, tăng cường phản ứng viêm và khả năng miễn dịch. (D) Vaccin acid nucleic xâm nhập vào tế bào và đóng vai trò là khuôn mẫu phiên mã / dịch mã để tổng hợp kháng nguyên protein.

2.1. Vắc xin mRNA

Hai trong số các loại vắc xin báo cáo kết quả sớm nhất của Giai đoạn III, được sản xuất bởi Pfizer và Moderna, là người đưa tin mới Thuốc chủng ngừa RNA (mRNA). Cả hai đều báo cáo kết quả ban đầu cho thấy hiệu quả kiểm tra vượt quá 90% và cơ chế làm việc bằng cách tiêm mRNA mã hóa trực tiếp protein đột biến SARS-CoV-2 vào vật chủ. Mặc dù mRNA tinh khiết nhanh chóng bị hạ cấp, một số tiến bộ công nghệ trong các phương thức phân phối và chất mang RNA trong thập kỷ qua cho phép hiệu quả và an toàn hấp thu mRNA vào tế bào, nơi sau đó ribosome dịch mã mRNA để tạo ra một protein khả thi có thể sau đó kích thích phản ứng miễn dịch. Là công nghệ có số lượng lợi thế lý thuyết so với thông thường nhiều hơn các loại vắc xin khác, bao gồm cải thiện độ an toàn (vì không có khả năng lây nhiễm các đại lý tham gia vào quá trình sản xuất của họ), tiềm năng thấp đối với đột biến, giảm nguy cơ suy thoái kháng nguyên in vivo, và tiềm năng sản xuất hàng loạt nhanh chóng với chi phí thấp hơn, như trong ông nghiệm phản ứng có thể nhanh chóng tạo ra sản lượng cao của liệu pháp đại lý [3].

Tuy nhiên, ít người biết về hiệu quả và tính an toàn của vắc-xin mRNA ở người lớn tuổi, đặc biệt là ở cực đoan của tuổi già và ở những người suy yếu. Một giai đoạn tôi học vắc-xin Moderna ở 'người lớn tuổi' được công bố trên Tạp chí Mới Tạp chí Y học Anh nhận được nhiều phương tiện truyền thông sự chú ý sau khi nó phát hiện ra các phản ứng kháng thể tương tự nhau cho những người được thấy ở những người trẻ tuổi hơn [4]. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ bao gồm 40 người khỏe mạnh từ 58 tuổi trở lên, vì vậy sự liên quan đến những người già yếu là không rõ ràng. Tự giới hạn các tác dụng ngoại ý nhẹ đến trung bình là phổ biến, với tất cả 20 người tham gia từ 71 tuổi trở lên (tuổi trung bình 72,6) báo cáo tác dụng phụ cục bộ như đau tại chỗ tiêm và 80% báo cáo các triệu chứng toàn thân như hôn mê. Trên 25% (khoảng 8.000) người tham gia nghiên cứu Moderna giai đoạn III từ 65 tuổi trở lên và một tỷ lệ tương tự mắc bệnh mãn tính bệnh tật, vì vậy cơ sở bằng chứng sẽ cải thiện sau khi đầy đủ kết quả được công bố. Đối với

vắc xin Pfizer, dữ liệu đã công bố trên những người lớn tuổi tham gia thậm chí còn thừa thớt hơn. Tuy nhiên, một báo chí phát hành từ Pfizer tuyên bố hiệu quả hơn 95% trong quá trình nhóm tuổi 65 (nhưng không có chi tiết hoặc số liệu hỗ trợ) [5] và hơn 40% người tham gia thử nghiệm Giai đoạn III của họ ở độ tuổi từ 56 đến 84.

2.2. Vắc xin (vector vi rút)

Sinh vật biến đổi gen vắc xin (vector vi rút) vắc xin điện tử được phát triển bởi cả Đại học Oxford /AstraZeneca (ChAdOx1) và Janssen (Ad26.COV2); thường được gọi là vắc-xin Johnson & Johnson, thường được truyền thông Hoa Kỳ gọi là vắc-xin), dựa trên sự biến đổi gen của adenovirus bị bất hoạt do xóa Gen E1, được thay thế bằng gen đột biến Janssen Vắc xin Ad26.COV2 dựa trên một loại virus adenovirus ở người trong khi vắc xin Oxford dựa trên một con tinh tinh (ChAdOx1) adenovirus, cả hai đều bị lỗi sao chép. Sự lựa chọn của một adenovirus tinh tinh trong thiết kế Oxford là để giảm tác động của các kháng thể adenovirus ở người có được thông qua tiếp xúc tự nhiên với adenovirus của con người theo thời gian - một yếu tố có thể quan trọng hơn ở những người lớn tuổi người bệnh. Protein Spike được biểu hiện trên hạt virus bề mặt, kích hoạt cả phản ứng của kháng thể và tế bào T có thể bảo vệ khỏi COVID-19. Sử dụng di truyền các sinh vật biến đổi làm vắc xin có từ đầu những năm 1980 [6] và có ưu điểm là sự an toàn của adenovirus véc tơ ở liều thấp được thiết lập tốt và có khả năng có thể chuyển sang vắc xin mới, mặc dù vector chưa bao giờ đã được sử dụng cho một số lượng lớn những người già yếu. Thử nghiệm giai đoạn II của Janssen chỉ bao gồm 15 người tham gia ở độ tuổi 65 tuổi trở lên, với tỷ lệ các tác dụng phụ thấp hơn (36%) hơn ở những người trẻ tuổi (64%) [7]. Pha mạnh mẽ hơn dữ liệu an toàn II đã được xuất bản cho AstraZeneca vắc xin, bao gồm 200 người từ 70 tuổi trở lên không bị nặng bệnh đi kèm hoặc ốm yếu [8]. Vắc xin an toàn và tốt dung nạp, với các kháng thể trung hòa phát triển trong hầu hết các 100% người tham gia sau 28 ngày theo dõi ở mọi lứa tuổi các nhóm. Không có sự kiện bất lợi nghiêm trọng hoặc bất ngờ và, phù hợp với những phát hiện của nghiên cứu Janssen, tỷ lệ các tác dụng phụ nghiêm trọng nhẹ và trung bình trong thời gian sau tiêm chủng ngay lập tức thấp hơn ở người lớn tuổi nhóm cao tuổi. Cả vắc xin AstraZeneca và Janssen đều hiện đang trải qua giai đoạn thử nghiệm III ở Vương quốc Anh như một phần của các thử nghiệm quốc tế. Kết quả ban đầu từ AstraZeneca vắc-xin cho thấy vắc-xin đạt hiệu quả trung bình 70% nói chung. Lưu ý, vắc xin vector adenovirus cũng đã được được phát triển và thử nghiệm ở Trung Quốc (Cansino Biological) và Nga (Viện nghiên cứu Gamileya). Thuốc chủng ngừa của Cansino kích thích kháng thể trung hòa và đáp ứng qua trung gian tế bào T theo cách phụ thuộc vào liều lượng với mức thấp hơn ở những người lớn tuổi trên 55 tuổi. Gamileya đưa tin trong một thông cáo báo chí Sputnik của mình vắc xin có hiệu quả 92%, nhưng phân tích này dựa trên chỉ có 20 trường hợp tích cực và không có phân tích độ tuổi để thử nghiệm có được cung cấp cho đến nay.

2.3. Vắc xin protein

Vắc xin protein hỗ trợ một cách tiếp cận truyền thống hơn để phát triển vắc xin và là sử dụng chất chiết xuất từ protein tinh khiết từ sinh vật vi phạm, thường được đưa ra kết hợp với một chất hỗ trợ để tăng cường phản ứng miễn dịch. Cả Novavax và GSK/Sanofi vắc xin bao gồm SARS-CoV- ổn định trước khi dung hợp đã được tinh chế 2 protein đột biến, được thu hoạch từ vi rút biến đổi gen, tương tự như những mô tả ở trên. Novavax đã tổ chức lần đầu tiên nghiên cứu giai đoạn III với 15.000 người độc quyền ở Vương quốc Anh, với một kế hoạch khác ở Hoa Kỳ do bắt đầu trước khi kết thúc của năm. Mặc dù các thử nghiệm sẽ tuyển dụng tối thiểu 25% người từ 65 tuổi trở

lên, những người từ 85 tuổi trở lên và những người có bệnh đi kèm phức tạp bị loại trừ. Giai đoạn II dữ liệu về người lớn tuổi chưa được xuất bản cho đến nay— ở những người trẻ hơn, giống như các loại vắc xin ứng cử viên khác, một phản ứng kháng thể mạnh mẽ đã được quan sát với sự tự giới hạn các tác dụng phụ tại chỗ và toàn thân nhẹ đến trung bình được quan sát thấy trên một phần ba số người nhận [9]. Vaccine GSK/ ứng cử viên Sanofi vắc xin đã được thử nghiệm giai đoạn I / II vào tháng 9, tuyển dụng 400 những người tham gia khỏe mạnh từ Hoa Kỳ và vẫn chưa báo cáo bất kỳ kết quả mặc dù có kế hoạch bắt đầu thử nghiệm Giai đoạn III vào tháng 12 năm 2020. Trước đó, dữ liệu an toàn và hiệu quả đã được công bố cho vắc xin bổ trợ protein ở người lớn tuổi hiện đang tối thiểu, mặc dù kết quả ban đầu từ các nghiên cứu đang diễn ra là dự kiến sắp xảy ra.

2.4. Virus sống giảm độc lực và bất hoạt vắc-xin

Các vắc xin truyền thống thường liên quan đến việc sống giảm độc lực hoặc sinh vật bất hoạt. Lợi thế chính của một vắc xin là sự tương đồng với nhiễm trùng tự nhiên có thể tạo ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ hơn và lâu dài hơn rất có thể. Không ai biết khả năng miễn dịch kéo dài bao lâu sau khi nhiễm bệnh với SARS-CoV-2, mặc dù rất ít trường hợp được xác nhận tái nhiễm kể từ khi bắt đầu đại dịch cho thấy một mức độ miễn nhiễm được trao tối thiểu là 1 năm và có thể lâu hơn nữa. Tuy nhiên, vắc xin sống có thể có rủi ro trong những người bị ức chế miễn dịch và hệ thống miễn dịch yếu, có khả năng bao gồm những người có nguy cơ cao nhất về COVID-19 chẳng hạn như những người già yếu. Do đó, có rất ít vắc xin sống giảm độc lực đang được phát triển. Một giải pháp thay thế an toàn hơn có thể phát triển các vi rút bất hoạt, mặc dù các gen này mang lại khả năng miễn dịch ít tác dụng lâu hơn [6,10]. Valneva đã phát triển một Virus SARS-CoV-2 đã sẵn sàng để thử nghiệm trong các thử nghiệm Giai đoạn I / II L. Soiza và cộng sự, trước khi bắt đầu Giai đoạn III vào đầu năm 2021. Trung Quốc cũng đã phát triển hai loại vắc-xin vi-rút bất hoạt cho thấy hứa hẹn đáp ứng kháng thể và các tác dụng ngoại ý thấp, với cả hai thấp hơn ở các nhóm tuổi lớn hơn nhưng chỉ đến tuổi 59. Không có dữ liệu chưa có sẵn từ các nghiên cứu giai đoạn III hoặc nghiên cứu giai đoạn I / II của họ ở những người trên 60 tuổi.

3. Khả năng sử dụng chung cho những người già suy yếu

Hiệu quả của vắc xin nói chung ở người lớn tuổi không tốt đã nghiên cứu [11]. Thông thường, các dấu hiệu thay thế của hiệu lực là hiệu giá kháng thể, các isotype kháng thể và khả năng hệ thống miễn dịch để vô hiệu hóa các mầm bệnh. Immunosenes là một thuật ngữ rộng được sử dụng để bao gồm sự suy giảm khả năng miễn dịch theo độ tuổi, bao gồm cả định lượng và định tính các khía cạnh của phản ứng hệ miễn dịch có khả năng ảnh hưởng đến về tính an toàn và hiệu quả quan sát được của vắc xin. Với tăng tuổi tác có sự giảm sút các tế bào T ngây thơ có sẵn để đáp ứng với một loại vắc xin. Tỷ lệ bình thường của CD4: CD8 tế bào trở nên cao hơn nhiều ở tuổi già, do một giảm trong tế bào T -CD8. Lão hóa cũng làm mất T sự đa dạng của thụ thể tế bào ở cả tế bào CD8 và CD4, và tổng thể giảm khả năng sống sót của tế bào T. Những thay đổi về chất bao gồm sự sản xuất ưa thích của các tế bào T hiệu ứng tồn tại trong thời gian ngắn hơn các tế bào tiền thân của bộ nhớ, dẫn đến phản ứng suy giảm tế bào T nang giúp tiêu diệt. Tế bào T ngây thơ cũng giống nhau hơn về mặt di truyền và kiểu hình đối với bộ nhớ trung tâm tế bào T hơn chúng trong một dân số trẻ hơn, ảnh hưởng đến độ dẻo [11]. Số tế bào lympho B vẫn nhất quán hơn với tuổi tác nhưng do sự biểu hiện giảm của các protein chọn lọc trong tuổi già, các kháng thể chức năng được sản xuất ít hơn [12]. Do đó, về mặt kỹ thuật, vắc-xin có thể sẽ ít hơn một chút hiệu quả hơn ở người lớn tuổi. Hơn

nữ, tầm quan trọng tương đối các khía cạnh tế bào của phản ứng miễn dịch trong COVID-19 là không rõ ràng, thậm chí còn nhiều hơn ở những người lớn tuổi, vì vậy mức độ kháng thể có thể không phải là người thay thế thích hợp cho khả năng miễn dịch [13]. Tác động của sự phát sinh miễn dịch về tính an toàn của vắc-xin thậm chí còn không chắc chắn hơn. Mặc dù nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi nghiêm trọng do kích hoạt quá mức hệ thống miễn dịch về mặt lý thuyết là thấp hơn, nhưng điều này có thể được bù đắp bởi khuynh hướng gia tăng đối với các sự kiện bất lợi nói chung, vì đây là dấu hiệu của sự suy yếu tuổi già.

4. Kết luận

Tóm lại, có khả năng là một chương trình vắc xin sẽ triển khai bắt đầu từ những người lớn tuổi với sức khỏe yếu mặc dù rất ít bằng chứng về hiệu quả hoặc an toàn trong nhóm này. Nhanh chóng sự phát triển và tàn phá bản chất của đại dịch được cho là biện minh cho cách tiếp cận này và các quan chức y tế sẽ muốn chuộc lỗi đối với những sai lầm đã mắc phải trong làn sóng đầu tiên, trong đó chính sách không tính phí cư dân tại nhà chăm sóc nhập viện với COVID-19 trong khi vẫn có khả năng lây nhiễm dẫn đến bùng phát và gây thiệt hại về tính mạng [14]. Loại trừ những người lớn tuổi, đặc biệt là những người suy yếu, khỏi các thử nghiệm lâm sàng về phương pháp trị liệu mà họ có thể được hưởng lợi nhiều nhất đã được công nhận trong nhiều thập kỷ [15]. Mặc dù tốc độ với loại vắc xin nào đã được phát triển, thử nghiệm và triển khai đã được ca ngợi rộng rãi một cách đúng đắn, thật đáng tiếc khi một số những thói quen cũ vẫn không thay đổi, tính an toàn và hiệu quả vắc-xin COVID-19 trong dân số nên lợi ích từ chúng chỉ có thể trở nên rõ ràng sau khi chúng đã được đưa ra. Không có nghiên cứu cảnh giác được nào được chính thức đề xuất hoặc công bố. Thông tin chính về an toàn và hiệu quả do đó có thể cần phải được hồi cứu thông qua các hệ thống giám sát thông thường của cơ quan quản lý và các nghiên cứu dịch tễ học, mặc dù không có thiết kế nào có thể thay thế để biết thông tin có thể có được trong nhiều hơn bao gồm các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Ngay cả những lợi ích của chủng ngừa cúm hàng năm cho người cao tuổi được không xác minh và tranh chấp [16], vì vậy điều tương tự có thể xảy ra với các chương trình tiêm chủng COVID-19. Một số có thể tranh luận rằng sự bao gồm của những người già suy yếu hoặc phức tạp bệnh đồng mắc sẽ làm chậm sự phát triển của một vắc xin, vì nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng và tạm dừng để tăng số lần thử nghiệm. Tuy nhiên, các thử nghiệm ở những quần thể này là áp dụng có thể và hợp lý các quy tắc tạm dừng và các tiêu chí an toàn có thể giảm thiểu rủi ro do chậm trễ không cần thiết và tốn kém. Tương tác tốt hơn giữa các nhóm làm việc trên các thử nghiệm vắc-xin và những người có kinh nghiệm về cần chạy thử nghiệm ở những người già suy yếu để giúp đỡ đạt được sự phù hợp chặt chẽ hơn giữa bản dùng thử và "thế giới thực" trong chính quần thể thực tiễn.

Bảng 1.

Hiệu quả và tính an toàn của vắc xin COVID-19 ở người lớn tuổi

Tên vaccine	Loại vaccine	Công ty/Tổ chức sản xuất	Giai đoạn chính III tiêu chí lựa chọn	Loại trừ chính giai đoạn III tiêu chuẩn	Bình luận

BNT162 b2	Vaccine mRNA. Vaccine bao gồm sợi RNA mã hoá protein gai bề mặt (Spike) của SARS-coV-2 đã được cải biến để tăng độ bền và khả năng sinh miễn dịch, được bọc trong hạt nano lipid. Hạt nano lipid chứa mRNA được thu nhận bởi tế bào của người và giải phóng sợi mRNA vào tế bào chất, các tế bào chủ này sẽ dịch mã sợi mRNA để sản xuất ra các protein gai của virus và đưa lên bề mặt tế bào. Các protein gai này kích thích hệ miễn dịch sản sinh kháng thể và phát triển các tế bào T đặc hiệu chống SARS-coV-2	Pfizer-BioNTech USA, Germany	Người lớn từ 18 tuổi trở lên có nguy cơ cao hơn COVID-19	Quan trọng khác y tế hoặc bệnh tâm thần	Giai đoạn III thử nghiệm kết quả ban đầu cho thấy > 90% hiệu quả
mRNA-1273	Vaccine mRNA gói trong hạt nano lipid, vì vậy nó có cơ chế hoạt động giống hết vaccine của Pfizer-BioNTech. Tuy nhiên mRNA-1273 yêu cầu điều kiện bảo quản ít nghiêm ngặt hơn (-20 °C, vì vậy có thể bảo quản trong tủ đông thông thường).	Moderna and the Vaccine Research Center at NIAID USA	Người lớn từ 18 tuổi trở lên, ổn định về mặt y tế	Úc chế miễn dịch	Giai đoạn III thử nghiệm kết quả ban đầu cho thấy Hiệu quả 95%
AZD1222 (ChAdOx1)	AstraZeneca là vaccine vector virus. Ở dạng vaccine này, gen mã hoá protein gai của SARS-coV-2 được đưa vào tế bào nhờ một loại virus vô hại. Tế bào	Oxford-AstraZeneca Jenner Institute, University of Oxford England	Người lớn từ 18 tuổi trở lên	Quan trọng khác y tế tình trạng	Thử nghiệm giai đoạn II ở những người lớn tuổi 70-84

	chủ sử dụng gen này sản xuất protein gai và đưa lên bề mặt tế bào để kích thích hệ miễn dịch. Virus được dùng làm vector (ở đây là chimpanzee adenovirus) được biến đổi để không thể sao chép và gây bệnh. Mặc dù không thể nhân lên, việc xâm nhập vào tế bào của hạt virus sẽ kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh (phản ứng viêm) giúp đáp ứng miễn dịch tốt hơn, do đó vaccine vector virus không cần tá dược, và thậm chí có thể tạo miễn dịch chỉ sau 1 liều				cho thấy kháng thể tốt phản ứng và độ bền phản ứng thấp sự kiện. Thử nghiệm giai đoạn III ở Anh và Brazil cho thấy hiệu quả 70%
Sputnik V vaccine (GamC OVID-Vac)	Sputnik V cũng là vaccine loại vector virus như AstraZeneca và J&J, nhưng điều đặc biệt là ở 2 liều tiêm, vector được sử dụng là 2 loại adenovirus khác nhau (Ad5 và Ad26) để tăng hiệu quả sinh miễn dịch	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology Russia	Người lớn từ 18 tuổi trở lên	Úc chế miễn dịch, ung thư, nhiễm trùng mãn tính	Giai đoạn III thử nghiệm sớm có kết quả vào ngày 20 trường hợp tích cực gợi ý 92% hiệu quả
JNJ-7843673 5 or Ad26.C OV2.S	Vaccine vector virus sử dụng hạt virus Ad26 (gây bệnh cảm lạnh thông thường) để chuyên chở gen mã hoá protein gai của SARS-CoV-2 vào trong tế bào, cơ chế hoạt động của vaccine Janssen giống như vaccine	Johnson & Johnson (Janssen Biotech, Inc.) USA	Người lớn từ 18 tuổi trở lên	Cấp tính hoặc mãn tính đáng kể tình trạng sức khỏe	Giai đoạn III đang diễn ra thử nghiệm — ban đầu kết quả dự kiến vào tháng 3

	AstraZeneca				năm 2021
NVX-CoV2373	NVX-CoV2373 chứa chất bổ trợ Matrix-M16 và vắc-xin hạt nano SARS-CoV-2 (rSARS-CoV-2) tái tổ hợp, được xây dựng từ chiều dài đầy đủ (tức là bao gồm miền xuyên màng), mũi nhọn SARS-CoV-2 kiểu hoang dã glycoprotein, làm trung gian gắn vi rút vào thụ thể enzym chuyển đổi angiotensin 2 (hACE2) ở người của tế bào chủ để xâm nhập tế bào và đóng vai trò là mục tiêu chính để phát triển các kháng thể và vắc xin	Novavax, Inc. USA	Người lớn từ 18-84 tuổi	Những người trên 85 tuổi đang dùng thuốc chống đông máu hoặc chống tiểu cầu Suy giảm miễn dịch Bệnh thần kinh mãn tính	Thử nghiệm giai đoạn II ở những người lớn tuổi 65-84 cho thấy kháng thể tốt phản ứng và độ bền phản ứng thấp sự kiện. Thử nghiệm giai đoạn III tại Vương quốc Anh đang diễn ra — kết quả ban đầu dự kiến Tháng 1 năm 2021
Corona Vac	Vaccine bất hoạt	Sinovac Biotech China	Người lớn từ 18–59 tuổi	Ưc chế miễn dịch kém bệnh mãn tính được kiểm soát	Nghiên cứu giai đoạn I / II ở người lớn tuổi chưa báo cáo
BBIBP-	Sinopharm là dạng	Công ty	Người		Không

CorV	vaccine bất hoạt. Các hạt virus phân lập từ một bệnh nhân ở Vũ Hán được nuôi cấy trong tế bào Vero- cell để sản xuất ra số lượng lớn. Các hạt virus được xử lý 2 lần bằng β -propiolactone để bất hoạt, tinh sạch và hấp phụ lên aluminium hydroxide. Sau khi được tiêm vào người, virus đã chết nên không thể gây bệnh nhưng sẽ kích thích hệ miễn dịch tạo ra kháng thể và tế bào T nhận biết đặc hiệu Sars-CoV-2	Sinopharm (Trung Quốc)	lớn từ 18–59 tuổi		đề cập

5. Thông điệp chính

Một số ứng cử viên vắc xin đã được phát triển dựa trên các mô hình phát triển **vắc xin mới và truyền thống**.

- Các thử nghiệm vắc xin COVID nói chung đã loại trừ những cư dân tại nhà chăm sóc và những người già suy yếu, mặc dù họ đã được xem xét lại là những người tiếp nhận sớm nhất trong bất kỳ chương trình tiêm chủng quốc gia nào.
- Hầu hết các thử nghiệm cho thấy các tác dụng ngoại ý ở mức độ nhẹ đến trung bình là phổ biến và tự giới hạn nhưng ít phổ biến hơn ở người lớn tuổi. Các tác dụng phụ nghiêm trọng rất hiếm khi xảy ra.
- Thử nghiệm pha II cho nhiều loại vắc xin cho thấy đáp ứng kháng thể tốt.
- Các phân tích giai đoạn III chưa được công bố cho thấy hiệu quả cao.
- Người cao tuổi là nhóm người có nguy cơ tử vong cao khi nhiễm Covid-19. Dữ liệu từ các thử nghiệm cho thấy các vắc xin hiện nay đều tương đối an toàn và có hiệu quả trên người cao tuổi. Tuy nhiên, nhiều dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng của vắc xin Pfizer-Biotech và Moderna cho thấy tính hiệu quả cao và tương đối an toàn hơn trên người cao tuổi.
- Vắc xin tốt nhất là vắc xin sớm nhất.

Tài liệu tham khảo

- Kontopantelis E, Mamas MA, Deanfifiled J, Asaria M, Doran T. Excess mortality in England and Wales during the fifirst wave of the COVID-19 pandemic. *J Epidemiol Commun Health* 2020 (In press). doi: 10.1136/jech-2020-214764.
- Bingham K. e UK Government’s vaccine taskforce: strategy for protecting the UK and the world. *Lancet* 2020 (In press). doi: 10.1016/S0140-6736(20)32175-9.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weismman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261–79.
- Anderson EJ, Roupahel NG, Widge AT et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *NEJM* 2020 (In press). doi: 10.1056/NEJMoa2028436.
- <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine> (26 November 2020, date last accessed).
- Small JC, Ertl HJC. Viruses – from pathogens to vaccine carriers. *Curr Opin Virol* 2011; 241–5.
- Sadoffff J, Le Gars M, Shukarev G et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *medRxiv* 2020 (Preprint published online Sept 25). doi: 10.1101/2020.09.23.20199604.
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002):a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020 (In press). doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
- Keech C, Albert G, Cho I et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *NEJM* 2020 (In press). doi: 10.1056/NEJMoa2026920.
- Le TT, Andreadakis Z, Kumar A et al. e COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Disc* 2020; 19: 305–6.
- Gustafson CE, Chulwoo K, Weyand C, Goronzy JJ. Influence of immune aging on vaccine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1309–21.
- Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB. e generation of memory B cells is maintained, but the antibody response is not, in the elderly after repeated inflfluenza immunizations. *Vaccine* 2016; 34: 2834–40.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* 2020; 396: 1595–606.
- Amnesty International. As if expendable: e UK Government’s failure to protect older people in care homes during the COVID-19 pandemic. www.amnesty.org/download/Documents/EUR4531522020ENGLISH.PDF (downloaded 26th Nov 2020)
- Van Marum RJ. Underrepresentation of the elderly in clinical trials, time for action. *BJCP* 2020 (In press). doi:10.1111/bcp.14539.
- Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren’t designed to tell us. *BMJ* 2020; 371: m4037.

Hoàn thiện pháp luật về hoạt động nghiên cứu sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine Covid-19 tại Việt Nam

Perfecting the law on production research, clinical trials and licensing of Covid-19 vaccine registration and use in Vietnam

Trần Linh Huân^{1*}, Nguyễn Phước Thịnh¹

¹ Trường Đại học Luật TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: linhhuantran@gmail.com

THÔNG TIN

TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

Duyệt đăng:

Từ khóa: Sản xuất, thử nghiệm lâm sàng, cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID-19, trường hợp cấp bách.

Keywords: Production, clinical trials, registration licenses, use of COVID-19 vaccines, emergencies.

Bài viết tập trung phân tích các quy định pháp luật về các hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID-19 tại Việt Nam trong trường hợp cấp bách, làm rõ thực trạng về việc thực hiện các quy định pháp luật cũng như đưa ra một số kiến nghị hoàn thiện về vấn đề này.

ABSTRACT

The article focuses on analyzing the legal provisions on research, production, clinical trials and licensing of COVID-19 vaccines in Vietnam in case of urgency, clarifying the situation of the implementation of legal regulations as well as making some complete recommendations on this issue.

1. Đặt vấn đề

Dịch bệnh COVID-19 đã và đang diễn biến phức tạp, gây ra những tác động tiêu cực đến nền kinh tế Việt Nam. Báo cáo tác động của dịch COVID -19 đến tình hình lao động, việc làm quý I/2021 của Tổng cục Thống kê cho thấy, cả nước có 9,1 triệu người lao động từ 15 tuổi trở lên bị ảnh hưởng tiêu cực bởi dịch bệnh COVID -19.¹ Theo kết quả khảo sát của VCCI, 48% doanh nghiệp được khảo sát đã phải cắt giảm số lao động do ảnh hưởng bởi dịch, có đến 60% doanh nghiệp phải thực hiện tạm thời cho lao động

¹ Bùi Văn Huyền, Đỗ Tất Cường, “Tác động của đại dịch COVID-19 đến kinh tế - xã hội của Việt Nam”, <https://tapchitaichinh.vn/su-kien-noi-bat/tac-dong-cua-dai-dich-covid19-den-kinh-te-xa-hoi-cua-viet-nam-336767.html>, truy cập ngày 14/9/2021.

ngiht việc không hưởng lương.² Kết quả khảo sát các tác động của dịch COVID-19 tới doanh nghiệp do VCCI thực hiện cho thấy 57,4% doanh nghiệp cho rằng, dịch bệnh COVID-19 đã làm cho thị trường trong nước bị thu hẹp; 54,5% doanh nghiệp cho rằng, dịch bệnh đã làm cho khả năng giao tiếp để tìm kiếm khách hàng giảm xuống; 30,9% doanh nghiệp cho rằng, họ bị thiếu vốn/dòng tiền trong kinh doanh; 24,3% doanh nghiệp bị tác động tiêu cực tới năng lực sản xuất do các biện pháp hạn chế hoạt động di chuyển của người lao động; 12,5% doanh nghiệp trả lời đại dịch COVID-19 đã làm cho họ thiếu hụt lực lượng lao động phù hợp.³ Trước những tác động tiêu cực trên, nhà nước ta đã triển khai nhiều biện pháp giúp ngăn chặn và đẩy lùi đại dịch, đưa nền kinh tế Việt Nam phục hồi và phát triển sau đại dịch. Một trong những chiến lược quan trọng được đề ra chính là thúc đẩy nhanh hơn các hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19. Tuy nhiên, tính đến nay, Việt Nam vẫn chưa cấp phép đăng ký, sử dụng cho bất kỳ vaccine COVID -19 nào sản xuất trong nước. Vì thế, việc hoàn thiện các quy định pháp luật về các hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 tại Việt Nam trong trường hợp cấp bách là cần thiết, có vai trò quan trọng trong chiến lược vaccine, góp phần đưa nước ta trở lại trạng thái bình thường mới.

2. Thực trạng hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 tại Việt Nam

Tình hình dịch bệnh COVID -19 vẫn đang diễn biến phức tạp, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến mọi mặt trong đời sống xã hội. Để đối phó với dịch bệnh, vaccine được xem là vũ khí hiệu quả nhất để đẩy lùi dịch bệnh, sớm đưa nước ta trở về trạng thái bình thường mới. Nhiều chiến dịch tiêm chủng đã được thực hiện trên khắp cả nước và đạt được một số kết quả khả quan. Theo số liệu từ Công Thông tin tiêm chủng COVID -19, tính đến ngày 20/9, số mũi đã tiêm toàn quốc là 34.628.832mũi.⁴

Để chiến dịch tiêm vaccine có thể thực hiện có hiệu quả trong thực tế thì vấn đề nguồn vaccine là một trong những yêu cầu được quan tâm hàng đầu. Tính đến nay, Bộ Y tế đã phê duyệt có điều kiện vaccine do nhu cầu cấp bách trong phòng chống dịch bệnh COVID -19 cho 8 loại vaccine, bao gồm: AstraZeneca, Pfizer, Moderna, Janssen, Vero Cell, Sputnik V, Hayat-Vax và Abdala.⁵ Những vaccine trên góp phần giúp kế hoạch tiêm ngừa của nước ta được thực hiện có hiệu quả. Tuy nhiên, TS. Phạm Quang Thái – Trưởng Văn phòng Tiêm chủng mở rộng miền Bắc – Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cho rằng *“Những nhà máy trên thế giới sẽ có sản lượng nhất định cho vaccine... Bất cứ một bệnh nào, muốn khống chế được, bao giờ cũng cần nguồn lực trong nước. Trong trường hợp có virus biến chủng thì nước ta đã có sẵn công nghệ để sản xuất ngay vaccine.*

² Bùi Văn Huyền, Đỗ Tất Cường, “Tác động của đại dịch COVID-19 đến kinh tế - xã hội của Việt Nam”, <https://tapchitaichinh.vn/su-kien-noi-bat/tac-dong-cua-dai-dich-covid19-den-kinh-te-xa-hoi-cua-viet-nam-336767.html>, truy cập ngày 14/9/2021.

³ Bùi Văn Huyền, Đỗ Tất Cường, “Tác động của đại dịch COVID-19 đến kinh tế - xã hội của Việt Nam”, <https://tapchitaichinh.vn/su-kien-noi-bat/tac-dong-cua-dai-dich-covid19-den-kinh-te-xa-hoi-cua-viet-nam-336767.html>, truy cập ngày 14/9/2021.

⁴ Công thông tin tiêm chủng COVID-19, “Số mũi đã tiêm toàn quốc 34.628.832mũi”, <https://tiemchungcovid19.gov.vn/portal>, truy cập ngày 20/09/2021.

⁵ Lan Anh, “Bộ Y tế phê duyệt có điều kiện vaccine Abdala do Cuba sản xuất, vaccine thứ 8 tại Việt Nam”, <https://tuoitre.vn/bo-y-te-phe-duyet-co-dieu-kien-vac-xin-abdala-do-cuba-san-xuat-vac-xin-thu-8-tai-viet-nam-20210918094307233.htm>, truy cập ngày 15/9/2021.

*Đó là lý do vì sao phải ưu tiên vaccine trong nước”.*⁶ Vì thế, các cơ quan nhà nước luôn có sự quan tâm và hỗ trợ đặc biệt đối với công tác nghiên cứu, sản xuất vaccine COVID-19 trong nước.

Việt Nam có truyền thống đáng tự hào trong nghiên cứu, sản xuất vaccine. Hiện nay Việt Nam đã tự sản xuất được vaccine phòng 16 loại bệnh (Viêm não Nhật Bản, Tả, Viêm gan B, Đại, Viêm gan A, Bại liệt, Sởi, phối hợp Sởi-Rubella, Tiêu chảy do vi rút Rota, Bạch hầu, Ho gà, Uốn ván, Lao, Thương hàn Vi, Cúm). Bên cạnh đó, Hệ thống quản lý chất lượng vaccine quốc gia (NRA) của Việt Nam cũng đã được Tổ chức Y tế Thế giới công nhận mở ra cơ hội lớn cho việc xuất khẩu vaccine trong nước.⁷ Với những thuận lợi, công tác nghiên cứu, sản xuất vaccine COVID-19 đã được các cơ quan thực hiện và thu được những kết quả đáng chú ý. Theo Bộ Y tế, hiện nay, cùng với việc nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng vaccine Nano Covax do Công ty cổ phần công nghệ sinh học dược Nanogen nghiên cứu, phát triển; vaccine COVIVAC của Viện Vaccine và sinh phẩm y tế (IVAC), Việt Nam còn nhận chuyển giao công nghệ sản xuất vaccine từ nước ngoài, gồm vaccine ARCT-154 của Mỹ do Vingroup thực hiện; vaccine của Công ty Shionogi (Nhật) do Công ty cổ phần Tiên bộ Quốc tế (AIC) và VABIOTECH triển khai; vaccine Sputnik V (Nga) do VABIOTECH và Công ty DS-Bio triển khai...⁸ Ngày 29/8/2021, Hội đồng tư vấn cấp phép thuốc và vaccine của Bộ Y tế sẽ họp xem xét 2 vaccine COVID-19, trong đó có vaccine trong nước là Nano Covax. Tuy nhiên, Hội đồng Tư vấn đề nghị doanh nghiệp tiếp tục bổ sung một số dữ liệu, chưa cấp phép khẩn cấp cho vaccine Nano Covax.⁹ Ngày 15/9/2021, Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học và Hội đồng tư vấn cấp phép thuốc và vaccine sẽ họp và tiếp tục đánh giá vắc-xin Nano Covax. Theo Bộ Y tế, ngày 18/9/2021, Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học quốc gia đã họp đánh giá kết quả giữa kỳ thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 ứng viên vắc-xin Nano Covax với kết quả nghiên cứu tính đến ngày 2-9, khẳng định vaccine Nano Covax đạt yêu cầu về tính an toàn và tính sinh miễn dịch, thống nhất về việc sử dụng các kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tính đến thời điểm đánh giá kết quả giữa kỳ giai đoạn 3, gửi cho Thường trực Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc xem xét.¹⁰

Những thông tin trên phần nào thể hiện công tác nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID-19 trong nước đã được các cơ quan thực hiện có hiệu quả. Những kết quả đạt được nhất định trong công tác nghiên cứu, sản xuất vaccine là tín hiệu đáng mừng trong chiến dịch vaccine ở nước ta.

⁶ VTC Now, “Vì sao có vaccine nhập khẩu, Việt Nam vẫn cần phải sản xuất vaccine Covid-19 riêng?”, <https://www.youtube.com/watch?v=qbaEm89Z9wo>, truy cập ngày 16/9/2021.

⁷ Dự thảo Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID-19, <http://datafile.chinhphu.vn/files/DuthaoVBPL/2021/04/3-DeanNCSXVXCOVID-19.pdf>, truy cập ngày 17/9/2021.

⁸ Ngọc An, “Quyết tâm cao nhất để có vaccine sản xuất trong nước vào tháng 9-2021”, <https://tuoitre.vn/quyet-tam-cao-nhat-de-co-vac-xin-san-xuat-trong-nuoc-vao-thang-9-2021-20210812155050118.htm>, truy cập ngày 17/9/2021.

⁹ Nhật Nam, “Chưa thông qua cấp phép khẩn cấp cho vaccine Nanocovax”, <http://baochinhphu.vn/Ung-ho-Quy-vaccine-phong-chong-COVID19/Chua-thong-qua-cap-phep-khan-cap-cho-vaccine-Nanocovax/444566.vgp>, truy cập ngày 18/9/2021.

¹⁰ D. Thu, “Thông báo chính thức của Hội đồng Đạo đức về vắc-xin Nano Covax”, <https://nld.com.vn/suc-khoe/thong-bao-chinh-thuc-cua-hoi-dong-dao-duc-ve-vac-xin-nano-covax-20210918092346629.htm>, truy cập ngày 19/9/2021.

3. Một số vấn đề pháp lý đặt ra trong các hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 tại Việt Nam trong trường hợp cấp bách

Như đã phân tích ở mục 1, hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 là vô cùng quan trọng. Vì lẽ đó, ban hành những hành lang pháp lý để kiểm soát hoạt động trên là rất cần thiết. Xuất phát từ đó, các cơ quan nhà nước đã quan tâm và ban hành nhiều văn bản quy phạm pháp luật để điều chỉnh vấn đề trên, cụ thể:

Thứ nhất, về quy định chung đối với hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine. Trước khi dịch bệnh COVID -19 bùng phát và diễn biến phức tạp, Chính phủ đã ban hành nhiều văn bản quy phạm pháp luật (QPPL) điều chỉnh vấn đề nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine nói chung. Một số văn bản QPPL quy định về vấn đề này có thể kể đến như Luật Dược 2016, Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược; Nghị định số 104/2016/NĐ-CP ngày 01 tháng 7 năm 2016 của Chính phủ quy định về hoạt động tiêm chủng; Thông tư số 29/2018/TT-BYT ngày 29 tháng 10 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thử thuốc trên lâm sàng; Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc (Thông tư số 32/2018/TT-BYT); Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc,... Những quy định pháp luật điều chỉnh về vấn đề nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine nói chung góp phần tạo nên khung pháp lý vững chắc giúp cho hoạt động trên diễn ra minh bạch, hiệu quả và Nhà nước có thể quản lý được.

Thứ hai, về quy định pháp luật đối với hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 tại Việt Nam trong trường hợp cấp bách. Ngày 21/8/2020, Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 3659/QĐ-BYT Hướng dẫn về nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, đăng ký lưu hành, sử dụng vaccine phòng COVID -19. Việc ban hành kịp thời quyết định trên đã giúp cho hoạt động nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, đăng ký lưu hành, sử dụng vaccine phòng COVID -19 diễn ra có hiệu quả hơn. Mặt khác, Bộ Y tế cũng đang dự thảo Quyết định của Thủ tướng Chính phủ phê duyệt Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID -19.¹¹ Ngày 06/8/2021, Chính phủ đã ban hành Nghị quyết số 86/NQ-CP về các giải pháp cấp bách phòng, chống dịch bệnh COVID-19 để thực hiện Nghị quyết số 30/2021/QH15 ngày 28 tháng 7 năm 2021 của Quốc hội khóa XV. Trong Nghị quyết này, Chính phủ đã xác định nhiệm vụ của Các Bộ: Y tế, Quốc phòng, Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam và các bộ, cơ quan liên quan là trong việc quản lý hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 là: “Đẩy nhanh tiến độ nghiên cứu, ứng dụng, chuyển giao công nghệ, tổ chức thử lâm sàng cùng với các cơ sở nghiên cứu, chuyển giao, sản xuất vaccine, cấp phép sử dụng có điều kiện, sản xuất vaccine, thuốc điều trị COVID-19 và trang thiết bị, vật tư y tế trong nước để đáp ứng yêu cầu phòng, chống dịch bệnh nhanh nhất, sớm nhất và với giá thấp

¹¹ Dự thảo Quyết định của Thủ tướng Chính phủ phê duyệt Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID-19,

http://www.chinhphu.vn/portal/page/portal/chinhphu/congdan/DuThaoVanBan?_piref135_27935_135_27927_27927.mode=reply&_piref135_27935_135_27927_27927.id=4183, truy cập ngày 18/9/2021.

nhất có thể; tạo mọi điều kiện thuận lợi cho nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, bảo đảm công bằng trong chuyển giao công nghệ, sản xuất vaccine và thuốc điều trị; tham khảo kinh nghiệm các nước và tham vấn chuyên môn với Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khi cần thiết”. Thực hiện những nhiệm vụ được đặt ra trong Nghị quyết số 86/NQ-CP, ngày 19/8/2021, Bộ Y tế đã ban hành Thông tư số 11/2021/TT-BYT hướng dẫn đăng ký lưu hành vaccine COVID -19 trong trường hợp cấp bách (Thông tư số 11/2021/TT-BYT). Thông tư này đã quy định cụ thể về những quy trình thủ tục được rút gọn rất nhiều so với điều kiện cấp phép bình thường. Tuy chỉ có hiệu lực đến hết 31/12/2021 nhưng Thông tư trên đã tạo ra nhiều cơ hội cho hoạt động đăng ký lưu hành vaccine COVID -19 trong nước.

Những quy định trên phần nào thể hiện sự quan tâm đúng lúc của các cơ quan nhà nước đối với hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 trong nước. Tuy nhiên, các quy định trên vẫn tồn tại một số hạn chế nhất định, cụ thể là:

Một là, việc Thông tư số 11/2021/TT-BYT không có điều khoản giải thích rõ ràng nội hàm của thuật ngữ “trường hợp cấp bách” gây khó khăn cho việc hiểu và áp dụng Thông tư số 11/2021/TT-BYT trong thực tế. Việc không quy định khái niệm của thuật ngữ “trường hợp cấp bách” dẫn đến việc cơ sở để xác định thế nào là trường hợp cấp bách đến mức phải rút gọn các thủ tục hành chính, điều kiện để cấp phép vaccine thời điểm, tình hình dịch bệnh COVID -19, mức độ khan hiếm nguồn vaccine đạt chuẩn cũng như ngoại suy về hiệu quả của vaccine xin cấp phép mang tính chủ quan, không thống nhất. Tùy thuộc vào thời điểm, tình hình dịch bệnh COVID-19, mức độ khan hiếm nguồn vaccine đạt chuẩn cũng như hiệu quả của vaccine cấp phép mà Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp quốc gia, Hội đồng Tư vấn cấp Giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc cùng Bộ Y tế sẽ phải đưa ra ý kiến, quyết định của mình.¹² Chính quy định không rõ ràng của luật sẽ dễ dẫn đến sự tùy tiện và cách hiểu tùy nghi phụ thuộc vào ý chí chủ quan của một bộ phận cá nhân, tổ chức có thẩm quyền trong khi vấn đề cho phép lưu hành vaccine COVID -19 cần phải rõ ràng, minh bạch và khách quan. Việc quy định lỏng lẻo như trên có thể dẫn đến nhiều hiện tượng tiêu cực, ảnh hưởng trực tiếp đến công cuộc chống lại dịch bệnh COVID -19 của nước ta hiện nay.

Bên cạnh đó, do Thông tư số 11/2021/TT-BYT không có điều khoản giải thích thuật ngữ “trường hợp cấp bách” khiến tác giả đặt ra vấn đề về việc liệu rằng thuật ngữ này có đồng nhất với thuật ngữ “tình trạng khẩn cấp”¹³ được quy định trong Hiến pháp 2013. Cấp bách được hiểu là cần được giải quyết gấp, giải quyết ngay, căng thẳng, gay go, đòi hỏi phải hành động gấp, không thể chậm trễ¹⁴ còn khẩn cấp được hiểu là cần được tiến hành, được giải quyết ngay, không chậm trễ; có tính chất nghiêm trọng, đòi hỏi phải có ngay những biện pháp tích cực để đối phó, không cho phép chậm trễ.¹⁵ Như vậy, nếu theo cách hiểu trên của Từ điển tiếng Việt, hai thuật ngữ trên có nhiều nét nghĩa tương đồng. Hiện nay nước ta vẫn chưa công bố tình trạng khẩn cấp. GS.TS Nguyễn Thanh

¹² Nghĩa Nhân, “Hoàn tất hành lang pháp lý cấp phép khẩn cấp vaccine COVID-19”, <https://plo.vn/phap-luat/hoan-tat-hanh-lang-phap-ly-cap-phep-khan-cap-vaccine-covid19-1009539.html>, truy cập ngày 19/9/2021.

¹³ Một số quy định trong Hiến pháp có nhắc đến thuật ngữ “tình trạng khẩn cấp” như khoản 13 Điều 70 “Quyết định vấn đề chiến tranh và hòa bình; quy định về **tình trạng khẩn cấp**, các biện pháp đặc biệt khác bảo đảm quốc phòng và an ninh quốc gia”; khoản 10 Điều 74 “Quyết định tổng động viên hoặc động viên cục bộ; ban bố, bãi bỏ **tình trạng khẩn cấp** trong cả nước hoặc ở từng địa phương”,...

¹⁴ Hoàng Phê (2003), *Từ điển tiếng Việt*, Nhà xuất bản Đà Nẵng – Trung tâm Từ điển học, tr. 124.

¹⁵ Hoàng Phê (2003), *Từ điển tiếng Việt*, Nhà xuất bản Đà Nẵng – Trung tâm Từ điển học, tr. 124.

Long, Phó Trưởng ban Tuyên giáo Trung ương đã giải thích “Việc công bố tình trạng y tế khẩn cấp phải dựa trên các tiêu chí như: Số lượng người mắc, số lượng bệnh nhân tử vong, mức độ lan tràn của dịch bệnh, đã áp dụng các biện pháp nhưng chưa ngăn chặn được dịch bệnh,...”.¹⁶ Như vậy, có thể thấy việc sử dụng thuật ngữ “tình trạng khẩn cấp” là không chính xác về mặt pháp lý. Vì thế, cơ quan lập pháp cần có những điều khoản giải thích để chỉ ra những khác biệt cụ thể giữa hai thuật ngữ “trường hợp cấp bách” và “tình trạng khẩn cấp” do hai thuật này có nhiều cách hiểu giống nhau, dễ dẫn đến làm tương Thông tư số 11/2021/TT-BYT sử dụng thuật ngữ chưa có tính thống nhất với Hiến pháp.

Hai là, các quy định pháp luật về hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 vẫn còn khá tản mạn, rải rác ở nhiều văn bản khác nhau. Như đã liệt kê ở trên, các văn bản quy định về hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine nói chung cũng như các văn bản quy định cụ thể về hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 trong trường hợp cấp bách khá nhiều. Việc có khá nhiều văn bản quy định dẫn đến khó khăn trong việc nghiên cứu, tiếp cận. Không thể phủ nhận rằng các văn bản này đã ban hành rất kịp thời và đúng lúc, góp phần tạo nên hành lang pháp lý vững chắc để điều chỉnh các hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine. Tuy nhiên, theo quan điểm của tác giả, việc các văn bản được quy định khá tản mạn có thể khiến cho việc tiếp cận các quy định có phần khó khăn.

Ba là, việc phê duyệt một số văn bản vẫn còn khá lâu. Bộ Y tế đã có Dự thảo Quyết định của Thủ tướng Chính phủ phê duyệt Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID -19 đã có vào ngày 31/3/2021. Tuy nhiên, đến nay, dự thảo này vẫn chưa được thông qua. Việc thông qua Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID -19 là một vấn đề quan trọng và cần thời gian để các cơ quan, ban hành xem xét. Tuy nhiên, việc ban hành chậm trễ phần nào gây ra khó khăn cho hoạt động nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID -19 cũng như khiến công tác chống dịch, chiến dịch vaccine giảm đi phần nào hiệu quả.

4. Một số đề xuất hoàn thiện quy định pháp luật về các hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 tại Việt Nam trong trường hợp cấp bách

Bên cạnh việc thực hiện nguyên tắc 5K, nghiêm chỉnh thực hiện giãn cách xã hội thì việc tiêm ngừa vaccine cũng là một vấn đề quan trọng hàng đầu. Các cơ quan nhà nước luôn dành sự quan tâm đặc biệt đối với vấn đề sản xuất vaccine trong nước để chiến dịch vaccine có thể được thực thi có hiệu quả, đưa nước ta trở lại trạng thái bình thường mới. Các cơ quan lập pháp đã ban hành nhiều văn bản để điều chỉnh hoạt động trên. Tuy nhiên, các văn bản vẫn còn một số hạn chế nhất định khiến cho quá trình áp dụng pháp luật gặp khó khăn. Vì thế, để hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 tại Việt Nam trong trường hợp cấp bách diễn ra có hiệu quả thì cần phải hoàn thiện quy định pháp luật cũng như nâng cao hiệu quả áp dụng pháp luật. Cụ thể, về mặt quy định pháp luật cần phải:

Một là, bổ sung điều khoản giải thích thuật ngữ “trường hợp cấp bách”. Các cơ quan lập pháp cần nghiên cứu để đưa ra định nghĩa cụ thể cũng như các căn cứ để xác

¹⁶ Trần Mạnh, “Vi sao Việt Nam chưa công bố tình trạng khẩn cấp?”, <http://baochinhphu.vn/Tin-noi-bat/Vi-sao-Viet-Nam-chua-cong-bo-tinh-trang-khan-cap/386279.vgp>, truy cập ngày 20/9/2021.

định thể nào là trường hợp cấp bách để đảm bảo tính minh bạch, khách quan trong hoạt động áp dụng pháp luật. Nếu các nhà lập pháp giải thích thuật ngữ “trường hợp cấp bách” theo hướng có sự tương đồng với thuật ngữ “tình trạng khẩn cấp” thì nhà lập pháp cần làm rõ tại sao có sự quy định khác nhau về mặt thuật ngữ giữa hai văn bản. Nếu các nhà lập pháp giải thích thuật ngữ “trường hợp cấp bách” theo hướng không có sự tương đồng với thuật ngữ “tình trạng khẩn cấp” thì nhà lập pháp cần chỉ ra những điểm khác biệt giữa hai thuật ngữ này để tránh gây nhầm lẫn. Cách diễn đạt một QPPL phải đảm bảo độ chính xác cao nhất về thuật ngữ, cần lựa chọn từ đúng nghĩa, biểu hiện chính xác nội dung cần thể hiện.¹⁷ Do đó, để đảm bảo tính chính xác trong một văn bản QPPL, nhà lập pháp cần quy định rõ định nghĩa cũng như cơ sở để xác định “trường hợp cấp bách”.

Hai là, cần đẩy nhanh công tác xem xét và phê duyệt Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID -19. Tình hình dịch bệnh COVID -19 vẫn đang diễn biến vô cùng phức tạp, chiến dịch tiêm vaccine đang được triển khai trong cả nước và hoạt động nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID -19 vẫn đang cần có một Đề án để diễn ra thật sự có tổ chức và hiệu quả. Các cơ quan có thẩm quyền cần tham vấn các cơ quan có liên quan để trong thời gian sớm nhất có thể thông qua Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID -19. Đây sẽ là một cơ sở pháp lý quan trọng hoạt động nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID -19 tại Việt Nam diễn ra có định hướng và hiệu quả hơn.

Bên cạnh việc hoàn thiện các quy định pháp luật thì công tác nâng cao hiệu quả áp dụng pháp luật trong hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 tại Việt Nam trong trường hợp cấp bách cũng cần được chú trọng thông qua các biện pháp sau:

Một là, đẩy nhanh công tác nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng cũng như xem xét cẩn thận các điều kiện để cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19. Đồng thời, cần chú trọng chế độ đãi ngộ đối với những người có đóng góp trong hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng vaccine COVID -19. Mặt khác, các cơ quan cũng cần tham khảo ý kiến của các chuyên gia đầu ngành để đưa ra những quyết định thật hợp lý. Bên cạnh đó cũng cần tập trung và đảm bảo nguồn tài chính để các hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng vaccine COVID -19 có thể diễn ra hiệu quả và nhanh chóng.

Hai là, đẩy mạnh công tác tuyên truyền cho người dân, tránh tâm lý lựa chọn vaccine của người dân. Việc nước ta có thể đăng ký lưu hành vaccine COVID -19 sản xuất trong nước là một điều hoàn toàn khả thi. Báo cáo của Bộ Y tế cho biết, dự kiến đến cuối năm 2021 sẽ có kết quả phục vụ đăng ký lưu hành vaccine trong nước, ít nhất có 1 vaccine được cấp phép lưu hành.¹⁸ Thế nhưng, tình trạng người dân lựa chọn vaccine vẫn đang diễn ra và có nhiều người hoài nghi về hiệu quả của vaccine được sản xuất trong nước. Việc kén chọn vaccine có thể khiến cho dịch bệnh có nguy cơ bùng phát mạnh mẽ, đe dọa sức khỏe của chính người dân, cộng đồng, thậm chí là một quốc gia.¹⁹ Trung tâm Kiểm soát bệnh tật TP HCM khuyến cáo người dân, vaccine tốt nhất là vaccine được tiêm

¹⁷ Trường Đại học Luật TP. Hồ Chí Minh (2017), *Giáo trình Kỹ thuật soạn thảo văn bản*, Nhà xuất bản Hồng Đức – Hội Luật gia Việt Nam, tr. 162.

¹⁸ TN, “Ít nhất 1 loại vaccine trong nước sẽ được cấp phép lưu hành vào cuối năm”, <https://plo.vn/xa-hoi/it-nhat-1-loai-vaccine-trong-nuoc-se-duoc-cap-phep-luu-hanh-vao-cuoi-nam-1015433.html>, truy cập ngày 20/9/2021.

¹⁹ An Bình, “Kén chọn vaccine: Hậu quả khôn lường”, <https://baochinhphu.vn/Quocte/Ken-chon-vaccine-Hau-qua-khon-luong/446574.vgp>, truy cập ngày 20/9/2021.

sớm nhất.²⁰ Do đó, để hạn chế tình trạng trên, các cơ quan ở trung ương cũng như địa phương cần đẩy mạnh công tác tuyên truyền, giáo dục ý thức cho người dân. Trong tình hình dịch bệnh hiện nay thì việc tuyên truyền có thể áp dụng qua các hình thức trực tuyến trên các ứng dụng hay tuyên truyền qua truyền hình, radio,...

Như vậy, để hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 tại Việt Nam trong trường hợp cấp bách diễn ra thật hiệu quả thì cần phải hoàn thiện về quy định pháp luật lần nâng cao hiệu quả áp dụng pháp luật.

5. Kết luận

Tại Việt Nam, dịch bệnh COVID -19 đang diễn biến phức tạp và khó lường. Một trong những biện pháp hiệu quả nhất để chống lại với dịch bệnh chính là tiêm ngừa vaccine. Để chiến dịch vaccine thật sự có hiệu quả thì việc nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 được sản xuất trong nước là một yêu cầu cấp bách được đặt ra. Hoạt động trên đã được Nhà nước quan tâm và quy định cụ thể trong các văn bản quy phạm pháp luật. Tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế nhất định khiến cho hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine COVID -19 gặp khó khăn, ảnh hưởng đến công tác phòng chống dịch mà Nhà nước đã đề ra. Vì thế, việc hoàn thiện các quy định pháp luật cũng như nâng cao hiệu quả áp dụng pháp luật là vô cùng cần thiết, góp phần giúp đất nước ta sớm quay về trạng thái bình thường mới.

Tài liệu tham khảo

- Ngọc An, “Quyết tâm cao nhất để có vaccine sản xuất trong nước vào tháng 9-2021”, <https://tuoitre.vn/quyet-tam-cao-nhat-de-co-vac-xin-san-xuat-trong-nuoc-vao-thang-9-2021-20210812155050118.htm>, truy cập ngày 17/9/2021.
- Lan Anh, “Bộ Y tế phê duyệt có điều kiện vaccine Abdala do Cuba sản xuất, vaccine thứ 8 tại Việt Nam”, <https://tuoitre.vn/bo-y-te-phe-duyet-co-dieu-kien-vac-xin-abdala-do-cuba-san-xuat-vac-xin-thu-8-tai-viet-nam-20210918094307233.htm>, truy cập ngày 15/9/2021.
- An Bình, “Kén chọn vaccine: Hậu quả khôn lường”, <https://baochinhphu.vn/Quocte/Ken-chon-vaccine-Hau-qua-khon-luong/446574.vgp>, truy cập ngày 20/9/2021.
- Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế, “Vaccine tốt nhất là vaccine đã được cấp phép lưu hành và đến sớm nhất”, https://moh.gov.vn/thong-tin-chi-dao-dieu-hanh/-/asset_publisher/DOHhlnDN87WZ/content/vaccine-tot-nhat-la-vaccine-a-uoc-cap-phep-luu-hanh-va-en-som-nhat, truy cập ngày 20/9/2021.
- Bùi Văn Huyền, Đỗ Tất Cường, “Tác động của đại dịch COVID-19 đến kinh tế - xã hội của Việt Nam”, <https://tapchitaichinh.vn/su-kien-noi-bat/tac-dong-cua-dai-dich-covid19-den-kinh-te-xa-hoi-cua-viet-nam-336767.html>, truy cập ngày 14/9/2021.
- Dự thảo Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID-19, <http://datafile.chinhphu.vn/files/DuthaoVBPL/2021/04/3-DeanNCSXVXCOVID-19.pdf>, truy cập ngày 17/9/2021.
- Dự thảo Quyết định của Thủ tướng Chính phủ phê duyệt Đề án nghiên cứu, phát triển vaccine phòng COVID-19, http://www.chinhphu.vn/portal/page/portal/chinhphu/congdan/DuThaoVanBan?_piref135_27935_135_27927_27927.mode=reply&_piref135_27935_135_27927_27927.id=4183, truy cập ngày 18/9/2021.

²⁰ Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế, “Vaccine tốt nhất là vaccine đã được cấp phép lưu hành và đến sớm nhất”, https://moh.gov.vn/thong-tin-chi-dao-dieu-hanh/-/asset_publisher/DOHhlnDN87WZ/content/vaccine-tot-nhat-la-vaccine-a-uoc-cap-phep-luu-hanh-va-en-som-nhat, truy cập ngày 20/9/2021.

Hội thảo Khoa học Trẻ “Vaccine COVID-19: Nghiên cứu và Ứng dụng”

- Trần Mạnh, “Vì sao Việt Nam chưa công bố tình trạng khẩn cấp?”, <http://baochinhphu.vn/Tin-noi-bat/Vi-sao-Viet-Nam-chua-cong-bo-tinh-trang-khan-cap/386279.vgp>, truy cập ngày 20/9/2021.
- VTC Now, “Vì sao có vaccine nhập khẩu, Việt Nam vẫn cần phải sản xuất vaccine COVID -19 riêng?”, <https://www.youtube.com/watch?v=qbaEm89Z9wo>, truy cập ngày 16/9/2021.
- Nhật Nam, “Chưa thông qua cấp phép khẩn cấp cho vaccine Nanocovax“, <http://baochinhphu.vn/Ung-ho-Quy-vaccine-phong-chong-COVID19/Chua-thong-qua-cap-phep-khan-cap-cho-vaccine-Nanocovax/444566.vgp>, truy cập ngày 18/9/2021.
- Nghĩa Nhân, “Hoàn tất hành lang pháp lý cấp phép khẩn cấp vaccine COVID-19”, <https://plo.vn/phap-luat/hoan-tat-hanh-lang-phap-ly-cap-phep-khan-cap-vaccine-covid19-1009539.html>, truy cập ngày 19/9/2021.
- TN, “Ít nhất 1 loại vaccine trong nước sẽ được cấp phép lưu hành vào cuối năm”, <https://plo.vn/xa-hoi/it-nhat-1-loai-vaccine-trong-nuoc-se-duoc-cap-phep-luu-hanh-vao-cuoi-nam-1015433.html>, truy cập ngày 20/9/2021.
- Hoàng Phê (2003), Từ điển tiếng Việt, Nhà xuất bản Đà Nẵng – Trung tâm Từ điển học.
- D. Thu, “Thông báo chính thức của Hội đồng Đạo đức về vắc-xin Nano Covax”, <https://nld.com.vn/suc-khoe/thong-bao-chinh-thuc-cua-hoi-dong-dao-duc-ve-vac-xin-nano-covax-20210918092346629.htm>, truy cập ngày 19/9/2021.
- Trường Đại học Luật TP. Hồ Chí Minh (2017), Giáo trình Kỹ thuật soạn thảo văn bản, Nhà xuất bản Hồng Đức – Hội Luật gia Việt Nam.

Impact of COVID-19 vaccination on mortality rate - lessons from the world

Do Binh Minh^{1*}, Nguyen Du Thien¹, Le Nguyen Thien Han¹, Le Thi Ngoc Tam¹,
Nguyen Quang Duc², Nguyen Thi Bao Anh¹, Nguyen Minh Hien¹

¹School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

²Ho Chi Minh City University of Technology, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

*Corresponding author: dbminh.d2017@medvnu.edu.vn

ARTICLE INFO

ABSTRACT

DOI:

Keywords: correlation analysis, COVID-19, mortality rate, reopening policy, vaccination

The acute respiratory disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 has been a pandemic, causing severe consequences on mental and physical health and all aspects of society. Countries around the world have been issuing and updating policies and recommendations to minimize the potential of the infection. To evaluate the correlation between countries' policies and epidemiological factors, the study used primary and secondary data from five countries including, the United States, the United Kingdom, Israel, India, and Singapore. Based on correlation analysis and visualization using heatmap graphs, the research showed a relationship between vaccination and epidemiological factors affecting new infections and mortality, then related to the vaccination program and the proposal for the post-lockdown process, opening the economy in Vietnam.

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was discovered at the end of 2019, and within two years, this virus has spread around the world, causing severe acute respiratory syndrome. These severely influence the health, mental health of citizens, and all aspects of society. As of mid-September 2021, the coronavirus disease of 2019 (COVID-19) pandemic has committed 219 million cases and 4.5 million deaths (Data, 2021). The emergence of SARS-CoV-2 variants is a major threat to human health in most nations. Currently, there are four variants of concern classified by the World Health Organization (WHO), consisting of Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), and Delta (B.1.617), which were first detected in the United Kingdom (UK), South Africa, Brazil, and India (Kingdom, 2021d), respectively. In December 2020, the Delta variant (B.1.617.2) was identified and quickly spread globally, including Vietnam, and became the main variant causing the outbreaks in recent times (Initiative, 2021; Prevention, 2021). People infected with the Delta variant had a viral load in the nasal cavity 1,000 times higher than those infected with other variants and a high degree of transmission of this new variant (Li et al., 2021).

Countries and regions around the world have been issuing and updating policies and recommendations to minimize the potential of the infection. One of the efficacy and comprehensive solutions is wearing masks in public areas, which reduces the transmission of SARS-CoV-2 and contributes to controlling the source of infection and preventing exposure (Leung et al., 2020; Liang et al., 2020). In addition, the citizens are encouraged to wash their hands regularly using hand sanitizer containing at least 60% alcohol and to keep personal respiratory hygiene (Hirose et al., 2020; Rahimi & Talebi Bezmin Abadi, 2020). In areas with community transmission, the governments apply social and physical distance to prevent close contact with people infected with the virus, which is the high possibility of being exposed to SARS-CoV-2 (Rubin et al., 2020; Wang et al., 2020). Other contagion reduction strategies consist of closing schools, places, and non-essential businesses, banning crowd gathering, travel restrictions with immigration monitoring, identifying and isolating confirmed cases, contact tracing and isolation. In addition to the physical methods that have been applied since the first outbreak, vaccines are considered the most viable strategy to prevent the pandemic. Pfizer/BioNTech and AstraZeneca have been shown to reduce the likelihood of family transmission from people diagnosed with COVID-19 by 40-50% (Harris et al., 2021).

Studies show that many factors can act separately or concurrently for severe illness or complications in COVID-19 patients. According to Nguyen et al., the statistical results among 161,206 males and 146,804 females infected with SARS-CoV-2 show that men have a higher in-hospital mortality rate than women. (13.8% vs 10.2%, $p < 0.001$) (Nguyen et al., 2021). The study by Yanez et al. on data from 16 countries also demonstrated that patients over 65 who died from COVID-19 accounted for 86.2% of all deaths and had a mortality rate 7.7 times higher than the group of people 55-64 years old (Yanez, Weiss, Romand, & Treggiari, 2020). Comorbidities namely cardiovascular disease, hypertension, diabetes, obesity, respiratory disease and cancer contribute to the poor outcome of the patients (Dessie & Zewotir, 2021). Moreover, low socio-economic status, large households, lack of health care services, and inability to work from home have been shown to increase exposure risk (Mena et al., 2021).

In addition to the above factors, vaccination is considered to significantly influence the COVID-19 mortality rate. In the UK, an estimated 10,400 deaths were avoided by the COVID-19 vaccination program by the end of March 2021 (Kingdom, 2021b). At the same time, vaccination against COVID-19 also markedly reduced adverse outcomes, with non-ICU (intensive care unit), ICU hospitalization and mortality decreasing by 63.5%, 65.6% and 69.3%, respectively (Moghadas et al., 2021). These provide evidence that the COVID-19 vaccination program has had a great impact on severe COVID-19 cases (Pritchard et al., 2021). Vaccines to prevent COVID-19 infection are seen as the most promising approach to pandemic control amid the Delta variant wave.

COVID-19 pandemic has both directly and indirectly impacted community health, economic, political and social aspects (Shang, Li, & Zhang, 2021). The world has to face a severe economic decline, causing damage to many countries (Sułkowski, 2020). The global economy is separated into two phases: before and after the WHO's announcement about the pandemic (Zhang, Hu, & Ji, 2020).

Our study was conducted to overview vaccination campaigns of some nations, to assess the relationship between vaccination campaigns and the effectiveness of disease

reduction through factors and mortality rate in COVID-19 patients. From there, relate the post-lockdown process, open the economy and propose a strategy for the vaccination program during the forth wave of the pandemic in Vietnam.

Method

Materials

Our team accessed and categorized primary and secondary data from Our World In Data database, including epidemiology statistics of new cases, new deaths each day, and vaccination progress in five countries, namely the United States (US), the UK, Israel, India, and Singapore. We also collected the number of COVID-19 patients in hospitals and ICU of the US, the UK, and Israel. The study used significant evidence and research to provide context on socio-economic development in these countries and Vietnam.

Statistical analysis

The study performed statistical data based on the vaccination rate of at least one dose, two doses from December 2020 to September 2021, the number of new cases and deaths in five countries between January 2020 and September 2021. Our team performed descriptive statistics using line graphs to visualize metrics and heatmaps to analyze correlations between factors above using Python 3.7 software. We used Pearson's correlation coefficient value to define the direction and strength of correlation.

Limitation of the research

Some significant limitations in our study should be considered. First, the data published on Our World in Data can fluctuate by days and moderate from the actual number. In addition, data of some countries was not available or unable to access. Thus, our correlation analysis can only conduct on the US, the UK, and Israel because they provide sufficient data. Second, each country might face different pandemic waves in each stage. Evaluation of vaccination programs on COVID-19 mortality over the same period creates inconsistency in data. Moreover, there are fundamental differences between countries in economic potential, health systems, disease control policies, and people's consensus on vaccination that also make a notable difference. Finally, correlation analysis could not prove the cause-and-effect relationship between four variables, including the vaccination rate of at least one dose, two doses, the number of daily new cases and deaths.

Overview of a vaccine campaign

While COVID-19 has become a worldwide public health emergency, vaccines against acute respiratory infectious disease have rapidly developed, with 112 candidates undergoing clinical trials and 183 candidates in the preclinical trials stage. To date, many pharmaceutical entrepreneurs have succeeded in vaccine production, of which seven vaccines have been authorized for emergency use by WHO, and 13 vaccines are under review (BIO, 2021). Several vaccines have been allowed in use since late 2020 seems to be a turning point in the global response to the pandemic. This effort to public health will soon be addressed through national immunization campaigns.

The United States

The US is a focal point in researching and manufacturing COVID-19 vaccines, with more than 10 billion dollars investment in the Warp Speed campaign to ensure rapid

deployment of vaccination (Ho, 2021). On December 11, 2020, the Pfizer/BioNTech vaccine was authorized for emergency use by the Food and Drug Administration (FDA), and the US becoming the first country to implement a worldwide vaccination policy. To ensure equitable distribution of the COVID-19 vaccine, the federal government has developed programs to help high-risk communities directly and rapidly. This measure might support vaccine coverage goals and distribute vaccines equally in every community across the United States (Services, 2020). States receive vaccine allocations based on their total adult population. Each state plans to get those vaccines through county clinical offices, hospital systems, pharmacies, mass vaccination points, and mobile clinics. Vaccination rates peaked in early April at more than 3 million COVID-19 shots per day (Dyer, 2021).

The United Kingdom.

During the pandemic, the UK Government has set a goal to manage local outbreaks across the UK, and this is the priority to ease the restriction (Kingdom, 2021c). The UK has made significant progress in 2021 with the National Health Service vaccine strategy, giving the UK a great position on the vaccination track. More people got vaccinated in the UK than in any other country in Europe, and doses per capita are higher than in any other Group of seven nation (G7) (Data, 2021). On account of the successful vaccination program, the Government and the Devolved Administrations are able to ease lockdown restrictions (Kingdom, 2021c).

Vaccines are significantly reducing the association of infections with severe illness and death (Kingdom, 2021a). As the initial roadmap set out in the COVID-19 Response – Spring 2021, with a sufficiently high proportion of the population vaccinated, the UK can learn to adapt to COVID-19 without severe economic and social restrictions (Kingdom, 2021c).

Israel

Israel is one of the countries known for its rapid and effective universal vaccination campaign. After Pfizer/BioNTech's COVID-19 vaccine was authorized for emergency use by the FDA, Israel achieved an agreement with Pfizer/BioNTech and launched its vaccination campaign at the same time as leading countries in vaccine production such as the US or the UK.

From the start, Israel's vaccination strategy was clear and specific. People in high-risk groups for COVID-19, including those over 60 years old, healthcare workers, and people with severe underlying medical conditions, are prioritized for vaccination. After that, the vaccination campaign was expanded to people 55 and older, 40 and older, 16-18 years old, and 35 and older (Israel, 2021c, 2021d). At the beginning of February 2021, the Israel Ministry of Health (MOH) allowed all individuals from 16 years and older to be eligible for the COVID-19 vaccine.

By the end of February 2021, approximately 50% of the population had received the first dose and more than 36% of those got fully vaccinated. Israel is also the first country to deploy the third dose for those over 60 years old and then extended to allow people over 12 years old to receive a boost dose (Bar-On et al., 2021; Israel, 2021a). As of mid-September 2021, 1-dose, 2-dose, and 3-dose vaccination coverage of Israel correspond to 65.11%, 59.82%, and 31.9% of the population, respectively.

India

As of September 14, 2021, India has injected 752,714,069 doses, of which 571,662,310 people received at least one dose and 181,051,759 people received at least two doses, equivalent to 28% and 13% of the population (Thiagarajan, 2021). According to the National Expert Group on the Administration of COVID-19 Vaccines (NEGVAC), priority groups at the early stages of the vaccination campaign include health care workers and people over 50 years old or people under 50 years old with comorbidities. In the first phase of the vaccination program (from January 16, 2021 to April 30, 2021), states and union territories conducted free vaccinations for local priority groups and provided private health system support to accelerate the vaccination rate (India, 2021). However, ensuring vaccination for a country with a developing economy and the second-largest population in the world is not easy and faces many difficulties.

Singapore

Singapore is a country that has transformed from a "zero transmission" to a "recovering from COVID" strategy in the cautious reopening of the country. The Singapore government outlines a road map for the economy, assuming COVID-19 will persist for many years, and identifying reopening will tie to vaccinations.

Singapore's immunization strategy was outlined through phases. As of mid-September 2021, 79.6% of Singapore's population had completed two doses, and 81.6% of the population had received at least one dose (Singapore, 2021c). The Singapore MOH has implemented a booster vaccination program for people with immunodeficiency diseases and people aged 60 years and over (Singapore, 2021b). Singapore's COVID-19 vaccination campaign aims to protect citizens and protect businesses, workers, and economic activities. All Singaporeans and permanent residents in Singapore are vaccinated free of charge (Singapore, 2021a).

Result and discussion

In December 2020, the US, the UK, and Israel experienced the COVID-19 wave of the pandemic, with the number of cases recorded at the beginning of January 2021 peaked at 250,000, 60,000, and 8,500 cases per day, respectively (see Figures 1 and 2). Additionally, these countries witnessed a dramatic climb in hospital and ICU patients, and the confirmed deaths significantly rose compared to previous pandemic waves. By the end of January 2021, the number of deaths peaked with more than 3000 cases per day in the US and nearly 1300 cases per day in the UK, while the confirmed cases are lower in the three remaining countries. The UK had gone through the third lockdown, while the US and Israel implemented border controls on passengers from countries where the alpha strain was dominated. The results showed that the border restriction policy and lockdown effectively reduced the number of new infections and deaths for the alpha variant. Since the start of the global vaccination campaign in December 2020, the US, the UK, and Israel have led in vaccine coverage which was a prerequisite for the UK, and Israel started to lift restrictions and offer a route back to normal life (Israel, 2021b; Kingdom, 2021c).

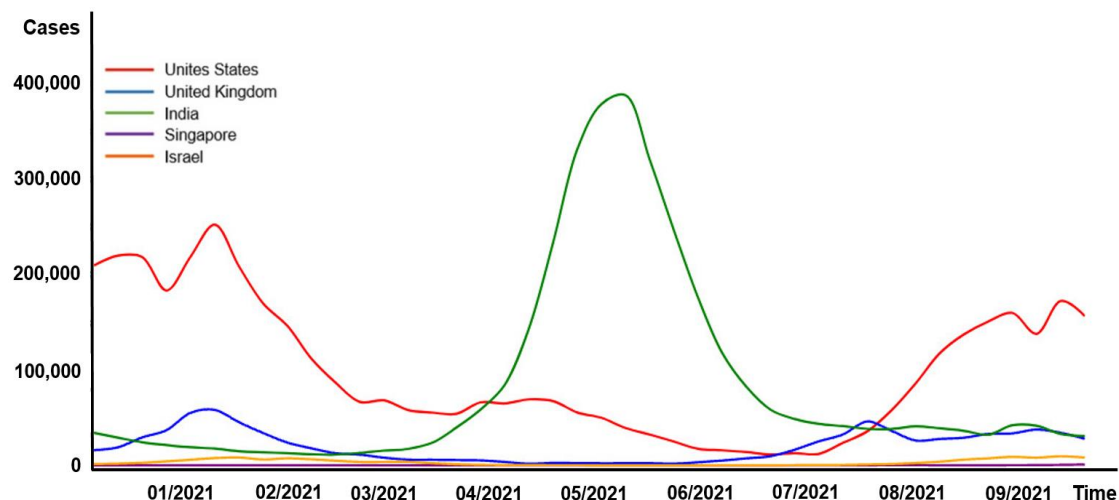


Figure 2: The rolling 7-day average of daily new cases from December 2020 to September 2021 in the United States, the United Kingdom, Israel, India, and Singapore.

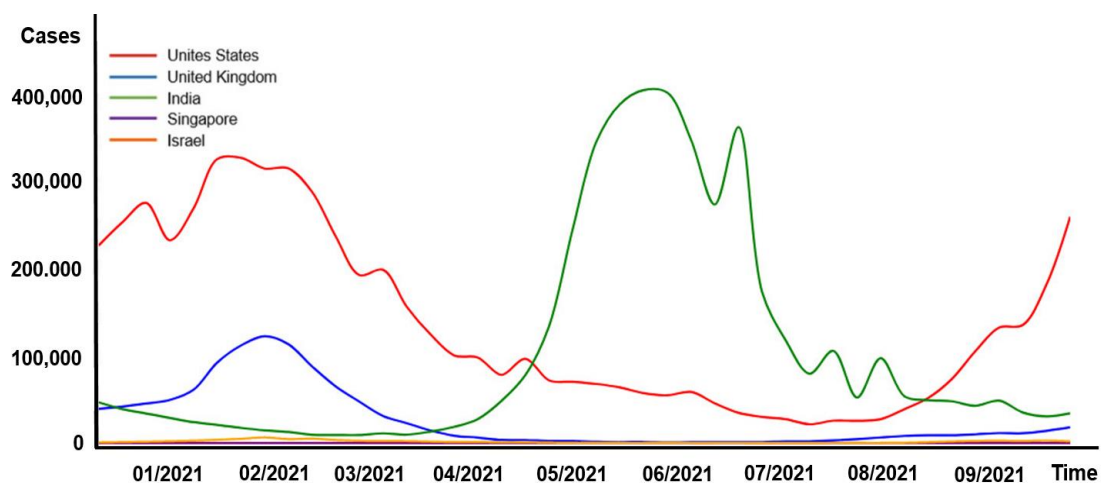


Figure 3: The rolling 7-day average of daily new deaths from December 2020 to September 2021 in the United States, the United Kingdom, Israel, India, and Singapore.

In December 2020, on account of the Indian government's policy and actions since the beginning of the pandemic, the circumstance was under control, and the number of new cases decreased significantly (Lancet, 2021). In February 2021, India only recorded 8,000 new cases a day (equivalent to 8 cases per 1 million people, see Figure 1). On January 14, 2021, the Indian government promoted vaccination by implementing a national COVID vaccination program (Ministry of Health and Family Welfare, 2020). With the achievement after the first outbreak, Prime Minister Narendra Modi announced that India ended the pandemic and gained herd immunity, leading to vaccination as well as epidemic prevention measures to be neglected (Lancet, 2021). During the reopening period from April to May 2021, only 2% of the population received injection doses and the Delta was classified as a variant of concern with twice as contagious as previous variants (Data, 2021). Hence, India witnessed a substantial escalate in the number of new cases and recorded more than 414 thousand cases on May 6, 2021 (298 cases per 1 million people), following a sudden increase in the daily deaths from around April 2021 and peaking in the mid-May with more than 5000 deaths per day (Data, 2021). Since then, India has changed its strategy by accelerating the vaccination rate and returning to

the lockdown. By September 2021, the population receiving at least one dose rose from 8% to 45% and fully vaccinated up to 16% compared to 2.1% of the previous period.

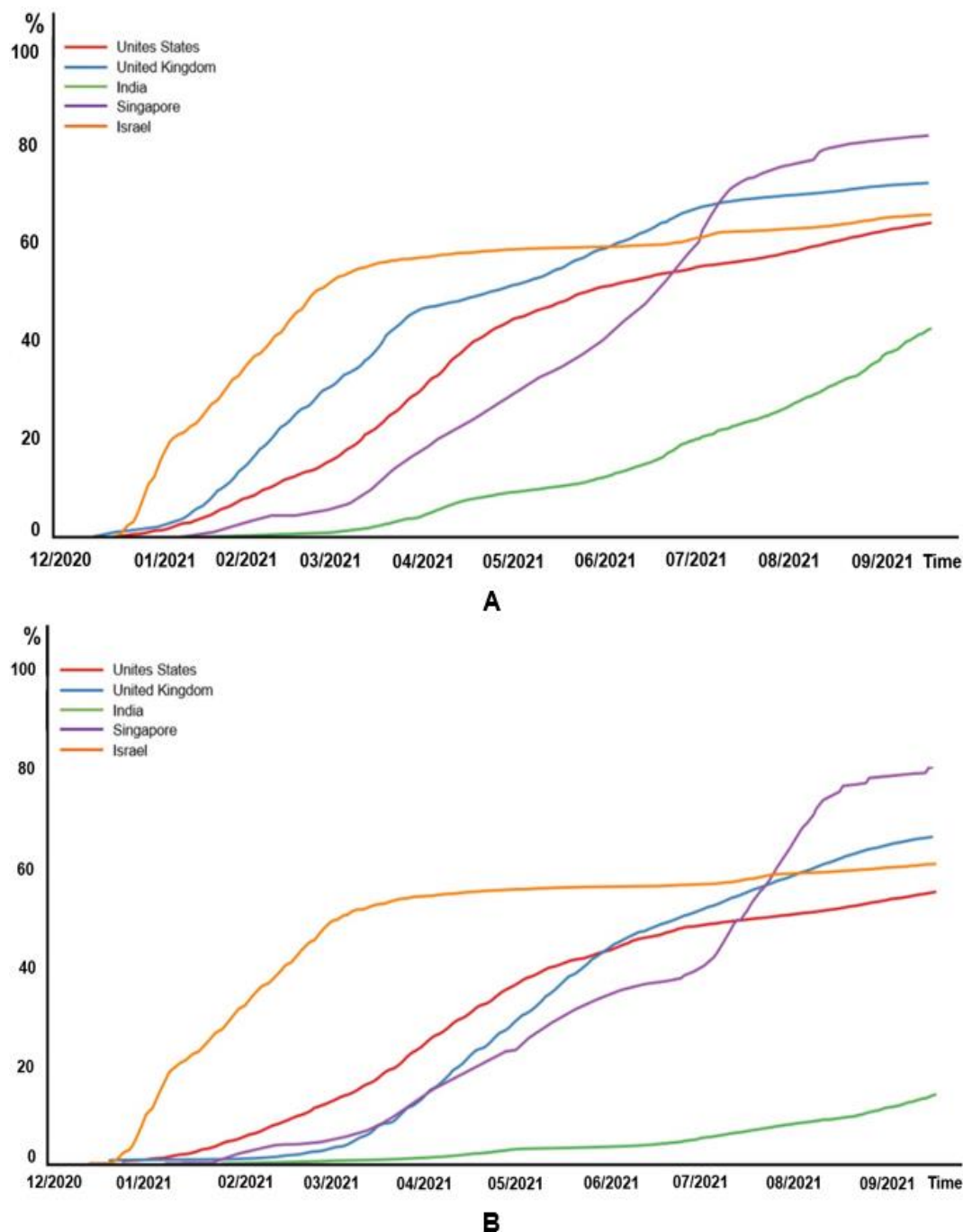


Figure 4: The number of people who received at least one vaccine dose (A) and fully vaccinated (B), divided by the total population of the United States, the United Kingdom, Israel, India, and Singapore from December 2020 to September 2021.

During May 2021, the number of infections in the UK and Israel remained stable and low, while the number of cases in the US increased slightly. However, during that time, the vaccine campaign in Israel and the US had signs of slowing down. In particular, within six months from March to September, the percentage of the Israeli population

receiving a single dose of vaccine increased from just over 50% to 68% (see Figure 3). One of the main reasons is the hesitancy of Arabs, Orthodox Jews and young people in vaccination or difficulty accessing health services (Mallapaty, 2021; Rosen, Waitzberg, Israeli, Hartal, & Davidovitch, 2021). Achieving herd immunity is a challenge in the US because of the skepticism, hesitation, and apathy of a significant population (Aschwanden, 2021). On July 4, 2021, 67% of adults in the US were vaccinated, far behind the goal with 70% coverage. In June 2021, the transmission of the Delta variant recorded an increase in the number of infections. We cannot predict the future epidemiological situation; however, the number of infected cases in the US in September 2021 seems to peak, about 170,000 cases per day, less than the records in the December wave (see Figure 1). In the UK, the number of infections increased by 50,000 cases per day in June, then decreased modestly, fluctuating around 35,000 until now. In addition, the US and the UK witnessed the rise of new deaths, hospital and ICU cases but not as high as the 2020 winter wave (see Figure 2). In Israel, the daily number of infected people during the 2021 summer wave was approximately 9,000, which has not decreased compared to the previous outbreak. However, the in-hospital and ICU patients and the daily confirmed deaths were lower than the previous wave.

According to the correlation analysis, the data of the US was the most disparate compared to the UK and Israel. The weak negative correlation coefficient between vaccine coverage (at least one dose and two doses) and the number of new cases, new hospitalizations, and new severe cases in the US (both greater than -0.2 and above 0, see Figure 4A) indicated low effectiveness of the vaccine on the number of new cases mentioned above. However, there was a significant correlation between vaccine coverage and the number of new deaths with correlation coefficients of -0.62 and -0.58, respectively. In the UK, there was a strong negative correlation between people who received at least one dose and hospital admissions, new severe cases, and new deaths with correlation coefficients of -0.82, -0.81, and -0.76 (see Figure 4B). However, this value was low (0.12) between people vaccinated and new cases. Fully vaccinated for the new cases mentioned above gave the moderate correlation coefficient. With high vaccination rates and coverage, the UK showed a high potential for reducing hospitalizations, severe transfers, and deaths. The correlation analysis for Israel had a slightly strong correlation coefficient between one dose of vaccination and the number of new hospital admissions, new severe cases, and deaths were -0.72, -0.71, and -0.65, respectively (see Figure 4C). Based on the heatmap of Israel, the correlation coefficient between people vaccinated and new cases was higher than in the US and the UK (-0.36 compared to -0.096 and 0.12), although it remained in a weak range. This difference may be due to other external factors in each country impacting the number of new cases (lockdown policy, travel restrictions, people's agreement towards the government roadmap). In general, the vaccination campaign in the US had not a clear impact on the number of new cases, new hospitalizations, and severe cases, but this correlation increases for new deaths. The larger population of the US might be the factor that affected the differences. The UK and Israel demonstrated the effectiveness of vaccine coverage for new hospitalizations, new severe cases, and new deaths, though the correlation being lower for new cases. It can be explained by the consistent rate of vaccination and high vaccine coverage in these two countries. Overall, there was no obvious correlation between vaccine coverage and the number of new cases. However, there was a negative correlation between vaccine coverage and in-hospital, ICU patients and daily deaths in

the US, the UK, and Israel. It suggests that vaccination might positively influence poor outcomes caused by COVID-19.

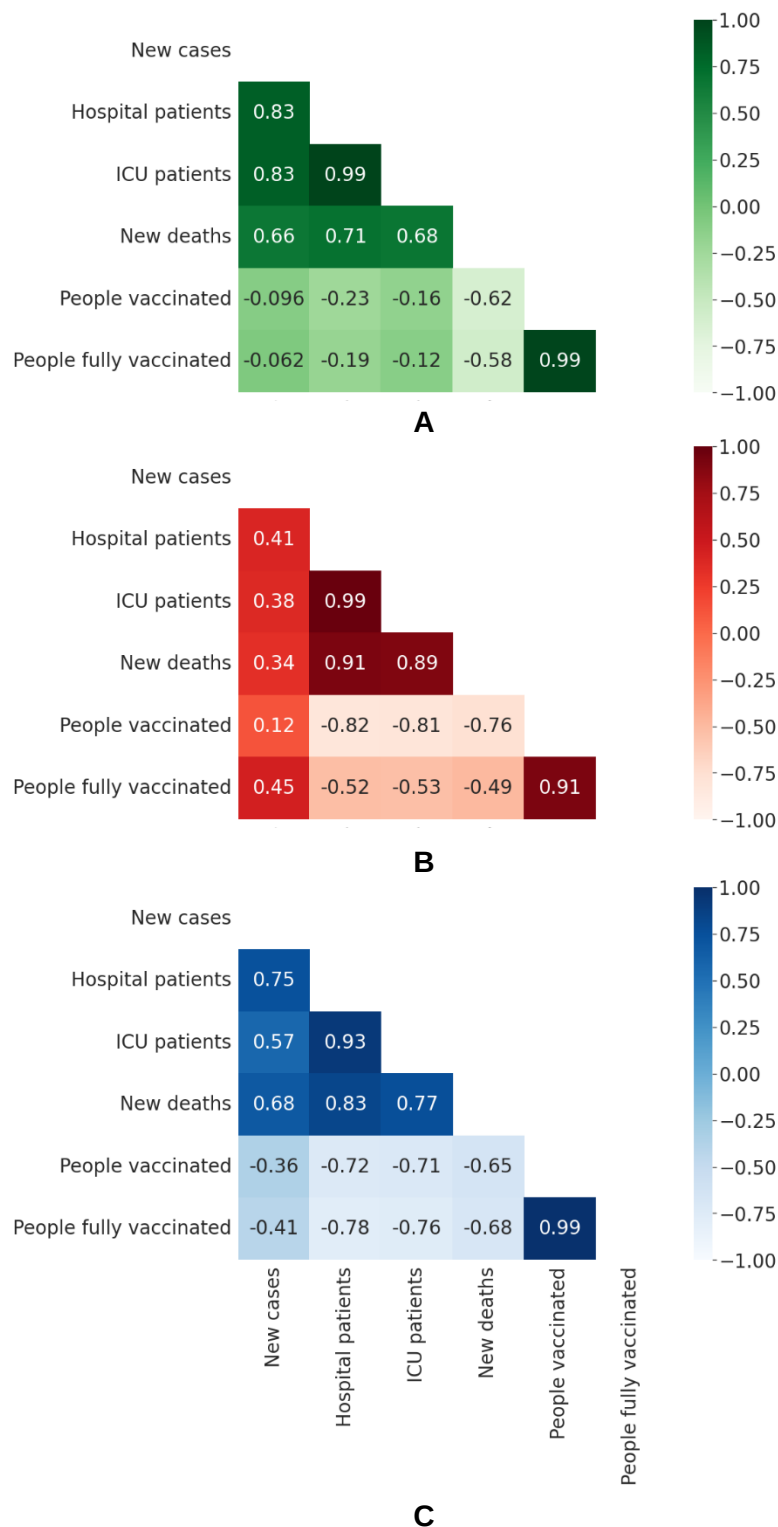


Figure 5: The correlation heatmap between new cases, hospital patients, ICU patients, new deaths, people vaccinated and people fully vaccinated per day of the United States (A), the United Kingdom (B) and Israel (C).

In the first half of 2021, the number of new cases and the death rate of Singapore were recorded to be stable at low levels due to the lockdown policies of the Singapore Government during the COVID-19 wave of Delta variant increasing worldwide. The vaccination rate of Singapore quickly grew and reached about 79% of the population received one dose, and 77% received two doses (see Figure 3A and B). However, Singapore witnessed a sudden increase in new cases, with more than 1000 cases per day in the last days of September when implementing a gradual reopening policy. The implementation of reopening caused the number of new cases to increase exponentially and saw the number of new infections increase to 1,000 people per day. However, among fully vaccinated instances in the past 28 days, 99.2% of infections were asymptomatic or mildly symptomatic, suggesting the role of high vaccine coverage in the community. In the current period, Singapore is still gradually opening up its economy, recommending vaccination, and improving the health system's quality to cope with the new wave of disease (Singapore, 2021d).

Overview of the pandemic condition and challenges in Vietnam

Currently, the fourth wave caused by the Delta variant brought Vietnam experienced several months of significant community transmission. Vietnam deployed tight measures against the pandemic, including travel restrictions, compulsory quarantine, and nationwide school shutdown. Ho Chi Minh City has continued to report high daily cases with multiple clusters in many places.

In Vietnam, the lockdown policy was considered an effective response to COVID-19 in 2020. However, this restriction was not enough against the delta variant crisis when new infections increased for an extended period (Le, Vodden, Wu, & Atiwesh, 2021). This maximum social distancing strategy has dramatically affected citizen's lives. In addition, the healthcare system faces some difficulties, especially running out of beds, oxygen cylinders, ventilators, monitors, and human resources.

Vaccination campaign in Vietnam

The Vietnam MOH has implemented a COVID-19 vaccination goal for the 2021-2022 period to cover 40% population by the end of 2021 (Government, 2021b). As of September 16, 2021, the proportion of fully immunized people worldwide is 32%, and the percentage of people who have received a single dose of the vaccine is 45%. Meanwhile, this figure is 7.8% and 30%, respectively, in Vietnam, with the two regions with the highest vaccination rates being Hanoi and Ho Chi Minh City. In general, vaccine coverage of Vietnam is lower than the world average. On September 13, 2021, Minister of Health Nguyen Thanh Long chaired a discussion meeting with leading scientists and medical staff to roadmap overall strategy of the COVID-19 pandemic prevention and control back to normal in Vietnam next year (Government, 2021a). The meeting focused on addressing issues such as vaccination, treatment, and enhance the capacity of the health care system.

Suggestion for Vietnam actions

Evaluating the circumstances

The COVID-19 pandemic in Vietnam has penetrated deeply into the community and become an endemic, especially in enormous cities like Ho Chi Minh City and Hanoi, which means that challenging to remove COVID-19 from the community altogether. Therefore, managing methods that were hash in 2020 and earlier in no vaccine and isolated people testing positive for COVID-19 (F0) from the community ("zero COVID-

19") are no longer suitable for infectious disease outbreaks such as Ho Chi Minh City in the current period. In addition, it is clear that the fight against COVID-19 is a long-term campaign, and living together in an environment with COVID-19 is inevitable.

Lessons from other countries' reopening schedules

The UK is one of the leading countries to set out clear and factual policies to lift out the pandemic. The preparation for future scenarios is focused and carefully considered by the UK Department of Health. Israel's accelerated pace of vaccine coverage demonstrates the benefits of vaccination campaigns against the effect caused by COVID-19. Besides, the country's reopening is one of the urgent steps to save the economy from struggling due to COVID-19. Singapore is one of the countries that has taken measures to ease and reopen the country very carefully. From the analysis of the epidemic situation, the difficulties faced, and the solutions that five mentioned countries are implementing, it is easy to see that the combination of non-treatment measures and treatment measures is an optimal step for many countries that want to control the pandemic. However, the country's potential, including the strength of the health system and strategies for the future, are factors of great concern.

Vaccination

To bring Vietnam out of the fourth wave and reopen, the essential point is to vaccinate the entire population, focusing on high-risk groups (older people, people with underlying medical conditions). The top criteria ensure sufficient vaccine supply for two doses and coverage over 80% of the population. In addition, it is necessary to develop an appropriate vaccination policy. In Vietnam, 40% population in urban areas where the Delta variant is mainly attacked is concentrated. Therefore, with the current limited vaccine resources, the Government should prioritize the distribution of vaccines to these areas and high-risk groups to narrow vaccine coverage time for densely populated urban areas. It is also advisable to start implementing the vaccination plan for people under 18 years of age.

Strengthen the healthcare system

The healthcare network is critical in pandemic responding and control, so long-term investment is required. Currently, overcrowding in facilities treating COVID-19 patients puts high pressure on the system and medical staff. The Government has responded to this situation by increasing the investment budget in medical infrastructure and equipment and providing support policies to ensure the life of medical staff who are directly treating COVID-19 patients in the hospital.

When living with COVID-19 is inevitable, the trace and isolate F0 in the community might not be a great strategy. Instead, treatment of mildly symptomatic F0 at home should be emphasized to reduce the medical burden. An easy-access online healthcare concept should be developed for patients and medical staff to manage heal. Accurately managing a patient's health record and correctly diagnosing COVID-19 symptoms assists in classifying patients and reduce pressure on hospitals properly. To date, MOH issued criteria to classify four risk levels of people infected with SARS-COV-2, including green, yellow, orange, and red, corresponding to low, moderate, high, and very high-risk groups (Vietnam, 2021b). The proper stratification helps identify different risk groups of the infected, thereby helping to identify the suitable treatment and support needs for each subject, improving the effectiveness of the treatment while saving health and society resources. Currently, vaccination is slower than the spread of the disease, and

vaccines do not fully guarantee immunity against SARS-CoV-2. Therefore, antiviral drugs will be an essential key to reducing morbidity and mortality in patients with COVID-19 and contributing to the pandemic control. The MOH has officially used the antiviral drug Molnupiravir in a strategy to support F0 treatment at home (Vietnam, 2021a, 2021c). In addition, Pfizer announced that PF-07321332/ritonavir, an oral antiviral SARS-CoV-2-3CL protease inhibitor, has excellent synergies with vaccine effectiveness in the fight against the disease (Pfizer, 2021). In addition, domestic antiviral drug researches for COVID-19 treatment and prevention is a remarkable solution to ensure pharmaceutical logistics.

Cautiously lifting restrictions

Besides epidemiological issues, it is necessary to pay attention to the economic recovery after reopening. The reopening of the country or critical cities based on safety and preparation of ready-made conditions is urgent to save the current economy. To open up the country, the first condition is vaccine coverage; the second is risk prevention after the social distance is closed and the number of cases increases. That is evident in the UK's reopening pandemic response strategies and Singapore's policy flexibility to cautiously reopen. The Government considers developing a project, giving a roadmap to restructure sectors and industries according to the local development orientation. In addition, financial support packages and tax incentives are also essential for businesses to recover after the pandemic.

Conclusion

We conducted an overview of the pandemic condition and analyzed new cases, deaths, hospital patients, ICU patients, and vaccination strategies of the United States, the United Kingdom, Israel, India, and Singapore during the COVID-19 pandemic since the appearance of the Delta variant. The apparent negative correlation from the analyses, especially the significant correlation between vaccine coverage and the number of new deaths in the UK and Israel, showed that higher vaccine coverage could lead to less damage caused by COVID-19. From the analysis, vaccines are still the essential key for the world to return to normal and accept the virus as a part of life. In addition, developing new drugs for treatment and prevention is also potential strategies to help suppress the pandemic. Each country needs to have short-term and long-term plans to deal with the pandemic situation and other pandemics that may appear in the future.

LIST OF ABBREVIATIONS

COVID-19	Coronavirus disease of 2019
F0	People testing positive for COVID-19
FDA	Food and Drug Administration
ICU	Intensive care unit
MOH	Ministry of Health
NEGVAC Vaccines	National Expert Group on the Administration of COVID-19
NHS	National Health Service
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
UK	United Kingdom

US United States
WHO World Health Organization

ACKNOWLEDGEMENTS

The research concept and design were proposed by Dr. Nguyen Minh Hien. Do Binh Minh, Nguyen Du Thien, Le Nguyen Thien Han, and Le Thi Ngoc Tam undertook data collecting, analyzing, and summarizing documents. Data simulation was supported by Nguyen Quang Duc. Assoc. Prof. Le Minh Tri, Dr. Nguyen Minh Hien and MSc. Nguyen Thi Bao Anh edited and completed the manuscript. The authors declare that we have no competing interests.

REFERENCES

- Aschwanden, C. J. N. (2021). Five reasons why COVID herd immunity is probably impossible. 520-522.
- Bar-On, Y. M., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Kalkstein, N., . . . Milo, R. J. N. E. J. o. M. (2021). Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel.
- BIO, S. (2021). Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process.
- Data, O. W. i. (2021). Statistics and Research - Coronavirus Pandemic (COVID-19). Retrieved from <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Dessie, Z. G., & Zewotir, T. (2021). Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*, 21(1), 855. doi:10.1186/s12879-021-06536-3
- Dyer, O. (2021). Covid-19: Vaccine doses expire in US as uptake falls by 68%. In: British Medical Journal Publishing Group.
- Government, O. N. o. t. (2021a). Health ministry mulls over COVID-19 containment strategy for 2022.
- Government, O. N. o. t. (2021b). Viet Nam rolls out COVID-19 vaccination plan for 2021-2022 period. Retrieved from <http://news.chinhphu.vn/Home/Viet-Nam-rolls-out-COVID19-vaccination-plan-for-20212022-period/20217/44547.vgp>
- Harris, R. J., Hall, J. A., Zaidi, A., Andrews, N. J., Dunbar, J. K., & Dabrera, G. J. m. (2021). Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England.
- Hirose, R., Ikegaya, H., Naito, Y., Watanabe, N., Yoshida, T., Bandou, R., . . . Nakaya, T. (2020). Survival of SARS-CoV-2 and influenza virus on the human skin: Importance of hand hygiene in COVID-19. *Clin Infect Dis*. doi:10.1093/cid/ciaa1517
- Ho, R. J. Y. (2021). Warp-Speed Covid-19 Vaccine Development: Beneficiaries of Maturation in Biopharmaceutical Technologies and Public-Private Partnerships. *J Pharm Sci*, 110(2), 615-618. doi:10.1016/j.xphs.2020.11.010
- India, G. o. (2021). Revised Guidelines for implementation of National COVID Vaccination Program. Retrieved from <https://www.mohfw.gov.in/pdf/RevisedVaccinationGuidelines.pdf>
- Initiative, T. G. (2021). Most recent reported occurrences in different countries. Retrieved from <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
- Israel, M. o. H. o. (2021a). Administration of the Third Dose of the Pfizer Vaccine and Use of the Moderna Vaccine. Retrieved from <https://www.gov.il/en/departments/news/30072021-01>
- Israel, M. o. H. o. (2021b). Government has Approved the Third Reopening Phase as Planned, Effective 7.3.2021. Retrieved from <https://www.gov.il/en/departments/news/01032021-03>
- Israel, M. o. H. o. (2021c). Ministry of Health Director General Ordered to Vaccinate 40 Year Olds and Older
Retrieved from <https://www.gov.il/en/departments/news/19012021-02>
- Israel, M. o. H. o. (2021d). Starting Tuesday (12.1.21), Insured HMO Members 55 Years Old or Older will be Vaccinated
Retrieved from <https://www.gov.il/en/departments/news/11012021-01>
- Kingdom, G. o. t. U. (2021a). COVID-19 vaccine surveillance report - Week 36. Retrieved from https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1016465/Vaccine_surveillance_report_-_week_36.pdf

- Kingdom, G. o. t. U. (2021b). COVID-19 vaccines have prevented 10,400 deaths in older adults. Retrieved from <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-vaccines-have-prevented-10-400-deaths-in-older-adults>
- Kingdom, G. o. t. U. (2021c). *Guidance COVID-19 Response: Summer 2021*. Retrieved from <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-response-summer-2021-roadmap/covid-19-response-summer-2021>
- Kingdom, G. o. t. U. (2021d). Tracking SARS-CoV-2 variants. Retrieved from <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Lancet, T. (2021). India's COVID-19 emergency. *Lancet (London, England)*, 397(10286), 1683-1683. doi:10.1016/S0140-6736(21)01052-7
- Le, T. T., Vodden, K., Wu, J., & Atiwesh, G. (2021). Policy Responses to the COVID-19 Pandemic in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health*, 18(2). doi:10.3390/ijerph18020559
- Leung, N. H. L., Chu, D. K. W., Shiu, E. Y. C., Chan, K. H., McDevitt, J. J., Hau, B. J. P., . . . Cowling, B. J. (2020). Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*, 26(5), 676-680. doi:10.1038/s41591-020-0843-2
- Li, B., Deng, A., Li, K., Hu, Y., Li, Z., Xiong, Q., . . . Lu, J. (2021). Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. 2021.2007.2007.21260122. doi:10.1101/2021.07.07.21260122 %J medRxiv
- Liang, M., Gao, L., Cheng, C., Zhou, Q., Uy, J. P., Heiner, K., & Sun, C. (2020). Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*, 36, 101751. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101751
- Mallapaty, S. J. N. (2021). Will COVID become a disease of the young? , 595(7867), 343-344.
- Mena, G., Martinez, P. P., Mahmud, A. S., Marquet, P. A., Buckee, C. O., & Santillana, M. (2021). Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *medRxiv*. doi:10.1101/2021.01.12.21249682
- Ministry of Health and Family Welfare, G. o. I. (2020). *Operational Guidelines: Covid-19 Vaccines*. Retrieved from <https://covid19.india.gov.in/document/covid-19-vaccines-operational-guidelines/>
- Moghadas, S. M., Vilches, T. N., Zhang, K., Wells, C. R., Shoukat, A., Singer, B. H., . . . Galvani, A. P. (2021). The impact of vaccination on COVID-19 outbreaks in the United States. *medRxiv*. doi:10.1101/2020.11.27.20240051
- Nguyen, N. T., Chinn, J., De Ferrante, M., Kirby, K. A., Hohmann, S. F., & Amin, A. J. P. o. (2021). Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19. 16(7), e0254066.
- Pfizer. (2021). Pfizer starts global phase 2/3 epic-pep study of novel COVID-19 oral antiviral candidate for post-exposure prophylaxis in adults. Retrieved from <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-starts-global-phase-23-epic-pep-study-novel-covid-19>
- Prevention, C. f. D. C. a. (2021). SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#Concern>
- Pritchard, E., Matthews, P. C., Stoesser, N., Eyre, D. W., Gethings, O., Vihta, K. D., . . . Pouwels, K. B. (2021). Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom. *Nat Med*, 27(8), 1370-1378. doi:10.1038/s41591-021-01410-w
- Rahimi, F., & Talebi Bezmin Abadi, A. (2020). Criticality of physical/social distancing, handwashing, respiratory hygiene and face-masking during the COVID-19 pandemic and beyond. *Int J Clin Pract*, 74(11), e13656. doi:10.1111/ijcp.13656
- Rosen, B., Waitzberg, R., Israeli, A., Hartal, M., & Davidovitch, N. (2021). Addressing vaccine hesitancy and access barriers to achieve persistent progress in Israel's COVID-19 vaccination program. *Israel Journal of Health Policy Research*, 10(1), 43. doi:10.1186/s13584-021-00481-x
- Rubin, D., Huang, J., Fisher, B. T., Gasparrini, A., Tam, V., Song, L., . . . Tasian, G. (2020). Association of Social Distancing, Population Density, and Temperature With the Instantaneous Reproduction Number of SARS-CoV-2 in Counties Across the United States. *JAMA Netw Open*, 3(7), e2016099. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.16099
- Services, U. S. D. o. H. H. (2020). COVID-19 Vaccine Distribution: The Process. Retrieved from <https://www.hhs.gov/coronavirus/covid-19-vaccines/distribution/index.html>
- Shang, Y., Li, H., & Zhang, R. (2021). Effects of Pandemic Outbreak on Economies: Evidence From Business History Context. 9(146). doi:10.3389/fpubh.2021.632043
- Singapore, M. o. H. o. (2021a). COVID-19 Vaccination. Retrieved from <https://www.moh.gov.sg/covid-19/vaccination>
- Singapore, M. o. H. o. (2021b). Slowing Down COVID-19 Community Transmission. Retrieved from <https://www.gov.sg/article/slowing-down-covid-19-community-transmission>

- Singapore, M. o. H. o. (2021c). Update on local COVID-19 Situation and Vaccination Progress (6 Sep 2021) Retrieved from [https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/update-on-local-covid-19-situation-and-vaccination-progress-\(6-sep-2021\)](https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/update-on-local-covid-19-situation-and-vaccination-progress-(6-sep-2021))
- Singapore, M. o. H. o. (2021d). Updates to Healthcare Protocols and Implementation of Vaccine Booster Strategy.
- Sułkowski, Ł. J. J. o. I. M. (2020). Covid-19 pandemic; recession, virtual revolution leading to de-globalization? , 12(1), 1-11.
- Thiagarajan, K. (2021). Covid-19: India is at centre of global vaccine manufacturing, but opacity threatens public trust. *BMJ*, 372, n196. doi:10.1136/bmj.n196
- Vietnam, M. o. H. o. (2021a). Hôm nay: Hơn 300.000 viên thuốc Molnupiravir điều trị F0 có kiểm soát tại nhà và cộng đồng về TP HCM. Retrieved from https://moh.gov.vn/tin-tong-hop/-/asset_publisher/k206Q9qkZOqn/content/hom-nay-hon-300-000-vien-thuoc-molnupiravir-ieu-tri-f0-co-kiem-soat-tai-nha-va-cong-ong-ve-tp-hcm
- Vietnam, M. o. H. o. (2021b). Quyết định Ban hành Tiêu chí phân loại nguy cơ người nhiễm SARS-CoV-2. Retrieved from <https://emoh.moh.gov.vn/publish/attach/getfile/408510>
- Vietnam, M. o. H. o. (2021c). TP.HCM chính thức sử dụng thuốc kháng virus Molnupiravir cho bệnh nhân COVID-19 Retrieved from <https://covid19.gov.vn/tphcm-chinh-thuc-su-dung-thuoc-khang-virus-molnupiravir-cho-benh-nhan-covid-19-1717448787.htm>
- Wang, Y., Tian, H., Zhang, L., Zhang, M., Guo, D., Wu, W., . . . MacIntyre, C. R. (2020). Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health*, 5(5). doi:10.1136/bmjgh-2020-002794
- Yanez, N. D., Weiss, N. S., Romand, J. A., & Treggiari, M. M. (2020). COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*, 20(1), 1742. doi:10.1186/s12889-020-09826-8
- Zhang, D., Hu, M., & Ji, Q. (2020). Financial markets under the global pandemic of COVID-19. *Financ Res Lett*, 36, 101528. doi:10.1016/j.frl.2020.101528

Impacts Of The Covid-19 Pandemic On Vietnam’s Policies On E-Government Construction in 2020

Hiền Duy Quảng,^{1*} Nguyễn Mậu Hùng²

^{1,2}University of Sciences, Hue University

*Corresponding author: nguyenmauhung@quangbinh.edu.vn

ARTICLE INFO	ABSTRACT
DOI:	Although the Covid-19 pandemic has had a significant impact on many countries’ national digitalization strategy and efforts of e-government construction, Vietnam has hitherto successfully coped with the global challenge in five periods. Although the damage caused by the Covid-19 pandemic to Vietnam is not too big (35 deaths and 1,451 infected on December 28, 2020), it has significantly influenced Vietnam’s e-government construction strategy. Due to the increasing demands of social distancing and the practical operation of the state apparatus, Vietnam’s efforts of e-government construction have never been accelerated as strongly as during the Covid-19 pandemic. The year 2020 is one of the special times to witness the emergence of many legal documents as well as Vietnam’s most e-government building activities. All of these have taken place in the context of the Covid-19 pandemic. This fact shows that the Covid-19 epidemic itself is a lever and catalyst for Vietnam’s national digital transformation and e-government construction strategy. In contrast, the achievements in e-government have also contributed substantially to Vietnam’s overall success in the fight against the Covid-19 pandemic. Vietnam’s e-government ranking has been continuously improved (86/193 in 2020), while the national budget has also been saved considerably (460 billion VND per year).
Received:	
Revised:	
Accepted:	
Keywords:	
cyber security, Covid-19 pandemic, policy, e-government, Vietnam	

1. Introduction

The Covid-19 pandemic has been a global challenge and affected the quality of operations of all countries’ government around the world. In such a situation, each country’s government has often come up with different responses to both help its country overcome the worst global health crisis within a century and perform its state management function as efficiently as possible. Of many solutions proposed to cope with the negative effects of the Covid-19 pandemic, the acceleration of digital transformation and the strengthening of e-government construction have been common solutions often selected by most countries. On the one hand, the Covid-19 pandemic has not allowed social interactions to take place on a wide

range, large scale, and intensive degree as previously. This reality has forced people to increase their use of online transactional solutions to minimize the risk of disease spread. On the other hand, many countries' governments have also found that digital transformation and e-government are not only the most effective tools for social management and governance in the context of the Covid-19 pandemic, but also an inevitable development trend of the era of Industrial Revolution 4.0. The solutions of the Government of Vietnam in the context of the Covid-19 pandemic have not stayed beyond those general rules of human development. Although the Covid-19 pandemic entered Vietnam quite early and posed a potential for greater damage because the country's conditions have still been relatively difficult and the health infrastructure system was still inferior to those of many countries in the world, but it has hitherto been controlled fairly successfully and has not caused serious damage to human life. The application of technological achievements in the country governance and prevention of the Covid-19 pandemic has played a vital role in this overall success. Specifically, Vietnam's Ministry of Health and Ministry of Information and Communications are considered to have accelerated the application of information technology and made use of the most inherent advantages of digital infrastructure to contribute to the whole society's defeat of the Covid-19 pandemic and raised Vietnam's status in the international arena. Of these, typical technology enterprises such as Viettel, VNPT, Bkav... have made a lot of crucial contributions (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). So how has the Covid-19 pandemic made impacts on Vietnam's policies and efforts to build e-government over the past year? How has Vietnam's national digitization strategy changed during the Covid-19 pandemic? How should Vietnam's plan to build e-government be continuously implemented in the highly complicated context of the Covid-19 pandemic in the coming time? Are the objective impacts of the Covid-19 pandemic strong enough to help Vietnam overcome the current transitional digital transformation stage to quickly catch up with the inevitable development trends of the Industrial Revolution 4.0 and successfully integrate into the modern world or does Vietnam need a number of other subjective factors to keep on moving faster and further in her national digitization strategy? This issue has been taken into consideration by some Vietnamese authorities and scholars have tried to answer the question in various forms and degrees (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, October 14, 15:51:06 PM), but many academic gaps have not yet been fully filled. It is therefore based on the results of analyzing different sources of data by qualitative and quantitative methods as well as the interdisciplinary and specialized approaches, this paper not only analyzes the objective effects of the Covid-19 pandemic on Vietnam's efforts to build e-government in the year of 2020, but also proposes some solutions to make these processes take place more effectively in the years to come.

2. Theoretical basis

Vietnam's year of 2020 underwent three basic waves of the Covid-19 pandemic in community, but they can be divided into five phases. The *first phase* began on January 23, 2020, when the Chợ Rẫy Hospital (Ho Chi Minh City) discovered the first two people infected with Covid-19 in Vietnam. Vietnam's first war against Covid-19 officially began (Bệnh viện Bạch Mai, 2020, May 4) and lasted until the 16th patient on 13 February 2020 (Võ, 2020, February 17, 11:56 AM). The *second phase* began with the 17th patient officially announced on 6 March, 2020 until Vietnam's transition to the new normal period on April 24, 2020 (Bệnh viện Bạch Mai, 2020, May 4). The *third stage* began with the 416 patients (Mạch, 2020, September 1,

14:10 PM) which was officially announced on July 25, 2020 (Phan, 2020, September 1, 12:25 PM) until the last patient 936 in Đà Nẵng was cured on 23 September 2020 (Lê, 2020, September 23, 13:07 PM). The fourth phase began with the patient 1342 in Ho Chi Minh City on November 28, 2020 (Cổng thông tin điện tử tỉnh Tuyên Quang, 2020, December 2, 08:30 AM) and ended by the time the Ho Chi Minh City Center for Disease Control (HCDC) officially removed the blockade and gave up the monitoring of the sites related to the patients in this outbreak on December 16, 2020 (Nguyễn, 2020, December 16, 10:43 AM). However, on December 26, 2020, Vietnam's Ministry of Health announced a new Covid-19 infection in community due to illegal entry into Vietnam (L.Anh, 2020, December 26, 19:34 PM). Even though Vietnam has suffered a certain number of losses from the Covid-19 pandemic (35 deaths, 1,451 people infected with Covid-19 until 17:56 PM on December 28, 2020 (Bộ Y tế, 2020, December 28, 17:56 PM) and the country's economic growth rate reduced to less than 2.3%) (Ngọc, 2020, September 10, 15:11 PM), she has hitherto still been considered as one of the most successful Covid-19 pandemic prevention models in the world. This success has not only helped overseas Vietnamese to have one more option in difficult circumstances, but also made Vietnam's e-government construction efforts become more inevitable than ever. E-government has in practice Vietnam's target for many years, but the Covid-19 pandemic has made this process take place faster and contributed to the demonstration that Vietnam's achievements in e-government over the past few years has initially led to positive results and taken effect in the fight against the Covid-19 pandemic since the beginning of 2020. It is the historical background and starting point for the research on the impacts of the Covid-19 pandemic on Vietnam's policies on e-government building in the year of 2020.

3. Methodology and methods

E-government development has been a priority of Vietnam for years, but the outbreak of the Covid-19 pandemic at the beginning of 2020 has made these efforts become more essential than ever, as online public services are often the first choices and the best options for citizens in the quarantined context, social distancing, and lockdown. This issue has been a popular concern of Vietnamese online service users and regularly updated on daily news, but the Government of Vietnam has also paid special attention to the digital transformation of the online public services. Nonetheless, the Vietnamese literature on the influences of the coronavirus on Vietnam's attempts to build e-government is rarely specialized investigations and full reflections of the process in the entire year of 2020. It is more seriously impossible for the majority of them to be counted as scientific works and academic studies on the digitalization of the Vietnamese administration system in the historical context of the Covid-19 pandemic in 2020. A wide range of documents is thus employed in this research to examine the enormous impacts of the Covid-19 pandemic on Vietnam's e-government construct policies in 2020, but the most important are *The draft E-Government Development Strategy towards the Digital Government for the period of 2021-2025, with a vision to 2030 in the third quarter of 2020* (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22) as a representative for state policy, *Introduction of National Public Service Portal and its benefits for businesses* (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, May 22) as an initial success of the central government, and *Electronic Government Architecture of Thừa Thiên Huế province version 2.0* (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, August 26, 07:22:19 AM) as an example of the provincial government attempt to build e-government in the worrying circumstance of the Covid-19 pandemic in 2020.

The study is realized by a number of general approaches and specific methods. Aside from quantitative methods are qualitative ones throughout the paper. While precise figures of quantitative methods are often given to provide evidences for the arguments in the text, many examined assumptions of stakeholders are also often used to concretize related research results and support the author's conclusions. Additionally, interdisciplinary and specialized approaches are regularly utilized to discover different angles and the true nature of multi-dimensional effects of the Covid-19 pandemic on Vietnam's strategy to build e-government in 2020 from a wide variety of perspectives. Even though a lot of specialized methods can be listed as the contributors to the completion of this work, the most often used are descriptive and analytical ones. The reflections on Vietnam's efforts to digitalize the administration system are unachievable without the assistance of descriptive techniques. Similarly, the effects of the Covid-19 pandemic on Vietnam's attempts to provide online public services to the whole population as soon as possible cannot be easily seen with the absence of analytical skills. Nevertheless, only comparative tools could differentiate the development of e-government in the challenging background of 2020 and that of previous ones. As the impacts of the Covid-19 pandemic on Vietnam's policies on e-government construction in 2020 is a past story, historical methods are therefore also vital ways to restore the picture of the last year. However, historical techniques are not merely used to investigate the events of the past as what is often done in historical research, but they are also combined with logic way of thinking to arrange all the statistics and analytical products in a chronological order. It means many scientific methods are applied for this study, but the most usually visible are historical, logical, analytical, descriptive, and comparative ones.

4. Result and discussion: Some effects of the Covid-19 pandemic on Vietnam's policy of building e-government

4.1. The construction of a legal corridor for e-government and national digital transformation

Since the Internet was just introduced into Vietnam and is not used as commonly as at the present, the Government of Vietnam has determined the application of information technology achievements in the activities of the state apparatus is one of the important driving forces contributing to the country's renewal process to achieve more solid achievements and the successful realization of the industrialization and modernization of the country (Mai, 2020). As the Industrial Revolution 4.0 has begun to creep into every corner of life in recent years, Vietnam has considered digital government, digital society, and digital economy as the most prioritized areas for investment to prepare firm foundations for the comprehensive digitalization of the country (TTXVN, 2019, April 14) in the coming decades. However, the Covid-19 pandemic has been a real boost to Vietnam's efforts to build e-government over the past few months. The Covid-19 pandemic has changed people's consumption behavior, modes of exchange, and commercial activities. On such a basis, Vietnam's e-commerce activities have grown strongly in recent months. Online purchasing activities to serve the daily needs of Vietnamese people increased by 25% during the Covid-19 pandemic. That means the national digital transformation usually takes around 5 years to be widely applicable to business activities of enterprises and consuming behavior of the people, but the kick of the Covid-19 pandemic made this process only takes about 8 weeks (Tạp chí GTVT, 2020, August 3, 10:43 AM). This fact has a profound impact on Vietnam's national digitalization strategy and e-government building efforts in 2020.

Although Vietnam passed the Law on Electronic Transactions 2005 (Quốc hội, 2005, November 29), the Law on Information Technology 2006 (Vũ, 2020, June 5), the Law on Cyber Information Security 2015 (Quốc hội, 2015, December 28), and the Law on Cyber Security 2018 (Quốc hội, 2018, June 12), the period since the Covid-19 pandemic visited Vietnam has really witnessed the emergence of many legal documents in the field of e-government. On January 1, 2020, the Government of Vietnam asked the state apparatus to accelerate the processing of working documents in the electronic environment to ensure the completion of the targets set out under the Resolution No: 01/NQ-CP (Chính phủ, 2020, January 1). On January 22, 2020, the Government Office announced *Official Letter No. 598 / VPCP-KSTT guiding the construction and connection of the reporting information system of ministries, branches and localities to the Government's Reporting Information System* (Văn phòng Chính phủ, 2020, January 22). On February 12, 2020, the Online Conference of the National E-Government Committee with the E-Government Construction Steering Committees identified 2020 as the year of special significance in the efforts to build e-government in Vietnam (Chí, 2020, April 6). This is the first year of implementation of the *Resolution No: 52-NQ/TW on a number of guidelines and policies to actively participate in the fourth industrial revolution* of the Politburo on September 27, 2019 (Bộ Chính trị, 2019, September 27) and the last year of the implementation process of the Prime Minister's Resolution No. 17/NQ-CP on a number of key tasks and solutions for e-government development in the period of 2019-2020, with a vision to 2025 on March 7, 2019 (Chính phủ, 2019, March 7).

On February 24, 2020, the Government of Vietnam issued the *Decision No. 293/QĐ-TTg promulgating a set of indicators that synthesize periodic reports and socio-economic statistical reports to serve the direction and administration of the Government, the Prime Minister* (Thủ tướng Chính phủ ký, 2020, February 24). The Government Office was tasked with the completion of the Government Reporting Information System before June 30, 2020 (Chí, 2020, May 24). The Ministry of Information and Communications (the standing agency for e-government construction) was appointed to coordinate with the Government Office and related parties to develop an e-Government Monitoring and Evaluation System and to amend the Government's Decree No. 43/2011/NĐ-CP on June 13, 2011 before December 31, 2020 (Chí, 2020, May 24). On March 4, 2020, the Government of Vietnam issued the *Directive No. 11/CT-TTg on urgent tasks and solutions to overcome difficulties for production and business, and ensure social security to respond to the Covid-19 pandemic* (Thủ tướng Chính phủ, 2020, March 4). On March 5, 2020, the Government issued the Decree No. 30/2020/NĐ-CP (Chính phủ, 2020, March 5) on clerical work, integration on word management and administration software (on desktop PCs and on mobile devices) of ministries, branches and localities in service of sending and receiving electronic documents and handling tasks in the cyber environment (Chí, 2020, May 2).

On March 11, 2020, the Prime Minister issued the *Decision No: 366/QĐ-TTg approving the adjusted investment policy of the national database project on population* (Thủ tướng Chính phủ, 2020, March 11). In order to implement the Directive No. 13/CT-TTg on continuing to promote the prevention and control of the Covid-19 pandemic in the new situation on March 11, 2020 (Thủ tướng Chính phủ, 2020, March 11), the Prime Minister asked the government system to simplify all the unnecessary administrative procedures and minimize unreasonable costs for the people and businesses. The Ministry of Public Security was asked to urgently

complete the construction of the National Population Database before June 30, 2020 (Chí, 2020, May 24) according to the Decision No. 366/QĐ-TTg on March 11, 2020 (Thủ tướng Chính phủ, 2020, March 11). On March 23, 2020, the Government Office issued the *Notice No. 119/TB-VPCP on the Prime Minister's directing opinion on the development of online public service system* (Văn phòng Chính phủ, 2020, March 23).

On March 23, 2020, the National Committee on E-Government issued the Decision No: 194/QĐ-UBQGCPĐT on promulgating *the operation plan of the National E-Government Committee in 2020* (Ủy ban Quốc gia về Chính phủ điện tử, 2020, March 23). According to this plan, members of the Committee completed their comments on 1) a draft decision of the Prime Minister promulgating regulations on the use of equipment and machinery for e-Government information systems for assuring cyber information security in the second quarter of 2020, 2) draft decree regulating the National Database on Insurance in the third quarter of 2020, 3) Scheme on ensuring cyber security in the construction and development of e-government in 2020 (Chí, 2020, March 25). On March 24, 2020, the Government issued the *Decision No. 411/QĐ-TTg approving the list of integrated public services to be provided on the National Public Service Portal in 2020* (Thủ tướng Chính phủ, 2020, March 24). Of these, 65 public services were prioritized for integration and provision on the National Public Service Portal by 2020 (Chí, 2020, March 25).

On April 3, 2020, the Ministry of Information and Communications issued the *Official Letter No. 1145/BTTTT-CATTT on Guiding the set of technical criteria and indicators to evaluate and choose cloud computing solutions to serve e-Government* (Bộ Thông tin và Truyền thông, 2020, April 3). On April 8, 2020, the Government of Vietnam issued the *Decree No. 45/2020/NĐ-CP on the implementation of administrative procedures in the electronic environment* (Chính phủ, 2020, April 8). According to this Decree, the Government Cipher Committee is required to issue 100% of digital certificates to state administrative agencies before June 30, 2020 to serve the sending and receiving of electronic documents and the management of related work in the cyber environment at the request of state agencies (Chí, 2020, May 2). On April 9, 2020, the Government issued the *Decree No: 47/2020/ND-CP on the management, connection and sharing of digital data of state agencies* (Chính phủ, 2020, April 9).

On May 12, 2020, the Government announced the *Resolution No: 68/NQ-CP promulgating a program to reduce and simplify regulations related to business activities in the period of 2020-2025* (Chính phủ, 2020, May 12). On May 19, 2020, the Ministry of Natural Resources and Environment signed the *Decision No. 1123/QĐ-BTNMT* (Bộ Tài nguyên và Môi trường, 2020, May 19) *promulgating the Plan of the Ministry of Natural Resources and Environment to implement the Decree No. 45/2020/ND-CP on August 8, 2020 of the Government on the implementation of administrative procedures in the electronic environment* (Cổng TTĐT, 2020, May 19) to ensure the timely, uniformed, scientific and effective implementation of the contents identified in the Decree 45 (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, May 26 tháng 5). According to this plan, the Ministry of Natural Resources and Environment strives to provide at least 50% of online public services at level 4 in 2020 (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, May 26 tháng 5). On May 29, 2020, the Government of Vietnam issued the *Resolution No: 84 / NQ-CP on tasks and solutions to continue solving difficulties for production and business, promoting disbursement of public investment capital*

and ensuring social order and safety in the context of the Covid-19 pandemic (Chính phủ, 2020, May 29). After that, the Government Office issued a document urging related parties to implement a number of tasks and solutions that were assigned in the Government’s Resolution No: 84/NQ-CP (Vũ, 2020, June 19).

On June 3, 2020, the Prime Minister issued the *Decision No: 749/QĐ-TTg approving the “National Digital Transformation Program to 2025, with a vision to 2030* (Thủ tướng Chính phủ, 2020, June 3). According to this Resolution, by 2030, Vietnam’s public administration has basically been completely digitized (Vũ, 2020, June 5). On June 26, 2020, the Ministry of Foreign Affairs issued the *Guidance No: 2148/BNG-LS on the use of online public services and public postal services in resolving administrative procedures in the consular field* (Bộ Ngoại giao, 2020, June 26). On July 1, 2020, the Government of Vietnam issued the *Decree No. 77/2020/NĐ-CP regulating the management and exploitation of information in the national database on immigration; online public service serving the issuance, management and control of passports of Vietnamese citizens; immigration control by automatic control gate* (Chính phủ, 2020, July 1). On July 22, 2020, the Prime Minister issued the *Decision No. 20/2020/QĐ-TTg on electronic identifiers of agencies and organizations serving data connection and sharing with ministries, branches, localities* (Thủ tướng Chính phủ, 2020, July 22).

On July 28, 2020, the Government of Vietnam issued the *Decree regulating the electronic civil status database and online civil status registration* (Chính phủ, 2020, July 28). On August 14, 2020, the Government issued the *Decree No. 91/2020/NĐ-CP on the fight against spam messages, spam emails, and spam calls* (Chính phủ, 2020, August 14). On September 22, 2020, the Government Office issued the *Notice No. 339/TB-VPCP on the Conclusion of Prime Minister Nguyễn Xuân Phúc at the online meeting of the National Committee on E-Government with the Steering Committee to build e-government of ministries, branches, and localities on August 26, 2020* (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). The Government Office was tasked to coordinate with the Ministry of Information and Communications to complete the *Decree on identification and electronic authentication* in the third quarter of 2020 (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). The Ministry of Information and Communications was tasked with completing the *draft E-Government Development Strategy towards the Digital Government for the period of 2021-2025, with a vision to 2030 in the third quarter of 2020* (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22).

The resolution of the Government’s regular meeting in September 2020 on e-Government development required the entire state apparatus to complete the construction of a platform for integrating and sharing data at the ministerial and provincial level in October 2020 to connect to the National Data Sharing and Integration Platform, provide at least 30% of online public services at level 3, 4 under jurisdiction to the National Public Service Portal before November 30, 2020, urgently provide online public services at level 4 at least 30% in 2020 (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, October 13, 09:31:56 AM). On October 8, 2020, the Prime Minister issued the *Decision No. 1532/QĐ-TTg approving the task of planning information and communication infrastructure for the period of 2021 - 2030 with a vision to 2050* (Thủ tướng Chính phủ, 2020, October 8).

In summary, although the Internet was not introduced into Vietnam first in Asia, the Government of Vietnam has considered this as one of the strategic directions of the country in the future and e-government is not only a mode of national governance, but also one of the

central parts of the national digitalization strategy since the beginning. Based on such strategies, the Government of Vietnam has issued a lot of lawful documents to build a legal corridor for the establishment and development of e-government in Vietnam. This process began in the first years of the twenty-first century and has continued to grow more strongly in the following years, but the Covid-19 pandemic of 2020 has really opened a new chapter. The national digitalization strategy and e-government building policy had never been paid more attention and practical they have been in the past few months. No single sector in Vietnam has witnessed the emergence of more legal documents than digital transformation and e-government since the Covid-19 pandemic at the beginning of 2020. After less than 2 months of operating the National Public Service Portal on December 9, 2019 to February 9, 2020, the Prime Minister issued 4 legal documents and the Government Office announced 7 urgent documents and two examining documents on the implementation of the e-government project in the whole country (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). Thanks to these efforts, a legal corridor for the application of information technology and e-government development has gradually been established in Vietnam (Mai, 2020).

4.2. Some results achieved in practice

The issuance of legal documents and the construction of legal corridors for national digital transformation and e-government building are extremely important, but its implementation in practice is even more essential. In this regard, the achievements of national digital transformation and the application of online public services have proven their practical use and effectiveness in real life in the context of the Covid-19 pandemic, especially during the period of implementation of the social distancing.

On February 10, 2020, the Government Office announced the *Report No: 993/BC-VPCP on some results of implementing the tasks of administrative reform associated with e-government development under the management and implementation of the Government Office in 2019* (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). According to this report, Vietnam cut 3,451 out of 6,191 business conditions in nearly all sectors, 6,776 out of 9,926 categories of products subject to specialized inspection, and 30 out of 120 administrative proceedings related to specialized examination (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). 9/22 ministries, agencies, and 63/63 provinces and cities have been connected and integrated with the National Public Service Portal (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10).

From the time it was officially opened on March 12, 2019 to February 10, 2020, 95/952 ministries, branches, localities (100%) and the Party Central Office handled more than 1.26 million electronic documents on the national electronic document axis (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). At the same time, e-cabinet and paperless government is in the right direction. From the opening of June 24, 2019 to February 9, 2020, Vietnam's e-cabinet system served 12 government's conferences and meetings. All of these operations used electronic documents and replaced 42,276 paper documents. 229 questionnaires for government members were also conducted online and eliminated 6,183 paper votes and 28,161 paper documents attached (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10).

In the implementation of the *Official Dispatch No. 598/VPCP-KSTT on guiding the construction and connection of the reporting information system of ministries, branches and localities with the Government Reporting Information System* on January 22, 2020 (Văn phòng Chính phủ, 2020, January 22), the Government Office held an online conference on the

implementation of the National Reporting Information System and issued a guiding document to build and connect the Nationwide Reporting Information System (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). The Government Reporting Information System has integrated 19 reporting ways of 10 ministries and ministerial-level agencies. If the whole system of automatic synthesis is electronicized, the public administration could save more than 4,700 workdays and around 460 billion VND for the state budget each year (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, March 16). If all public services are provided online, Vietnam will annually save about 6,490 billion VND for total social costs. Of these, the National Public Service Portal contributes 3,036 billion VND per year (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, May 22).

At the same time, the National Reporting Information System is also increasingly improved. The Government Office has developed the Government Reporting Information System software and is working with the Vietnam Initiative to perfect the advanced features of the Economic-Social Indicator Volatility Visual Display. In addition, the model of information center serving national governance is also in the completion of basic features (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). On March 13, 2020, the Government Office collaborated with ministries, agencies, and localities to introduce 169 online public services at level 3 and 4 to the National Public Service Portal. Currently, the Ministry of Public Security, the Ministry of Finance, the Ministry of Labor, Invalids and Social Affairs, and 58 localities have added 11 online public services more to the National Public Service Portal. Over 13 thousand online profiles have been created on the National Public Service Portal (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, March 16).

Since May 12, 2020, the National Public Service Portal has provided six additional public services to help citizens and businesses overcome the difficulties during the Covid-19 pandemic. Among these, the top prioritized is 1) the support to employees whose labor contracts have been postpone and have taken unpaid leave, 2) the support to employers who borrow money to pay employees' stop-off wages, 3) the support to the extension of payment of corporate tax, 4) the support to the extension of payment of personal taxes, 5) the support to the suspension of payment to the death pension fund, 6) the support to receive and handle complaints and recommendations in helping difficult people and businesses due to the Covid-19 pandemic. A number of special public services have also been introduced on the National Public Service Portal to assist citizens and businesses during and after the Covid-19 pandemic (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, May 22).

On the morning of May 19, 2020, the Prime Minister's Administrative Procedure Reform Advisory Council held an online conference on the *Introduction of National Public Service Portal and its benefits for businesses*. The Government of Vietnam has drastically changed the state management and public service provision of the administrative apparatus to adapt to the new context of the Covid-19 pandemic. The National Public Service Portal has provided 406 online public services. Of these, 235 are online public services for businesses (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, May 22). On May 26, 2020, the Prime Minister issued the *Decision No. 701/QĐ-TTg on the Strengthening the National Committee on E-Government* (Thủ tướng Chính phủ, 2020, May 26).

Since June 2020, 20/22 ministries, ministerial-level agencies, and most local governments in Vietnam have gradually standardized their ways of periodic report. The number of digitized administrative procedures has been significantly reduced (Cổng thông tin điện tử

chính phủ, 2020, June 11). On the morning of June 30, 2020, the Ministry of Health officially announced the completion of the 100% provision of online public services (321 administrative procedures) at level 4. The success of the Ministry of Health not only happened earlier than 5 years compared with the previously set roadmap within 6 months, but has also become the first ministry to complete the provision of 100% of online public services at level 4. In the first half of 2020, the Ministry of Health The company has successfully solved 33,429 online records (Đình, 2020, June 30). The health sector has established over 90 million electronic health profiles and is updating health information of each individual citizen on its electronic information system. According to the plan, by December 31, 2020, all paper medical examination books must be replaced by the electronic form. It is also on December 31, 2020, all databases and resources of the health sector must be fully updated on its electronic information portal to build a more efficient health-care sector (Đình, 2020, June 30).

Implementing the Government’s Resolution No. 36a/NQ-CP on October 14, 2015 (Chính phủ, 2015, Occtober 14), the Ministry of Finance has continued to expand the application of information technology and the electronicization of administrative procedures in the first half of 2020. After more than 4 years of providing online public services, nearly 2 million electronic documents have been stored and managed on the Document Management and Operation program (eDocTC) of this ministry and connected with the National document linkage axis. At present, more than 95 agencies and units of the Ministry of Finance have received nearly 40,000 documents and have sent more than 12,000 documents on the National document linkage axis. By the end of June 2020, 560 out of a total of 951 administrative procedures under the jurisdiction of the Ministry of Finance (59%) have been carried out online at level 3 and 4. Of these, 351 online public services have been performed at level 4 (37%). This figure has exceeded the target of the Government’s Resolution 17/NQ-CP in 2019 on e-Government development more than 30%. The Ministry of Health is aiming to provide 634 online public services (67%) at level 3 and level 4 in 2020 (TA, 2020, July 9).

Since June 2020, all local governments and tax departments have used electronic tax system. Around 780,000 businesses (99.4%) have used electronic tax services. Nearly 8 million electronic tax profiles were received from the beginning of the year to June 19, 2020. Electronic tax payment has been linked to 55 commercial banks and 63 tax departments. About 770,000 businesses (98.9%) have registered to use electronic tax payment services. From the beginning of the year to June 19, 2020, businesses made nearly 1.8 million electronic tax payment transactions. More than 8,000 electronic profiles have been processed electronically. The Ministry of Finance has brought 198 administrative procedures on the national one-stop mechanism with the participation of 13 ministries and over 38,700 enterprises. Approximately 3,104 million electronic records have been processed on the National one-stop portal (TA, 2020, July 9). On the morning of August 26, 2020, the Ministry of Finance officially launched the State Budget Public Portal (<https://ckns.mof.gov.vn/>) (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, August 27, 07:47:36 AM).

Since July 1, 2020, the authentication service of electronic copy has been launched on the National Public Service Portal. This step is considered as a breakthrough in Vietnam’s construction of e-Government. If around 30% of more than 102 million notarized copies in 2019 could be reused more than once, it would save VND 428.4 billion for the society each year (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, June 4). On August 17, 2020, the Ministry of Public

Security held the launch of the National Data Center for the population. The National Database project on the population has been the largest information technology project in Vietnam ever, an important foundation for the electronic management of the population, and the core element of Ee-government, digital life, and digital economy (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, August 18, 15:15:59 PM). On August 19, 2020, the Government Office held the opening ceremony of the National Reporting Information System, the Government’s Information Center for direction, and administration, and announced the 1,000th online public service on the National public service portal. This important highlight has brought e-government to people’s lives another step on the path to becoming paperless government (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, August 19, 11:09:55 PM).

Since the end of August 2020, around 15.9% of online public services have been provided at level 4. This number doubled compared to that of the same period of last year. About 88.5% of state documents have been exchanged electronically. The target for the whole year of 2020 is 90%. More than 2.5 million electronic documents have been processed on the National documentation linkage axis. The national e-dovernent management and construction apparatus has been continuously expanded and improved (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). On the afternoon of August 31, 2020, the Ministry of Information and Communications officially held the Launching Ceremony of the National Data Portal (<https://data.gov.vn>) and Open Data Portal (<https://open.data.gov.vn>) (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, August 31, 17:02:19 PM).

According to the Report No: 993/BC-VPCP of the Government Office on February 10, 2020, 55/63 localities in Vietnam have organized online public administrative centers (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). A number of ministries and localities such as Quảng Ninh, the Ministry of Planning and Investment, and the Ministry of Natural Resources and Environment have launched online smart operations centers (Công thông tin điện tử chính phủ, 2020, June 11). With the cooperation of FPT Corporation, Quảng Ninh has not only made breakthroughs, but also often led the country in e-government and digital government. Around 97% of the provincial government documents have been electronicized. This figure in An Giang is 97% (Lan, 2020, February 22). Likewise, Thừa Thiên Huế province has also issued the *Electronic Government Architecture of Thừa Thiên Huế province version 2.0*. According to this model, each person working in the state apparatus will have an *electronic desk* (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, August 26, 07:22:19 AM). On September 28, 2020, Hòa Bình province held the Pilot Opening of Smart urban monitoring and operation center (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, September 29, 18:59:56 PM). This took place in Quảng Nam on October 1, 2020 (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, October 2, 10:44:21 AM). There are already 17 provinces and cities in Vietnam operating Smart urban operations centers (ICOs) (Trang tin Chính phủ điện tử, 2020, September 29, 18:59:56 PM).

In brief, although e-government has been one of the areas of great concern by the Government of Vietnam for a while, the application of information technology and e-government development often took place slowly in the past and has not led to numerous positive results. In such a context, technology enterprises have made many contributions to the construction of e-government, digital government, and digital transformation in Vietnam, but the Covid-19 pandemic has been a key contributor to make the process of Vietnam’s e-government construction not only to be accelerated, but also happen faster (Văn phòng Chính

phủ, 2020, September 22). The first manifestation of this development trend is that after the National digital transformation program was approved officially by the Prime Minister on June 3, 2020 (Thủ tướng Chính phủ, 2020, June 3), the entire government system has actively developed e-government applications based on a shared platform model and dedicated an appropriate proportion of spending to this sector (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). After less than 2 months of operating the National public service portal from December 9, 2019 to February 9, 2020, the Government Office held 29 meetings to check the implementation of the national digital transformation strategy and the policy on e-government construction (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). Simultaneously, the institutional improvement for e-government development has continuously been invested (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). The application of ICT in the industries and fields has resulted in many prominent highlights (Lan, 2020, February 22). As of February 10, 2020, e-government has saved more than 18 million working days and more than 6,300 billion in total social expenses each year (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). According to the United Nation e-government ranking for 2020, Vietnam has increased from 88 in 2018 to 86th out of 193 countries (P.V, 2020, July 14). The achieved results of the first step are of very practical significance and contribute to transforming the country management mode from traditional papers to modern digital data (Công thông tin điện tử chính phủ, 2020, June 11).

4.3. Discussion and solutions

Although the Covid-19 pandemic has contributed to Vietnam's faster digital transformation which has in practice achieved more remarkable achievements compared to those of the previous periods, Vietnam's efforts to build e-government have also faced a certain number of challenges. The study therefore addresses a number of problems and proposes some solutions to make this process take place more efficiently in the future.

Firstly, the Covid-19 pandemic has made the application of technological achievements in state management and the need to build e-government more urgent than ever. E-government has in reality also made significant contributions to the overall success of Vietnam's fight against the Covid-19 pandemic. However, the model of building e-government in the context of the Covid-19 pandemic can only be applied to special circumstances and cannot be the universal key to all the national governance functions of the the administration system in normal conditions. In practice, the rate of provision of online public services at level 4 of 8 ministries and 25 localities is still less than 10%. This alarming number is a big challenge for the target of 30% in 2020 (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). Therefore, although the fact that many legal documents as the institutional framework for e-government development have not yet been issued on time (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10) needs to be overcome immediately, the national digitalization strategies and policies to build an e-government of Vietnam should be based on the normal development of the country instead of the special events of the Covid-19 pandemic. While the heads of organizations must be aware of the importance of the national digitization strategy and the specialized divisions must assert their technological capabilities, all the stakeholders have to change their ways of working and mode of operation (Đình, 2020, June 30).

Secondly, the construction of e-government not only requires a long-term strategy, but also needs investment in physical resources and human resources. In this regard, although the infrastructure system for e-government development in Vietnam has been significantly

improved over the past few years, it is still far from being able to fully meet the actual development needs of the country. At the same time, Vietnam’s information technology human resources have become more abundant in quantity and continuously improved in quality, but still cannot master the entire process of building e-government. Some national databases that underpin e-government development have been constructed very slowly (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). The application of information technology in state management has just stoppep at the basic level (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). The operating capacity of some localities has not met modern technical requirements (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). In many cases, the Government of Vietnam has had to develop human resources for e-government and tried to overcome the losses caused by the Covid-19 pandemic. For this reason, Vietnam’s determination to build e-government is not a matter of debate, but her current resources do not allow the investment in infrastructure and human resources for the e-government to take place in a large scale.

Thirdly, although the state budget has also been abstantially affected by the Covid-19 pandemic and online public service provision can save more than 1,200 billion VND per year for Vietnam’s budget (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10), the life of the majority of the lower classes have been affected even more seriously. E-government is thus a solution strongly supported by the majority of the population, but its practical applicability to vulnerable sectors is still an issue that needs to be studied more. Currently more than two third of Vietnam’s population have used the Internet, but this rate is not equal between rural and urban areas and among different generations. E-government is hence a major step forward in the modernization of the national public administration, but its ability to cause social inequality and lack of opportunity of access to state policies is not completely excluded for the lower classes. This risk has been increasingly evident in the context of the Covid-19 pandemic, when the vulnerable parts have been increasingly affected. Longer packages of support in this context are essential for social sectors with little opportunity of access to government’s online services in the near future.

Furthermore, e-government has brought more conveniences to citizens in the handling of administrative procedures, but Vietnam is currently one of the countries with the most cyber attacks in the world (Thu, 2020, January 10, 09:30 PM) and some issues of information safety and cyber security have not been given adequate attention. The legal environment for e-government is still incomplete. A number of important decrees on personal data protection, identity, and electronic authentication have not been issued (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). Less than 10% of the state budget for information technology is usually spent on cybersecurity (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). Therefore, in addition to raising awareness of ensuring the personal information safety of each Internet user and improving the defensive capacity of the national cyber security system, the introduction of sufficiently strong sanctions to protect the legitimate rights and legal interests of online public service users is an obligatory requirement. In this regard, each citizen must personally improve their private information security skills and be fully aware of the risk of his or her personal data being stolen, but the state must build a strong legal framework for the operations of the online public service system to take place as safe as possible. Meanwhile, the simplification of administrative procedures for online public services to operate more efficiently (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22) is also a way to make electronic transactions transparent.

Finally, the use of citizens’ personal data in online public services is also a common issue of public concern for more discussion. The user data system of online public services is now a valuable resource for many stakeholders. However, the security of these data sources has not always been guaranteed and its use has not always been legal. This issue has been addressed by modern civil service administrations by open operation mechanisms and transparent administrative procedures. The disclosing of other persons’ personal information without their permission or the sale of personal data for commercial purposes is often the most strictly forbidden practice in civilized administrations. In practice, the introduction of the National public service portal and the online settlement of administrative procedures have also contributed to the transparency of the operational process of the authorities (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, May 22). The Ministry of Public Security has in reality been speeding up the development of a decree on personal data protection to be issued in 2020 (Văn phòng Chính phủ, 2020, September 22). However, the fact that personal data has been stolen and even used for illegal purposes still happens blatantly in many cases. As of February 10, 2020, the rate of timely processing of applications on the National public service portal was only 95.8% (Văn phòng Chính phủ, 2020, February 10). Therefore, in addition to technological solutions, a transparent and clear operating mechanism of the public administration is the optimal solution to problems of releasing personal information of users on cyberspace (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, March 16).

5. Conclusions and recommendations

The Covid-19 pandemic has affected the activities of all countries’ governments, but at the same time also opened up new opportunities for digital transformation and made e-government construction efforts in a number of countries more urgent than ever. In Vietnam, efforts to build e-government have been carried out more strongly. Never before has the task of building an e-government been given more priorities in investment and development by the Government of Vietnam as it was during the Covid-19 pandemic. Likewise, very few areas have been issued more policies and legal documents as the legal corridor for development than e-government. The whole Vietnamese government system has both focused on the fight against the Covid-19 pandemic and simultaneously tried to realize the given goals of e-government construction. To a certain extent it can be said that it is the Covid-19 pandemic that has been the catalyst contributing to Vietnam’s e-government construction efforts to take place faster. Vietnam’s recent successes in the development of e-government, digital government, digital economy and digital society (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, June 11) have partly resulted from the unexpected contribution of the Covid-19 pandemic. On the contrary, the achievements in the e-government construction have also contributed greatly to Vietnam’s overall success in the fight against the Covid-19 pandemic over the past year and have made the governance function of the state apparatus take place more effectively. As a result, Vietnam’s e-government ranking has been increased obviously (world 86/193) (P.V, 2020, July 14), while the state budget has also been saved about 460 billion VND per year (Cổng thông tin điện tử chính phủ, 2020, March 16). All contribute to the proof that the Covid-19 pandemic is a special boost to Vietnam’s e-government construction, but Vietnam’s fight against the Covid-19 pandemic has also inherited many achievements from her efforts to build e-government. On that basis, the Government of Vietnam has boldly set a goal that by 2025, 90% of work profiles at ministerial and provincial level must be processed in the cyber environment. 80% of the periodical reports

of the state apparatus are updated on the National Reporting Information System (Chính phủ, 2019, March 7). Nevertheless, e-government is the product of a long-established process instead of just serving the temporary goals of the Covid-19 pandemic, while the limited resources of the developing countries should be invested selectively for the construction of infrastructure and the development of human resources for the purpose of e-government construction.

References

- Bệnh viện Bạch Mai (2020, May 4). "Cuộc chiến" chống dịch COVID-19 tại Việt Nam: 100 ngày nhìn lại. Retrieved from <http://bachmai.gov.vn/tin-tuc-va-su-kien/tin-trong-nganh-menuleft-34/6232-cuoc-chien-chong-dich-covid-19-tai-viet-nam-100-ngay-nhin-lai.html> (accessed on October 4, 2020).
- Bộ Chính trị (2019, September 27). Nghị quyết về một số chủ trương, chính sách chủ động tham gia cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ tư. Số: 52-NQ/TW. Hà Nội.
- Bộ Ngoại giao (2020, June 26). Về việc sử dụng dịch vụ công trực tuyến và dịch vụ bưu chính công ích trong giải quyết TTHC về lĩnh vực lãnh sự. Số: 2148/BNG-LS. Hà Nội.
- Bộ Tài nguyên và Môi trường (2020, May 19 5). Quyết định ban hành kế hoạch của Bộ Tài nguyên và Môi trường thực hiện Nghị định Số: 45/2020/NĐ-CP ngày 08 tháng 4 năm 2020 của Chính phủ về thực hiện thủ tục hành chính trên môi trường điện tử. Số: 1123/QĐ-BTNMT. Hà Nội.
- Bộ Thông tin và Truyền thông (2020, April 3). Hướng dẫn bộ tiêu chí, chỉ tiêu kỹ thuật để đánh giá và lựa chọn giải pháp nền tảng điện toán đám mây phục vụ Chính phủ điện tử/Chính quyền điện tử. Số: 1145/BTTTT-CATTT. Hà Nội.
- Bộ Y tế (2020, December 28, 17:56 PM). Trang tin về dịch bệnh viêm đường hô hấp cấp Covid-19. Retrieved from <https://ncov.moh.gov.vn/dong-thoi-gian> (accessed on December 28, 2020).
- Chí, K. (2020, April 6). Tháng 6/2020, 100% văn bản điện tử được gửi, nhận ở cả 4 cấp chính quyền. Retrieved from <http://baochinhphu.vn/Xay-dung-Chinh-phu-dien-tu/Thang-62020-100-van-ban-dien-tu-duoc-gui-nhan-o-ca-4-cap-chinh-quyen/392128.vgp> (accessed on July 27, 2020).
- Chí, K. (2020, March 25). 65 dịch vụ công tích hợp, cung cấp trên Cổng DVCQG năm 2020. Retrieved from <http://baochinhphu.vn/Xay-dung-Chinh-phu-dien-tu/65-dich-vu-cong-tich-hop-cung-cap-tren-Cong-DVCQG-nam-2020/390919.vgp> (accessed on July 27, 2020).
- Chí, K. (2020, March 25). Kế hoạch hoạt động của UBQG về Chính phủ điện tử năm 2020. Retrieved from <http://baochinhphu.vn/Xay-dung-Chinh-phu-dien-tu/Ke-hoach-hoat-dong-cua-UBQG-ve-Chinh-phu-dien-tu-nam-2020/390905.vgp> (accessed on July 27, 2020).
- Chí, K. (2020, May 2). Triển khai chữ ký số phục vụ gửi nhận văn bản điện tử. Retrieved from <http://baochinhphu.vn/Xay-dung-Chinh-phu-dien-tu/Trien-khai-chu-ky-so-phuc-vu-gui-nhan-van-ban-dien-tu/394410.vgp> (accessed on July 27, 2020).
- Chí, K. (2020, May 24). Hoàn thiện một số dịch vụ công cung cấp trên Cổng DVCQG. Retrieved from <http://baochinhphu.vn/Xay-dung-Chinh-phu-dien-tu/Hoan-thien-mot-so-dich-vu-cong-cung-cap-tren-Cong-DVCQG/390772.vgp> (accessed on July 27, 2020).
- Chính phủ (2015, October 14). Nghị quyết về Chính phủ điện tử, Số: 36a/NQ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2019, March 7). Nghị quyết về một số nhiệm vụ, giải pháp trọng tâm phát triển chính phủ điện tử giai đoạn 2019 - 2020, định hướng đến 2025. Số: 17/NQ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2020, April 8). Nghị định về thực hiện thủ tục hành chính trên môi trường điện tử. Số: 45/2020/NĐ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2020, April 9). Nghị định quản lý, kết nối và chia sẻ dữ liệu số của cơ quan nhà nước. Số: 47/2020/NĐ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2020, August 14). Nghị định chống tin nhắn rác, thư điện tử rác, cuộc gọi rác. Số: 91/2020/NĐ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2020, January 1). Nghị quyết về nhiệm vụ, giải pháp chủ yếu thực hiện kế hoạch phát triển kinh tế - xã hội và dự toán ngân sách nhà nước năm 2020. Số: 01/NQ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2020, July 1). Nghị định quy định việc quản lý, khai thác thông tin trong Cơ sở dữ liệu quốc gia về xuất nhập cảnh; dịch vụ công trực tuyến phục vụ cấp, quản lý, kiểm soát hộ chiếu của công dân Việt Nam; kiểm soát xuất nhập cảnh bằng công kiểm soát tự động. Số: 77/2020/NĐ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2020, July 28). Nghị định quy định về cơ sở dữ liệu hộ tịch điện tử, đăng ký hộ tịch trực tuyến. Số: 87/2020/NĐ-CP. Hà Nội.

- Chính phủ (2020, March 5). Nghị định về công tác văn thư, Số: 30/2020/NĐ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2020, May 12). Nghị quyết ban hành chương trình cắt giảm, đơn giản hóa quy định liên quan đến hoạt động kinh doanh giai đoạn 2020-2025. Số: 68/NQ-CP. Hà Nội.
- Chính phủ (2020, May 29). Nghị quyết về các nhiệm vụ, giải pháp tiếp tục tháo gỡ khó khăn cho sản xuất kinh doanh, thúc đẩy giải ngân vốn đầu tư công và bảo đảm trật tự an toàn xã hội trong bối cảnh đại dịch Covid-19. Số: 84/NQ-CP. Hà Nội.
- Cổng thông tin điện tử chính phủ (2020, June 11). 20/22 bộ, cơ quan ngang bộ chuẩn hóa một bước các chế độ báo cáo định kỳ. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/2022-bo-co-quan-ngang-bo-chuan-hoa-mot-buoc-cac-che-do-bao-cai-dinh-ky-a-NewsDetails-37869-14-186.html> (accessed on July 27, 2020).
- Cổng thông tin điện tử chính phủ (2020, June 4). Bản sao điện tử được chứng thực có giá trị như bản chính. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/ban-sao-dien-tu-duoc-chung-thuc-co-gia-tri-nhu-ban-chinh-a-NewsDetails-37867-14-186.html> (accessed on July 27, 2020).
- Cổng thông tin điện tử chính phủ (2020, March 16). 169 dịch vụ công được triển khai trên Cổng Dịch vụ công Quốc gia. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/169-dich-vu-cong-duoc-trien-khai-tren-cong-dich-vu-cong-quoc-gia-a-NewsDetails-37858-14-186.html> (accessed on July 27, 2020).
- Cổng thông tin điện tử chính phủ (2020, March 16). Hệ thống thông tin báo cáo Chính phủ: Tiết kiệm khoảng 460 tỷ đồng/năm. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/he-thong-thong-tin-bao-cai-chinh-phu-tiet-kiem-khoang-460-ty-dongnam-a-NewsDetails-37856-14-186.html> (accessed on July 27, 2020).
- Cổng thông tin điện tử chính phủ (2020, May 22). Giới thiệu Cổng DVCQG và những lợi ích dành cho doanh nghiệp. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/gioi-thieu-cong-dvcqg-va-nhung-loi-ich-danh-cho-doanh-nghiep-a-NewsDetails-37865-14-186.html> (accessed on July 27, 2020).
- Cổng thông tin điện tử chính phủ (2020, May 26 tháng 5). Bộ Tài nguyên và Môi trường triển khai thực hiện TTHC trên môi trường điện tử. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/bo-tai-nguyen-va-moi-truong-trien-khai-thuc-hien-tthc-tren-moi-truong-dien-tu-a-NewsDetails-37866-14-186.html> (accessed on July 27, 2020).
- Cổng thông tin điện tử tỉnh Tuyên Quang (2020, December 2, 08:30 AM). 'Bệnh nhân 1342' là F0 của ba ca nhiễm mới tại TP HCM. Retrieved from <https://tuyenquang.gov.vn/noidung/tintuc/Pages/chi-tiet-tin-tuc.aspx?ItemID=17665&l=Tintuc&lv=102> (accessed on December 28, 2020).
- Cổng TTĐT (2020, May 19). Kế hoạch của Bộ Tài nguyên và Môi trường thực hiện Nghị định số 45/2020/NĐ-CP ngày 08 tháng 4 năm 2020 của Chính phủ về thực hiện thủ tục hành chính trên môi trường điện tử. Retrieved from <http://www.monre.gov.vn/Pages/ke-hoach-cua-bo-tai-nguyen-va-moi-truong-thuc-hien-nghi-dinh-so-452020nd-cp-ngay-08-thang-4-nam-2020-cua-chinh-phu-ve-thuc-hien-thu-tuc-hanh-chinh-tren-moi-truong-dien-tu.aspx> (accessed on October 15, 2020).
- Đình, N. (2020, June 30). Bộ đầu tiên cung cấp toàn bộ dịch vụ công trực tuyến mức độ 4. Retrieved from <http://baochinhphu.vn/Hoat-dong-cua-lanh-dao-Dang-Nha-nuoc/Bo-dau-tien-cung-cap-toan-bo-dich-vu-cong-truc-tuyen-muc-do-4/399369.vgp> (accessed on July 27, 2020).
- L.Anh (2020, December 26, 19:34 PM). Bộ Y tế công bố bệnh nhân mắc COVID-19 nhập cảnh trái phép qua đường mòn. Retrieved from <https://tuoitre.vn/bo-y-te-cong-bo-benh-nhan-mac-covid-19-nhap-can-trai-phiep-qua-duong-mon-20201226192646901.htm> (accessed on December 28, 2020).
- Lan, A. (2020, February 22). Đây mạnh xây dựng Chính phủ điện tử. Retrieved from <https://nhandan.com.vn/khoahoc-congngh/day-manh-xay-dung-chinh-phu-dien-tu-473264/> (accessed on July 26, 2020).
- Lê, B. (2020, September 23, 13:07 PM). Bệnh nhân cuối cùng xuất viện, Đà Nẵng chính thức "sạch bóng" COVID-19. Retrieved from <https://ncov.moh.gov.vn/web/guest/-/6847426-209> (accessed on October 4, 2020).
- Mạch, T. (2020, September 1, 14:10 PM), Bệnh nhân mắc Covid-19 đầu tiên của Đà Nẵng đã bốn lần âm tính. Retrieved from <https://nhandan.com.vn/tin-tuc-y-te/benh-nhan-mac-covid-19-dau-tien-cua-da-nang-da-bon-lan-am-tinh-615191/> (accessed on October 4, 2020).
- Mai, T. D. (2020). Xây dựng Chính phủ điện tử hướng tới Chính phủ số và nền kinh tế số ở Việt Nam. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/xay-dung-chinh-phu-dien-tu-huong-toi-chinh-phu-so-va-nen-kinh-te-so-o-viet-nam-a-NewsDetails-37599-14-186.html> (accessed on July 26, 2020).
- Ngọc, L. (2020, September 10, 15:11 PM). Triển vọng phục hồi kinh tế của Việt Nam 'sáng' nhất Đông Nam Á. Retrieved from <http://thoibaotaichinhvietnam.vn/pages/kinh-doanh/2020-09-10/trien-vong-phuc-hoi-kinh-te-cua-viet-nam-sang-nhat-dong-nam-a-92105.aspx> (accessed on October 4, 2020).

- Nguyễn, C. (2020, December 16, 10:43 AM). Gỡ bỏ phong tỏa các địa điểm liên quan đến bệnh nhân 1342. Retrieved from <http://cand.com.vn/y-te/Go-bo-phong-toa-cac-dia-diem-lien-quan-den-benh-nhan-1342-623774/> (accessed on December 28, 2020).
- P.V (2020, July 14). Việt Nam thuộc nhóm các nước có chỉ số phát triển Chính phủ điện tử ở mức cao. Retrieved from <https://vtv.vn/cong-nghe/viet-nam-thuoc-nhom-cac-nuoc-co-chi-so-phat-trien-chinh-phu-dien-tu-o-muc-cao-20200714113812256.htm> (accessed on July 27, 2020).
- Phan, C. (2020, September 1, 12:25 PM). Bệnh nhân 416 được điều trị khỏi Covid-19. Retrieved from <https://baodanang.vn/ytesuckhoe/202009/benh-nhan-416-duoc-dieu-tri-khoi-covid-19-3701974/> (accessed on October 4, 2020).
- Quốc hội (2005, November 29). Luật Giao dịch điện tử. Số: 51/2005/QH11, ngày 29 tháng 11 năm 2005, Hà Nội.
- Quốc hội (2015, December 28). Luật An toàn thông tin mạng. Luật số: 86/2015/QH13. *Công báo*. Số 1239 + 1240, pp. 3-30.
- Quốc hội (2018, June 12). Luật An ninh mạng. Luật số: 24/2018/QH14. Hà Nội.
- TA (2020, July 9). Bộ Tài chính đạt nhiều kết quả trong triển khai chính phủ điện tử. Retrieved from <http://baohinhphu.vn/Xay-dung-Chinh-phu-dien-tu/Bo-Tai-chinh-dat-nhieu-ket-qua-trong-trien-khai-chinh-phu-dien-tu/400317.vgp> (accessed on July 27, 2020).
- Tạp chí GTVT (2020, August 3, 10:43 AM). Ngành dịch vụ logistics Việt Nam trong đại dịch Covid-19. Retrieved from <http://www.ptscdinhvu.com.vn/bv-373--Nganh-dich-vu-logistics-Viet-Nam-trong-dai-dich-Covid-19.htm#.X36EUOW3vIU> (accessed on October 8, 2020).
- Thủ tướng Chính phủ (2020, July 22). Quyết định về mã định danh điện tử của các cơ quan, tổ chức phục vụ kết nối, chia sẻ dữ liệu với các bộ, ngành, địa phương. Số: 20/2020/QĐ-TTg. Hà Nội.
- Thủ tướng Chính phủ (2020, June 3). Quyết định phê duyệt “Chương trình chuyển đổi số quốc gia đến năm 2025 định hướng đến năm 2030. Số: 749/QĐ-TTg. Hà Nội.
- Thủ tướng Chính phủ (2020, March 11). Chỉ thị về tiếp tục đẩy mạnh phòng, chống dịch Covid-19 trong tình hình mới. Số: 13/CT-TTg. Hà Nội.
- Thủ tướng Chính phủ (2020, March 11). Quyết định về việc phê duyệt điều chỉnh chủ trương đầu tư dự án cơ sở dữ liệu quốc gia về dân cư. Số: 366/QĐ-TTg. Hà Nội.
- Thủ tướng Chính phủ (2020, March 24). Quyết định phê duyệt danh mục dịch vụ công tích hợp, cung cấp trên cổng dịch vụ công quốc gia năm 2020. Số: 411/QĐ-TTg. Hà Nội.
- Thủ tướng Chính phủ (2020, March 4). Chỉ thị về các nhiệm vụ, giải pháp cấp bách tháo gỡ khó khăn cho sản xuất kinh doanh, bảo đảm an sinh xã hội ứng phó với dịch Covid-19. Số: 11/CT-TTg. Hà Nội.
- Thủ tướng Chính phủ (2020, May 26). Quyết định Kiện toàn Ủy ban Quốc gia về Chính phủ điện tử. Số: 701/QĐ-TTg. Hà Nội.
- Thủ tướng Chính phủ (2020, October 8). Quyết định Phê duyệt nhiệm vụ lập Quy hoạch hạ tầng thông tin và truyền thông thời kỳ 2021 - 2030, tầm nhìn đến năm 2050. Số: 1532/QĐ-TTg. Hà Nội.
- Thủ tướng Chính phủ ký (2020, February 24). Quyết định ban hành Bộ Chỉ tiêu tổng hợp báo cáo định kỳ và báo cáo thông kê về về kinh tế - xã hội phục vụ sự chỉ đạo, điều hành của Chính phủ, Thủ tướng Chính phủ. Số: 293/QĐ-TTg. Hà Nội.
- Thu, H. (2020, January 10, 09:30 PM). Những con số nổi bật an ninh mạng năm 2019 và dự báo 2020. Retrieved from <http://tapchitaichinh.vn/tai-chinh-gia-dinh/nhung-con-so-noi-bat-an-ninh-mang-nam-2019-va-du-bao-2020-317741.html> (accessed on September 18, 2020).
- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, August 18, 15:15:59 PM). Ra mắt Trung tâm Dữ liệu Quốc gia về dân cư. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/ra-mat-trung-tam-du-lieu-quoc-gia-ve-dan-cu-a-newsdetails-37876-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).
- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, August 19, 11:09:55 PM). Khai trương Trung tâm Thông tin, chỉ đạo, điều hành. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/khai-truong-trung-tam-thong-tin-chi-dao-dieu-hanh-a-newsdetails-37877-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).
- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, August 26, 07:22:19 AM). Thừa Thiên Huế ban hành Kiến trúc Chính quyền điện tử. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/thua-thien-hue-ban-hanh-kien-truc-chinh-quyen-dien-tu-a-newsdetails-37880-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).
- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, August 27, 07:47:36 AM). Bộ Tài chính khai trương Cổng công khai Ngân sách nhà nước. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/bo-tai-chinh-khai-truong-cong-cong-khai-ngan-sach-nha-nuoc-a-newsdetails-37882-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).

- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, August 31, 17:02:19 PM). Cổng dữ liệu quốc gia cung cấp bức tranh tổng thể về dữ liệu của cơ quan nhà nước. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/cong-du-lieu-quoc-gia-cung-cap-buc-tranh-tong-the-ve-du-lieu-cua-co-quan-nha-nuoc-a-newsdetails-37883-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).
- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, October 13, 09:31:56 AM). Tháng 10/2020, hoàn thành xây dựng Nền tảng tích hợp, chia sẻ dữ liệu cấp bộ/tỉnh. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/thang-102020-hoan-thanh-xay-dung-nen-tang-tich-hop-chia-se-du-lieu-cap-botinh-a-newsdetails-37890-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).
- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, October 14, 15:51:06 PM). Chính phủ số, là chiến lược trọng tâm quốc gia của Việt Nam. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/chinh-phu-so-la-chien-luoc-trong-tam-quoc-gia-cua-viet-nam-a-newsdetails-37892-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).
- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, October 2, 10:44:21 AM). Quảng Nam khai trương Trung tâm Điều hành thông minh. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/quang-nam-khai-truong-trung-tam-dieu-hanh-thong-minh-a-newsdetails-37889-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).
- Trang tin Chính phủ điện tử (2020, September 29, 18:59:56 PM). Khai trương Trung tâm giám sát, điều hành đô thị thông minh tỉnh Hòa Bình. Retrieved from <http://egov.chinhphu.vn/khai-truong-trung-tam-giam-sat-dieu-hanh-do-thi-thong-minh-tinh-hoa-binh-a-newsdetails-37886-14-186.html> (accessed on October 15, 2020).
- TTXVN (2019, April 14). Xây dựng Chính phủ điện tử là ưu tiên hàng đầu của Việt Nam. Retrieved from <http://baovanhoa.vn/van-hoa/chinh-sach-quan-ly/artmid/568/articleid/17532/xay-dung-chinh-phu-dien-tu-la-uu-tien-hang-dau-cua-viet-nam> (accessed on July 27, 2020).
- Ủy ban Quốc gia về Chính phủ điện tử (2020, March 23). Quyết định ban hành kế hoạch hoạt động của Ủy ban Quốc gia về Chính phủ điện tử năm 2020. Số: 993/BC-VPCP. Hà Nội.
- Văn phòng Chính phủ (2020, February 10). Báo cáo một số kết quả triển khai nhiệm vụ cải cách hành chính gắn kết với xây dựng chính phủ điện tử do Văn phòng Chính phủ chủ trì triển khai thực hiện trong năm 2019. Số: 993/BC-VPCP. Hà Nội.
- Văn phòng Chính phủ (2020, January 22). Hướng dẫn xây dựng, kết nối Hệ thống thông tin báo cáo của bộ, ngành, địa phương với Hệ thống thông tin báo cáo Chính phủ. Số: 598/VPCP-KSTT. Hà Nội.
- Văn phòng Chính phủ (2020, March 23). Kết luận của Thủ tướng Chính phủ Nguyễn Xuân Phúc tại Hội nghị công bố dịch vụ công trực tuyến, sơ kết 03 tháng vận hành Cổng dịch vụ công quốc gia và ra mắt hệ thống thông tin báo cáo Chính phủ. Số: 119/TB-VPCP. Hà Nội.
- Văn phòng Chính phủ (2020, September 22). Thông báo Kết luận của Thủ tướng Chính phủ Nguyễn Xuân Phúc tại Hội nghị trực tuyến Ủy ban Quốc gia về Chính phủ điện tử với các Ban chỉ đạo xây dựng chính phủ điện tử, chính quyền điện tử bộ, ngành, địa phương ngày 26 tháng 8 năm 2020. Số: 339/TB-VPCP. Hà Nội.
- Võ, T. (2020, February 17, 11:56 AM). 2 ca nhiễm COVID-19 đầu tiên ở Việt Nam điều trị tại bệnh viện huyện âm tính với virus. Retrieved from <https://ncov.moh.gov.vn/-/2-ca-nhiem-covid-19-au-tien-o-viet-nam-ieu-tri-tai-benh-vien-huyen-am-tinh-voi-virus> (accessed on October 4, 2020).
- Vũ, P. N. (2020, June 19). Đón đọc triển khai Nghị quyết số 84/NQ-CP của Chính phủ. Retrieved from <http://baochinhphu.vn/Xay-dung-Chinh-phu-dien-tu/Don-doc-trien-khai-Nghi-quyet-so-84NQCP-cua-Chinh-phu/398489.vgp> (accessed on July 27, 2020).
- Vũ, P. N. (2020, June 5). Việt Nam phấn đấu thuộc nhóm 50 nước dẫn đầu về Chính phủ điện tử. Retrieved from <http://baochinhphu.vn/Xay-dung-Chinh-phu-dien-tu/Viet-Nam-phan-dau-thuoc-nhom-50-nuoc-dan-dau-ve-Chinh-phu-dien-tu/397356.vgp> (accessed on July 27, 2020).

Khái quát về hộ chiếu vaccine

General overview of vaccine passport

Đào Tấn Anh^{1*}, Trương Hoàng Long¹

¹Trường Đại học Luật Tp.HCM, Việt Nam

*Tác giả liên hệ, Email: 1953801012006@email.hcmulaw.edu.vn

THÔNG TIN

TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

Duyệt đăng:

Từ khóa:

Hộ chiếu vaccine, tích cực, hạn chế, khái quát.

Keywords: Vaccine passport, positive, limit, general overview.

Hộ chiếu vaccine là một loại giấy tờ mà khi một cá nhân đáp ứng được những điều kiện cần thiết theo quy định của mỗi quốc gia, dùng để xuất cảnh, nhập cảnh hoặc đi lại trong một lãnh thổ nhất định. Xuất phát từ khái niệm này, hộ chiếu vaccine có những vai trò tích cực như phát triển lại nền kinh tế Việt Nam, giúp bảo đảm được quyền công dân mà cụ thể là quyền tự do đi lại của công dân. Đồng thời, “nó” dẫn đến sự mất bình đẳng, không công bằng giữa những người chưa tiêm vaccine – người tiêm vaccine và những người có hộ chiếu vaccine – người không có hộ chiếu vaccine.

ABSTRACT

Vaccine passport is a document that, when an individual meets the necessary conditions prescribed by each country, is used to exit, enter or travel within a certain territory. Stemming from this concept, the vaccine passport has positive roles such as redevelopment of Vietnam's economy, helping to ensure citizenship rights, specifically the freedom of movement of citizens. At the same time, “it” leads to inequality, unfairness between those who have not been vaccinated - those who have been vaccinated and those who have vaccine passports - who do not have vaccine passports.

Dẫn nhập

Dịch bệnh Covid 19 đã và đang là vấn nạn mang tính toàn cầu, ảnh hưởng đến mọi mặt của đời sống kinh tế, văn hóa, xã hội, pháp luật,... Theo đó, Virus corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2, viết tắt SARS-CoV-2²¹, trước đây có tên là virus corona mới 2019 (2019-nCoV) và cũng được gọi là virus corona ở người 2019 (HCoV-19 hoặc hCoV-19), là một chủng coronavirus gây ra bệnh viêm đường hô hấp cấp do virus corona 2019 (Covid-19), xuất hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019, trong đợt bùng phát đại dịch Covid-19 ở thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và bắt đầu lây lan nhanh chóng, sau đó trở thành một đại dịch toàn cầu.²² Từ những ảnh hưởng nặng nề mà cơn đại dịch này đã đem lại, các quốc gia đã có những phương thức để phòng và chống dịch nhằm hạn chế khả năng lây lan và ảnh hưởng đến tính mạng của con người mà căn bệnh này gây ra. Xuất phát từ những phương pháp, cách thức phòng chống dịch hiện nay dẫn đến việc hạn chế một số quyền cơ bản của con người như quyền tự do đi lại và cư trú trong nước, quyền tiếp cận thông tin, quyền tự do thông tin,... ảnh hưởng đến quyền cơ bản mà các hệ thống pháp luật trên thế giới đều thừa nhận. Nhằm khắc phục, bảo đảm được những quyền cơ bản đó thì hộ chiếu vaccine ra đời.

Có thể thấy rằng, các nước trên thế giới đã bắt đầu chấp nhận và cho lưu hành hộ chiếu vaccine một cách rộng rãi. Từ đầu năm 2021 đã có một số quốc gia như Estonia, Romania, Gruzia,... khi họ chấp nhận đón khách quốc tế có chứng nhận tiêm vaccine ít nhất trong vòng 10 ngày mà không cần thực hiện tự cách ly; còn những ai mới chỉ tiêm đủ 2 mũi vaccine trong vòng 72 giờ trước khi nhập cảnh vẫn sẽ phải thực hiện 14 ngày tự cách ly²³. Hay bảy quốc gia châu Âu đầu tiên cấp hộ chiếu Vaccine²⁴ gồm Bulgaria, Czech, Đan Mạch, Đức, Hy Lạp, Croatia và Ba Lan, đã cấp chứng chỉ du lịch Covid-19, hay còn gọi là “*hộ chiếu vaccine Covid-19*” đầu tiên của Liên minh châu Âu (EU), cho phép đi lại xuyên biên giới trong khối 27 thành viên.

Ở Việt Nam, thí điểm chuyển bay “*hộ chiếu vaccine*” về tới sân bay Vân Đồn vào ngày 04 tháng 09 năm 2021²⁵, toàn bộ hành khách trên chuyến bay đáp ứng đủ 2 điều

²¹ (Severe acute respiratory syndrome corona virus 2)

²² SARS – CoV – 2 [<https://vi.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2>] (Truy cập ngày 04/9/2021).

²³ Hộ chiếu vaccine COVID-19: Thí điểm nhưng cần cẩn trọng – [<https://dangcongsan.vn/phong-chong-dich-covid-19/ho-chieu-vaccine-covid-19-thi-diem-nhung-can-can-trong-585757.html>] (Truy cập ngày 05/9/2021).

²⁴ Bảy nước Châu Âu đầu tiên cấp “hộ chiếu Vaccine” – [<https://thuvienphapluat.vn/tintuc/vn/thoi-su-phap-luat/quoc-te/35964/bay-nuoc-chau-au-dau-tien-cap-%E2%80%98ho-chieu-vaccine>] (Truy cập ngày 05/09/2021).

²⁵ [<http://www.congdoan.vn/tin-tuc/thoi-su-487/chuyen-bay-thi-diem-%E2%80%98cho-chieu-vaccine%E2%80%98dau-tien-ve-toi-san-bay-van-don-594547.tld>] (Truy cập ngày 05/9/2021).

kiện: tiêm đủ liều vaccine phòng Covid-19 (liều cuối cùng tiêm trong thời gian ít nhất 14 ngày và không quá 12 tháng tính đến thời điểm nhập cảnh); có kết quả xét nghiệm âm tính với SARS-CoV-2 (bằng phương pháp RT-PCR) trong vòng 72 giờ trước khi xuất cảnh và được cơ quan có thẩm quyền của nước sở tại chứng nhận. Và sau khi nhập cảnh tại Sân bay Vân Đồn, hành khách đã di chuyển về khách sạn Novotel Hạ Long (Quảng Ninh) thực hiện cách ly y tế tập trung 7 ngày (rút ngắn 7 đến 14 ngày so với quy trình bình thường, tùy thuộc vào chủng biến thể Covid-19 nơi hành khách xuất cảnh).

Tuy nhiên, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khẳng định không khuyến khích sử dụng hộ chiếu vaccine cho các hoạt động đi lại²⁶. Không ít nhà phân tích lo ngại, nếu hộ chiếu vaccine sớm được phát hành, các nước giàu lại là các nước chiếm ưu thế hơn trong việc mở cửa trở lại nền kinh tế; trong khi đó, các nước nghèo vẫn đang phải “vật lộn” để có được nguồn cung vaccine do bất bình đẳng trong cơ chế phân phối và sẽ ngày càng bị tụt lại phía sau.²⁷

Nội dung

1. Khái niệm về hộ chiếu Vaccine

Theo định nghĩa trong Từ điển Black’s Law, hộ chiếu (Passport²⁸) theo luật hiện đại, là giấy phép thông hành, được cấp bởi người có thẩm quyền nhằm di chuyển từ nơi này đến nơi khác. Xét từ khía cạnh pháp luật quốc gia mà cụ thể là tại khoản 2 Điều 3 Luật Xuất cảnh, nhập cảnh của công dân Việt Nam năm 2019 thì *hộ chiếu là giấy tờ thuộc quyền sở hữu của Nhà nước, do cơ quan có thẩm quyền của Việt Nam cấp cho công dân Việt Nam sử dụng để xuất cảnh, nhập cảnh, chứng minh quốc tịch và nhân thân*. Đây là loại giấy tờ cần thiết và là điều kiện cần để công dân có thể xuất cảnh sang nước khác và ngược lại là nhập cảnh. Nhưng với nhu cầu, và tình hình thực tế hiện nay xuất hiện thuật ngữ “*hộ chiếu Vaccine*” hay “*Chứng chỉ Xanh kỹ thuật số*”²⁹ đã xuất hiện trên thực tế.

²⁶ Nguyên văn: “At the present time, it is WHO’s position that national authorities and conveyance operators should not introduce requirements of proof of COVID-19 vaccination for international travel as a condition for departure or entry, given that there are still critical unknowns regarding the efficacy of vaccination in reducing transmission.” – [<https://www.who.int/news-room/articles-detail/interim-position-paper-considerations-regarding-proof-of-covid-19-vaccination-for-international-travellers>]

(Truy cập ngày 05/09/2021).

²⁷ Nên thí điểm áp dụng “hộ chiếu vaccine” trước khi triển khai rộng rãi – [<https://vov.vn/xa-hoi/tin-24h/nen-thi-diem-ap-dung-ho-chieu-vaccine-truoc-khi-trien-khai-rong-rai-845452.vov>] (Truy cập ngày 05/9/2021).

²⁸ Nguyên văn: “In Modern law. A warrant of protection and authority to travel, granted by the competent officer to persons moving from place to place.”

²⁹ Theo cách gọi của Ủy ban Châu Âu.

Từ đó, theo tác giả hộ chiếu vaccine là một loại giấy tờ mà khi một cá nhân đáp ứng được những điều kiện cần thiết theo quy định của mỗi quốc gia, dùng để xuất cảnh, nhập cảnh hoặc đi lại trong một lãnh thổ nhất định.

Có những quan điểm khác nhau về khái niệm này, ví dụ như có quan điểm của Nguyen (2021), cho rằng *“hộ chiếu vaccin thực chất là chứng nhận đã tiêm chủng đầy đủ các mũi vaccine ngừa Covid-19 cho phép người dân theo dõi lịch sử tiêm chủng của bản thân qua các lần tiêm. Sau khi người dân được tiêm phòng Covid-19 sẽ được cấp chứng nhận tiêm và mã QR-code xác nhận, cùng với đó, nhân viên y tế sẽ cập nhật kết quả tiêm chủng lên hệ thống phần mềm cho họ giúp cơ quan quản lý nắm bắt được các thông tin, số liệu liên quan phục vụ cho việc triển khai tiêm vaccin phòng Covid-19 và giám sát thông tin những người đã được tiêm ngừa”*.

Như đã đề cập, vấn đề cấp và thừa nhận hộ chiếu vaccine trên thực tế đã được thực hiện ở một số quốc gia, vùng lãnh thổ nhất định. Nhưng tựu chung lại, chúng ta có thể thấy rằng hộ chiếu vaccine có thể được thể hiện ở những hình thức khác nhau xuất phát từ cơ quan nhà nước có thẩm quyền ban hành (bảng điện tử, QR-Code, bảng giấy) nhưng đều có chung mục đích là đảm bảo được các quyền cơ bản của con người trong thời gian áp dụng các biện pháp phòng, chống dịch Covid-19 như hiện nay.

2. Tác động của hộ chiếu Vaccine

Một vấn đề nào đó phát sinh trong thực tiễn xã hội đều có tính hai mặt và theo đó, hộ chiếu vaccine cũng có tác động tích cực và đồng thời cũng có những hạn chế nhất định trong thực tiễn áp dụng.

2.1 Mặt tích cực

Xét về góc độ kinh tế, hộ chiếu vaccine có thể giúp cho nền kinh tế mà cụ thể là về du lịch của một quốc gia, vùng lãnh thổ hay một đơn vị hành chính cấp tỉnh (thành phố) có thể khôi phục lại trạng thái bình thường sau những chuỗi ngày bị ảnh hưởng nghiêm trọng của đại dịch Covid-19 như năm 2020 và nửa đầu năm 2021, đại dịch Covid-19 đã gây tổn thất nặng nề cho ngành Du lịch Việt Nam nói chung và các tỉnh thành nói riêng. Và trên thế giới hiện nay, cụ thể Ở Đông Nam Á, trưa ngày 01 tháng 7 năm 2021, có 25 du khách quốc tế đầu tiên đã đến đảo Phuket của Thái Lan trên chuyến bay của Etihad trong bối cảnh nước này đang nỗ lực khôi phục ngành du lịch bị dịch Covid-19 tàn phá. Phuket trở thành địa điểm đầu tiên ở quốc gia Đông Nam Á mở cửa cho du khách

nước ngoài đã tiêm chủng đầy đủ và được chứng nhận không mắc Covid-19 theo một chương trình thí điểm có tên gọi “*Hộp cát Phuket*”³⁰.

Ngay tại Kết luận số 07/KL – TW của Bộ Chính trị về một số nhiệm vụ trọng tâm tăng cường công tác phòng, chống dịch Covid-19 và phát triển kinh tế - xã hội ngày 11 tháng 06 năm 2021, đã nêu rõ, “tập trung chỉ đạo, tháo gỡ những vướng mắc về mặt pháp lý huy động mọi nguồn lực, khuyến khích xã hội hoá, phát triển “*Quỹ vắc-xin*” phòng, chống Covid-19, xem xét cho phép tổ chức, cá nhân đủ điều kiện theo quy định của Nhà nước tham gia vào lĩnh vực mua, cung cấp vắc-xin ngừa Covid-19, để đẩy nhanh việc mua và tổ chức tốt việc tiêm vắc-xin cho người dân, trong đó, tập trung cho các đối tượng ở tuyến đầu phòng, chống dịch, vùng có nguy cơ cao, người lao động trực tiếp sản xuất ở các khu công nghiệp; nghiên cứu, xem xét việc tiêm vắc-xin cho trẻ em. Sớm xây dựng, công khai chương trình, kế hoạch tiêm vắc-xin cho người dân nhằm đạt miễn dịch cộng đồng với lộ trình thời gian cụ thể. Tiếp tục xây dựng cơ chế, chính sách khuyến khích, hỗ trợ, thúc đẩy hoạt động nghiên cứu, phát triển vắc-xin trong nước. Đẩy mạnh hợp tác quốc tế trong phòng, chống dịch, tiếp cận bình đẳng trong cung cấp vắc-xin, nhất là với đối tác, bạn bè truyền thống có tiềm lực về nghiên cứu ứng dụng y khoa trong lĩnh vực sản xuất, cung cấp vắc-xin. Đồng thời, nghiên cứu cho thí điểm sử dụng hộ chiếu vắc-xin với khách quốc tế đến một số trung tâm du lịch có thể kiểm soát được dịch bệnh, như Phú Quốc, Kiên Giang”.

Từ đó, nếu như Việt Nam tiếp cận, sử dụng và cho phát triển hộ chiếu vaccine, sẽ giúp đất nước trở lại “*trạng thái bình thường mới*”, thúc đẩy, khôi phục nền kinh tế, du lịch, văn hóa và xã hội.

Ngoài ra, khi xem xét dưới góc độ quyền con người, cụ thể là quyền tự do đi lại của con người. Chúng ta có thể thấy rằng, Điều 23 Hiến pháp năm 2013 ghi nhận “*Công dân có quyền tự do đi lại và cư trú ở trong nước, có quyền ra nước ngoài và từ nước ngoài về nước*”, có thể kết luận được rằng nguyên tắc hiến định này thể hiện rõ, một công dân Việt Nam có (i) quyền tự do đi lại và cư trú trong nước, (ii) có quyền ra nước ngoài và (iii) có quyền từ nước ngoài trở về. Khi xem xét đối chiếu với quy định của pháp luật quốc tế mà cụ thể tại Điều 13 Tuyên ngôn Nhân quyền quốc tế (UDHR 1948)³¹ đã thể hiện rằng “*mọi người đều có quyền tự do đi lại và tự do cư trú trong biên giới của mỗi bang*” và “*mọi người đều có quyền rời khỏi bất kỳ quốc gia nào, kể cả quốc gia của mình*”

³⁰ <https://dangcongsan.vn/phong-chong-dich-covid-19/ho-chieu-vaccine-covid-19-thi-diem-nhung-can-can-trong-585757.html> (Truy cập ngày 05/9/2021).

³¹ Nguyên văn: Article 13

1. Everyone has the right to freedom of movement and residence within the borders of each state.
2. Everyone has the right to leave any country, including his own, and to return to his country.

và trở về quốc gia của mình”. Có thể thấy, pháp luật quốc gia mà cụ thể là pháp luật Việt Nam về quyền tự do đi lại, có nét tương đồng với quy định của pháp luật quốc tế về quyền tự do đi lại trong Tuyên ngôn Nhân quyền quốc tế (UDHR 1948).

Nhưng khi xuất hiện đại dịch Covid-19, vấn đề về quyền con người cụ thể là quyền tự do đi lại của công dân có một số hạn chế nhất định, như ngày 15 tháng 08 năm 2021, Ủy ban nhân dân (UBND) Thành phố Hồ Chí Minh ban hành Công văn số 2718 về việc tiếp tục áp dụng biện pháp giãn cách xã hội toàn Thành phố để quyết liệt kiểm soát phòng, chống dịch Covid-19 với tinh thần Chỉ thị số 16/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ ban hành ngày 31 tháng 3 năm 2020 về thực hiện các biện pháp cấp bách phòng, chống dịch Covid-19 (Chỉ thị số 16) của Thủ tướng Chính phủ với nguyên tắc “*ai ở đâu thì ở đó*” hay Công văn số 969/TTg-KGVX ngày 17/7/2021 về việc thực hiện giãn cách xã hội phòng, chống dịch tại một số địa phương của Thủ tướng Chính phủ với nội dung đồng ý áp dụng biện pháp giãn cách xã hội trên phạm vi toàn tỉnh, thành phố theo quy định tại Chỉ thị số 16/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ (sau đây gọi tắt là Chỉ thị 16) đối với các địa phương: cùng với Thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh Bình Dương, Đồng Nai đã thực hiện, bổ sung thành phố Cần Thơ và các tỉnh: Bình Phước, Tây Ninh, Bà Rịa - Vũng Tàu, Tiền Giang, Long An, Vĩnh Long, Đồng Tháp, Bến Tre, Hậu Giang, An Giang, Bạc Liêu, Sóc Trăng, Trà Vinh, Cà Mau, Kiên Giang. Từ đó, có thể thấy được việc áp dụng Chỉ thị 16 đã ảnh hưởng đến quyền tự do đi lại của công dân Việt Nam. Nhưng căn cứ vào những quy định cụ thể tại khoản 2 Điều 14 Hiến pháp 2013³², Luật phòng, chống bệnh truyền nhiễm năm 2007, Quyết định số 447/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính Phủ ngày 01/4/2021 về công bố dịch Covid-19³³ là đại dịch và Chỉ thị số 16/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ ban hành ngày 31 tháng 3 năm 2020 về thực hiện các biện pháp cấp bách phòng, chống dịch Covid-19³⁴. Thì quyền con người mà cụ thể là quyền tự do đi lại bị hạn chế theo quy định của pháp luật trong thời gian công bố dịch Covid-19 là đại dịch và áp dụng Chỉ thị 16.

Khi Việt Nam, thừa nhận và áp dụng hộ chiếu vaccine có thể giải quyết được vấn đề về quyền tự do của công dân. Như một số tác giả Vu và Nguyen (2019) đã khẳng định “*Quyền tự do đi lại có ý nghĩa rất quan trọng vì nó tạo tiền đề để một cá nhân hưởng thụ*

³² Khoản 2 Điều 14 Hiến pháp năm 2013: Quyền con người, quyền công dân chỉ có thể bị hạn chế theo quy định của luật trong trường hợp cần thiết vì lý do quốc phòng, an ninh quốc gia, trật tự, an toàn xã hội, đạo đức xã hội, sức khỏe của cộng đồng.

³³ Tham khảo quyết định tại địa chỉ: http://vanban.chinhphu.vn/portal/page/portal/chinhphu/hethongvanban?class_id=2&mode=detail&document_id=199640

³⁴ Tham khảo văn bản tại địa chỉ: [<https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Chi-thi-16-CT-TTg-2020-thuc-hien-bien-phap-cap-bach-phong-chong-dich-COVID-19-438648.aspx>]

các quyền dân sự, chính trị cũng như các quyền kinh tế, xã hội và văn hóa khác. Không chỉ vậy, tự do đi lại của các cá nhân còn là điều kiện để thúc đẩy sự phát triển kinh tế, xã hội của các quốc gia. Hạn chế bất hợp lý quyền tự do đi lại không những làm tổn hại đến quyền con người của các cá nhân mà còn cản trở sự phát triển về mọi mặt của xã hội”. Từ đó, nếu như Việt Nam áp dụng hộ chiếu vaccine, sẽ giúp công dân của mình hưởng thụ các quyền dân sự, chính trị cũng như các quyền kinh tế, xã hội và văn hóa khác, đồng thời giúp nền kinh tế trở lại trạng thái bình thường mới. Có thể thấy hiện nay, UBND Thành phố Hồ Chí Minh đã lên kế hoạch sẽ từng bước nới lỏng giãn cách xã hội, triển khai thí điểm “*thẻ xanh Covid*”, “*thẻ vàng Covid*”, thí điểm ưu tiên mở cửa một số lĩnh vực theo lộ trình tại quận 7, huyện Củ Chi và Cần Giờ³⁵. Theo đó, thẻ Covid là công cụ thống nhất và chủ yếu để kiểm soát các đối tượng trong quá trình phục hồi kinh tế sau ngày 15 tháng 09 năm 2021, cấp cho các cá nhân đủ các yêu cầu về y tế, dịch tễ. Trên thẻ có mã QR cấp từ hệ thống cơ sở dữ liệu của Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh. Từ dẫn chứng này, theo tác giả “*thẻ Covid*” mà UBND Thành phố dự kiến áp dụng cũng là một hình thức thu hẹp của hộ chiếu vaccine, giúp các công dân có đủ điều kiện được quy định có thể di chuyển trong một phạm vi lãnh thổ xác định.

Như vậy, có thể thấy được rằng việc áp dụng hộ chiếu vaccine có những tác động tích cực. Giúp nền kinh tế Việt Nam có thể khôi phục, hoạt động lại ở “*trạng thái bình thường mới*” hay khi xem xét đến góc độ quyền con người, mà cụ thể là quyền tự do đi lại của công dân Việt Nam, giúp công dân của mình hưởng thụ các quyền dân sự, chính trị cũng như các quyền kinh tế, xã hội và văn hóa khác.

2.2 Mặt hạn chế

Từ phần phân tích trên, có thể thấy rằng hộ chiếu vaccine được các quốc gia trên thế giới và Việt Nam tiếp nhận, đang trong quá trình nghiên cứu thí điểm và ở một số nước đã áp dụng trên thực tế vì mặt tích cực của “*nó*”. Nhưng song hành với mặt tích cực của hộ chiếu vaccine, theo tác giả “*nó*” cũng đã và đang thể hiện ra một số mặt hạn chế. Một trong những hạn chế dễ thấy nhất đó là ***sự mất bình đẳng, không công bằng giữa những người chưa tiêm vaccine – người tiêm vaccine và những người có hộ chiếu vaccine – người không có hộ chiếu vaccine.***

Xuất phát từ nguyên tắc hiến định, cụ thể tại Điều 16 Hiến pháp năm 2013, quy định “*Mọi người đều bình đẳng trước pháp luật*” và “*Không ai bị phân biệt đối xử trong đời sống chính trị, dân sự, kinh tế, văn hóa, xã hội*”, chỉ có một trường hợp ngoại lệ đó

³⁵ [<https://plo.vn/thoi-su/tphcm-neu-lo-trinh-mo-cua-tu-sau-159-1014597.html>] (Truy cập ngày 06/09/2021).

là “*chỉ có thể bị hạn chế theo quy định của luật trong trường hợp cần thiết vì lý do quốc phòng, an ninh quốc gia, trật tự, an toàn xã hội, đạo đức xã hội, sức khỏe của cộng đồng*”. Có thể thấy hiện nay, tại Việt Nam, mà cụ thể hơn là ở mỗi tỉnh (thành phố) số lượng người đã tiêm mũi vaccine mũi thứ nhất và thứ hai đã có sự chênh lệch. Việt Nam đang được triển khai theo thứ tự ưu tiên: nhân viên y tế, nhân viên tham gia phòng chống dịch (ban chỉ đạo các cấp, nhân viên của các khu cách lý, phóng viên...), nhân viên ngoại giao, hải quan, cán bộ làm công tác xuất nhập cảnh, lực lượng quân đội, lực lượng công an, giáo viên, người trên 65 tuổi, nhóm cung cấp dịch vụ thiết yếu (hàng không, vận tải, du lịch, cung cấp điện, nước), người mắc các bệnh mãn tính, người có nhu cầu đi công tác, học tập, lao động ở nước ngoài, người tại vùng dịch theo chỉ định dịch tễ, nhưng khi cấp hộ chiếu vaccine cho người đã đáp ứng đủ điều kiện như tiêm 2 mũi vaccine,... thì số lượng người được cấp không nhiều, và có thể dẫn đến cách nghĩ tiêu cực xuất phát từ người chưa được tiêm hai mũi vaccine và chưa được cấp hộ chiếu vaccine.

Ở Việt Nam, tính đến ngày 08 tháng 9 năm 2021, tổng số liều vaccine đã được tiêm là 24.781.185 liều, trong đó tiêm mũi 1 là 20.591.403 liều, tiêm mũi 2 là 4.189.782 liều³⁶. Trong khi đó, tổng dân số Việt Nam hiện tại tính đến ngày 04/7/2021 là 98.176.244 người³⁷. Như vậy có thể thấy rằng, chủ quan nhận xét, đối với việc tiêm mũi thứ nhất vaccine chỉ có khoảng 20,97% được tiếp cận mũi thứ nhất và có khoảng 4,26% tổng dân số Việt Nam tiếp cận được mũi thứ hai. Từ những số liệu trên có thể thấy rằng, vẫn còn nhiều khó khăn trong việc tiếp cận và thông hành hộ chiếu vaccine, bởi lẽ số dân tiếp cận mũi tiêm vaccine thứ hai là quá ít, nếu như Việt Nam xem xét và cho thông hành hộ chiếu vaccine cho 4,26% người dân cả nước đã tiêm mũi thứ hai thì dễ dàng tạo nên những cách nghĩ tiêu cực trong những người chưa được cấp hộ chiếu vaccine vì chưa đáp ứng điều kiện. Như bà Halima Begum thuộc tổ chức Runnymede Trust của Vương quốc Anh cũng khẳng định, nếu áp dụng hộ chiếu vaccine thì tình trạng phân biệt chủng tộc, phân biệt đối xử sẽ gia tăng. Điều này sẽ làm tăng nguy cơ mất lòng tin của công chúng³⁸.

Kết luận

³⁶ [<https://vncdc.gov.vn/ban-tin-cap-nhat-covid-19-tinh-den-18h00-ngay-0992021-nd16501.html>] (Truy cập ngày 10/09/2021).

³⁷ [<https://meta.vn/hotro/dan-so-viet-nam-9785>] (Truy cập ngày 10/9/2021).

³⁸ [<https://haiquanonline.com.vn/ho-chieu-vaccine-cuoc-xung-dot-chinh-tri-moi-cua-covid-19-142100.html>] (Truy cập ngày 10/9/2021).

Hộ chiếu vaccine là một loại giấy tờ mà khi một cá nhân đáp ứng được những điều kiện cần thiết theo quy định của mỗi quốc gia, dùng để xuất cảnh, nhập cảnh hoặc đi lại trong một lãnh thổ nhất định.

Có thể thấy được rằng việc áp dụng hộ chiếu vaccine có những tác động tích cực. Giúp nền kinh tế Việt Nam có thể khôi phục, hoạt động lại ở “*trạng thái bình thường mới*” hay khi xem xét đến góc độ quyền con người, mà cụ thể là quyền tự do đi lại của công dân Việt Nam, giúp công dân của mình hưởng thụ các quyền dân sự, chính trị cũng như các quyền kinh tế, xã hội và văn hóa khác. Nhưng song hành với mặt tích cực của hộ chiếu vaccine, theo tác giả “nó” cũng đã và đang thể hiện ra một số mặt hạn chế. Một trong những hạn chế dễ thấy nhất đó là sự mất bình đẳng, không công bằng giữa những người chưa tiêm vaccine – người tiêm vaccine và những người có hộ chiếu vaccine – người không có hộ chiếu vaccine.

Xuất phát từ những lẽ đó, Việt Nam cần cân nhắc, đưa ra những phương án phù hợp nhất, để có thể dung hòa được mặt tích cực và mặt hạn chế của hộ chiếu vaccine. Đồng thời nâng cao được vai trò tích cực và hạn chế đến mức tối thiểu của hộ chiếu vaccine khi công nhận tại Việt Nam.

Lời cảm ơn: Lời đầu tiên, nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn đến với Trung tâm Phát triển Khoa học và Công nghệ Trẻ tổ chức Hội thảo khoa học trẻ “*Nghiên cứu khoa học và hiểu về vaccine COVID - 19*”, đã giúp nhóm tác giả có thể nghiên cứu, tìm hiểu về vaccine Covid-19 ở góc nhìn pháp lý. Từ đó, giúp nhóm tác giả có thể trao đổi, học hỏi từ nhiều nhà nghiên cứu, khoa học, sinh viên,...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hiến pháp năm 2013 ban hành ngày 28/11/2013, hiệu lực vào ngày 01/01/2014.
Tuyên ngôn Nhân quyền quốc tế (UDHR 1948).
Luật Phòng, chống bệnh truyền nhiễm năm 2007 số 03/2007/QH12 ban hành ngày 21/11/2007, hiệu lực vào ngày 01/7/2008.
Luật Xuất cảnh, nhập cảnh của công dân Việt Nam năm 2019 số 49/2019/QH14 ban hành ngày 22/11/2019, hiệu lực vào ngày 01/7/2020.
Chỉ thị số 16/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ ngày 31/3/2020 về thực hiện các biện pháp cấp bách phòng, chống dịch Covid-19.
Quyết định số 447/QĐ-Ttg của Thủ tướng Chính Phủ ngày 01/4/2021 về công bố dịch Covid-19.
Công văn số 2718/UBND-VX ngày 15/8/2021 của UBND TPHCM về tiếp tục áp dụng biện pháp giãn cách xã hội toàn TP để quyết liệt kiểm soát phòng, chống dịch Covid-19.
Công văn số 969/TTg-KGVX ngày 17/7/2021 về việc thực hiện giãn cách xã hội phòng, chống dịch tại một số địa phương.
Kết luận số 07/KL – TW ngày 11/6/2021 của Bộ Chính trị về một số nhiệm vụ trọng tâm tăng cường công tác phòng, chống dịch Covid-19 và phát triển kinh tế - xã hội.
Garner, B. A. (2009). Black's law dictionary. Eagan, MN: West Publishing Company.

- Vu, C. G., & Nguyễn, T. D. (2019). *Quyền tự do đi lại theo pháp luật quốc tế và pháp luật Việt Nam*, Tạp chí Nghiên cứu Lập pháp số 14 (390). Retrieved from <http://www.lapphap.vn/Pages/TinTuc/210377/Quyen-tu-do-di-lai-theo-phap-luat-quoc-te-va-phap-luat-Viet-Nam.html>.
- Nguyễn, T. H. T. (2021). *Tính hai mặt của hộ chiếu Vaccine – Nghiên cứu về triển vọng áp dụng ở Việt Nam*, Kỷ yếu hội thảo “Một số vấn đề pháp lý về hộ chiếu Vaccine”, Trường Đại học Luật Hà Nội.
- SARS – CoV – 2 [<https://vi.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2>] (Truy cập ngày 04/9/2021).
- Hộ chiếu vaccine COVID-19: Thí điểm nhưng cần cẩn trọng – [<https://dangcongsan.vn/phong-chong-dich-covid-19/ho-chieu-vaccine-covid-19-thi-diem-nhung-can-can-trong-585757.html>] (Truy cập ngày 05/9/2021).
- Bảy nước Châu Âu đầu tiên cấp “hộ chiếu Vaccine” – [<https://thuvienphapluat.vn/tintuc/vn/thoi-su-phap-luat/quoc-te/35964/bay-nuoc-chau-au-dau-tien-cap-%E2%80%98ho-chieu-vaccine>] (Truy cập ngày 05/09/2021).
- [<http://www.congdoan.vn/tin-tuc/thoi-su-487/chuyen-bay-thi-diem-%E2%80%98cho-chieu-vaccine%E2%80%98dau-tien-ve-toi-san-bay-van-don-594547.tld>] (Truy cập ngày 05/9/2021).
- [<https://www.who.int/news-room/articles-detail/interim-position-paper-considerations-regarding-proof-of-covid-19-vaccination-for-international-travellers>] (Truy cập ngày 05/09/2021).
- Nên thí điểm áp dụng “hộ chiếu vaccine” trước khi triển khai rộng rãi – [<https://vov.vn/xa-hoi/tin-24h/nen-thi-diem-ap-dung-ho-chieu-vaccine-truoc-khi-trien-khai-rong-rai-845452.vov>] (Truy cập ngày 05/9/2021).
- [<https://dangcongsan.vn/phong-chong-dich-covid-19/ho-chieu-vaccine-covid-19-thi-diem-nhung-can-can-trong-585757.html>] (Truy cập ngày 05/9/2021).
- [<https://plo.vn/thoi-su/tphcm-neu-lo-trinh-mo-cua-tu-sau-159-1014597.html>] (Truy cập ngày 06/9/2021).
- [<https://vncdc.gov.vn/ban-tin-cap-nhat-covid-19-tinh-den-18h00-ngay-0992021-nd16501.html>] (Truy cập ngày 10/9/2021).
- [<https://meta.vn/hotro/dan-so-viet-nam-9785>] (Truy cập ngày 10/9/2021).
- [<https://haiquanonline.com.vn/ho-chieu-vaccine-cuoc-xung-dot-chinh-tri-moi-cua-covid-19-142100.html>](Truy cập ngày 10/9/2021).

Khảo sát tỉ lệ phản ứng sau khi tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) trên sinh viên và học viên Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Võ Minh Quân¹, Phạm Xuân Thế¹, Quách Thiệu Minh¹, Lê Mai Thuỳ Linh¹, Nguyễn Đình Nguyên¹

¹ Khoa Y – Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: quachthieuminh@gmail.com; qtminh160178@ump.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Tổng quan: Vắc-xin phòng ngừa COVID-19 ChAdOx-1 nCoV-19 (AstraZeneca-Oxford) là một loại vắc-xin đang được sử dụng phổ biến tại Việt Nam và đã được chứng minh sự an toàn, hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng pha 3. Tuy nhiên, hiện tại vẫn chưa có các nghiên cứu về các tác dụng không mong đợi của loại vắc-xin này trên người Việt Nam. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích xác định tỉ lệ và loại phản ứng sau tiêm vắc-xin cũng như xác định mối liên quan giữa tiền căn dị ứng và các phản ứng sau tiêm vắc-xin ChAdOx-1 nCoV-19.
Ngày nhận:	Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu thông qua bảng khảo sát trực tuyến.
Ngày nhận lại:	Kết quả: Dân số nghiên cứu bao gồm 415 người, nam giới là 149 người (35,90%), tuổi trung vị là 22 (19-44), và có 54 người tham gia có tiền căn dị ứng với bất kỳ loại dị ứng nguyên nào (13,01%). Đối với mũi tiêm 1, tỉ lệ người có phản ứng sau tiêm trong vòng 24 giờ và sau 2 tới 7 ngày lần lượt là 73,73% và 75,18% với các triệu chứng thường gặp như mệt mỏi, đau mỗi cơ, sốt nhẹ dưới 39°C hay đau đầu. Về thời gian kéo dài của phản ứng sau tiêm
Duyệt đăng:	Kết luận: Các triệu chứng thường gặp nhất sau tiêm vắc-xin ChAdOX1 nCoV-19 (ASTRAZENECA) là mệt mỏi, đau/ mỗi cơ, sốt < 39°C, đau đầu, ớn lạnh, sưng, đỏ, ngứa da tại chỗ tiêm. Phản ứng sau tiêm mũi 2 vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 xảy ra ít hơn so với sau khi tiêm mũi 1 vắc-xin cùng loại. Hơn 50% các phản ứng sau tiêm kết thúc trong vòng 1 tuần kể từ thời điểm tiêm. Tần suất xuất hiện các triệu chứng, phản ứng sau tiêm mũi
Từ khóa:	Vắc-xin, ChAdOx-1 nCoV-19 ứng sau tiêm, có 55,42% người khỏi hẳn các triệu chứng trong vòng 2 ngày đầu sau tiêm. Khi so sánh phản ứng sau tiêm giữa mũi 1 và mũi 2, tỉ lệ người có phản ứng sau tiêm mũi 1 nhiều hơn mũi 2 (77,66% so với 24,47%, p<0,001 trong vòng 24 giờ, và 79,79% so với 15,96%, p<0,001 trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phản ứng sau tiêm giữa nam và nữ, cũng như người có tiền căn dị ứng và người không có tiền căn dị ứng.
Vắc-xin, ChAdOx-1 nCoV-19 ứng sau tiêm, phản ứng sau tiêm	

l giữa nhóm nam và nữ, cũng như giữa nhóm không và có tiền căn dị ứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

1. Giới thiệu

Tại Việt Nam, từ tháng 03/2021 đến tháng 06/2021, Chính phủ đã tiếp nhận 2,493,600 liều vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 ("COVAX VACCINE ROLL-OUT," 2021). Vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 là loại vắc-xin sử dụng Adenovirus không nhân đôi của loài tinh tinh, mang đoạn DNA mã hóa cho protein S của virus SARS-CoV-2 (Chagla, 2021). Sau khi tiêm vắc-xin và có đáp ứng miễn dịch, nếu người bệnh bị nhiễm virus SARS-CoV-2, các kháng thể có sẵn sẽ nhận biết protein S này và tấn công, làm bất hoạt virus (Knoll & Wonodi, 2021). Vắc-xin này được phát triển bởi hãng dược AstraZeneca và Đại học Oxford (Anh), được bảo quản tại 2-8°C (Knoll & Wonodi, 2021).

Kể từ tháng 03/2021 Việt Nam đã tiếp nhận và sử dụng vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19. Hiện tại vẫn còn rất ít những nghiên cứu về các phản ứng sau tiêm của loại vắc-xin này tại Việt Nam.

Với kết quả còn hạn chế về khảo sát các phản ứng sau tiêm của các loại vắc-xin COVID-19 đang lưu hành tại Việt Nam, đặc biệt là vắc-xin AstraZeneca, nghiên cứu này đặt ra các mục tiêu cần đạt được như sau:

1. Xác định tỉ lệ phản ứng toàn thân sau tiêm mũi 1 vắc-xin ChAdOX1 nCoV-19 (AstraZeneca) trên học viên và sinh viên Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh;
2. Xác định tỉ lệ các phản ứng tại chỗ sau tiêm mũi 1 vắc-xin ChAdOX1 nCoV-19 (AstraZeneca) trên học viên và sinh viên Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh;
3. So sánh tỉ lệ phản ứng toàn thân và tại chỗ sau tiêm mũi 1 và mũi 2 vắc-xin ChAdOX1 nCoV-19 (AstraZeneca) trên học viên và sinh viên Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh;
4. Khảo sát mối liên quan giữa tỷ lệ các loại phản ứng toàn thân và tại chỗ, xuất hiện sau tiêm vắc-xin ChAdOX1 nCoV-19 (AstraZeneca) với giới tính, tuổi, tiền căn dị ứng và khoảng cách giữa 2 mũi tiêm trên học viên và sinh viên Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.

2. Cơ sở lý thuyết

Kể từ tháng 03/2021 Việt Nam đã tiếp nhận và sử dụng vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19. Hiện tại vẫn còn rất ít những nghiên cứu về các phản ứng sau tiêm của loại vắc-xin này tại Việt Nam. Tuy nhiên, trên thế giới đã có một số báo cáo về những tác dụng không mong đợi này.

Các phản ứng xảy ra sau tiêm vắc-xin COVID-19 của ChAdOx1 nCoV-19:

Các phản ứng toàn thân: Theo một số nghiên cứu lâm sàng, hầu hết các phản ứng toàn thân của vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 là không nghiêm trọng và đang được nghiên cứu thêm (Knoll & Wonodi, 2021). Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II-III của vắc-xin, các phản ứng toàn thân xảy ra sau tiêm được báo cáo là 86% với độ tuổi từ 18-55 tuổi (Ramasamy et al., 2021). Một nghiên cứu khác tại Anh được thực hiện trên 345280 người cho thấy tỉ lệ các phản ứng toàn thân là 46,9% với độ tuổi từ 18-55 tuổi và 33,7% với độ

tuổi từ 16-99 (Menni et al., 2021). Các triệu chứng thường gặp bao gồm: đau đầu, mệt mỏi, ớn lạnh, đau khớp, đau cơ và sốt. [Bảng 1].

Bảng 2

Phản ứng thường gặp sau khi tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 tại Anh (Menni et al., 2021)

Triệu chứng	Tỉ lệ
Toàn thân (N=345280)	
Đau đầu	22,8%
Mệt mỏi	21,1%
Ớn lạnh	14,7%
Đau khớp	11,5%
Sốt	8,2%
Đau cơ	7,0%
Buồn nôn	5,7%
Tiêu chảy	2,2%
Tại chỗ (N=177655)	
Tăng cảm giác đau	49,3%
Đau	19,1%
Nóng	7,9%
Sưng	5,5%
Đỏ	4,2%
Ngứa	3,9%
Bầm tím	2,4%
Sưng hạch nách	1,1%
Dị ứng (345280)	
Bong da	1,7%
Phát ban	0,4%
Lẩn đỏ quanh mặt và môi	0,2%

Các phản ứng tại chỗ: Trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng II-III của vắc-xin, phản ứng tại chỗ được báo cáo là 88% với độ tuổi từ 18-55 tuổi (Ramasamy et al., 2021). Trong báo cáo tại Anh, tỉ lệ này là 86% (Menni et al., 2021). Các triệu chứng thường gặp bao gồm: cảm giác đau, đau, nóng, sưng, đỏ, ngứa, bầm tím,...

Các phản ứng dị ứng: Chiếm một tỉ lệ rất thấp và đa số là các triệu chứng nhẹ [Bảng 2]. Trong đó, sốc phản vệ là phản ứng dị ứng nặng rất được quan tâm vì sốc phản vệ có thể đe dọa đến tính mạng. Tuy nhiên một số báo cáo lâm sàng hiện nay cho thấy tỉ lệ sốc phản vệ sau khi tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 là rất thấp. Theo Báo cáo của Tổ chức dị ứng Thế giới (WAO) chưa ghi nhận trường hợp sốc phản vệ nào trong thử nghiệm lâm sàng trên gần 12000 người (Turner et al., 2021), trong khi đó Cục quản lý hàng hóa trị liệu của Úc (TGA) ghi nhận 5 trường hợp sốc phản vệ trên 20000 liều tiêm (*AstraZeneca ChAdOx1-S COVID-19 vaccine*).

Các phản ứng liên quan đến stress: Các loại vắc-xin COVID-19 được cho là có thể gây ra một số phản ứng liên quan đến stress. Các triệu chứng đáng chú ý bao gồm (Dayneka, Jensen, & Hildebrand, 2020; Vander Leek et al., 2021):

- **Khó thở:** thường gặp ở trẻ nhỏ và diễn ra khi trẻ đang khó chịu và quấy khóc. Đứa trẻ đột ngột im lặng nhưng vẫn kích động. Nếu ở mức nặng trẻ có thể có các triệu chứng như đỏ mặt và tím vùng da quanh miệng.
- **Tăng thông khí:** bệnh nhân có cảm giác sợ hãi, xanh xao và buồn nôn. Họ có thể bị mê sảng, chóng mặt, tê, ngứa ở mặt và tứ chi.
- **Ngất vận mạch:** ngất có thể xảy ra trong hoặc sau tiêm vài phút. Bản thân ngất không gây ra hậu quả xấu tuy nhiên các chấn thương nghiêm trọng có thể xảy ra do té ngã.

Tuy nhiên, hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu nào chỉ rõ tần suất gây ra các triệu chứng này sau khi tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19.

Theo các báo cáo trên, các phản ứng sau tiêm xảy ra rất khác nhau tùy theo dân số khảo sát (tuổi, giới, chủng tộc,...). Hiện tại ở Việt Nam, chưa có nhiều báo cáo về những phản ứng này.

3. Phương pháp nghiên cứu

3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả, dựa trên bảng câu hỏi khảo sát trực tuyến.

Người tham gia nghiên cứu sẽ hoàn thành một bộ câu hỏi trực tuyến, sử dụng nền tảng Microsoft Forms. Bộ câu hỏi này được ước tính mất khoảng 5-10 phút để hoàn thành. Bộ câu hỏi không bao gồm bất cứ câu hỏi nào có thể dùng để nhận dạng người trả lời. Người tham gia sẽ được yêu cầu trả lời những câu hỏi liên quan đến tuổi, giới tính, tiền căn dị ứng trước đó, loại vắc-xin sử dụng và các phản ứng không mong muốn và thời gian xảy ra phản ứng không mong muốn sau khi tiêm vắc-xin.

3.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: Từ tháng 07/2021 đến tháng 12/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

3.3. Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu: Người đã tiêm vắc-xin COVID-19.

Dân số chọn mẫu: Người đã tiêm vắc-xin COVID-19 đang học tập hay làm việc tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 06/2021 đến tháng 12/2021.

3.4. Phương pháp nghiên cứu

3.4.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu: Thỏa tất cả các tiêu chuẩn sau

Người đang học tập hay làm việc tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Người đã được tiêm ít nhất 1 liều vắc-xin COVID-19 trong khoảng thời gian từ tháng 06/2021 đến tháng 12/2021 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

3.4.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Một trong các tiêu chuẩn sau

Người tham gia trả lời < 70% các thông tin biến số của nghiên cứu.

Các bảng trả lời khảo sát online hoàn thành với tổng thời gian < 2 phút.

3.4.3. Cỡ mẫu

Thu nhận tất cả các mẫu thỏa tiêu chuẩn nhận vào và không có tiêu chuẩn loại trừ.

3.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Soạn thảo bộ câu hỏi khảo sát, thiết lập bảng câu hỏi trên Microsoft Forms;

Bước 2: Thông báo và gửi bảng câu hỏi trên các phương tiện thông tin như trang Facebook cá nhân, trang fanpage của các tổ chức, hội nhóm thuộc Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh;

Bước 3: Trích xuất câu trả lời;

Bước 4: Làm sạch số liệu;

Bước 5: Xử lý số liệu và báo cáo kết quả.

3.6. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Xử lý dữ liệu thống kê trên máy tính bằng phần mềm Excel và JASP.

Kết quả xử lý thống kê được trình bày trong phần kết quả nghiên cứu qua các bảng, biểu và sơ đồ. Các biến định tính được mã hoá để xử lý. Tỷ lệ % của các biến định tính được phân tích và so sánh giữa các nhóm bằng phép kiểm χ^2 (Chi bình phương) hoặc phép kiểm Fisher. Phân tích các dữ liệu dựa trên mục tiêu của nghiên cứu.

4. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

4.1. Đặc điểm dân số mẫu

Chúng tôi ghi nhận tổng cộng 415 phản hồi hợp lệ của người đã được tiêm mũi 1 vắc-xin ChAdOx1- nCoV2, trong đó có 94 người tiếp tục tham gia trả lời khảo sát về các phản ứng sau tiêm của mũi 2.

Trong dân số nghiên cứu, có 149 nam (35,90%) và 266 nữ (64,10%) với độ tuổi trung vị là 22 (thấp nhất là 19 tuổi, cao nhất là 44 tuổi). Đa số người tham gia khảo sát là sinh viên (347, 83,61%), các đối tượng còn lại bao gồm bác sĩ (40, 9,64%), dược sĩ (18, 4,34%), điều dưỡng (5, 1,21%), cử nhân xét nghiệm (2, 0,48%), nhân viên văn phòng (2, 0,48%).

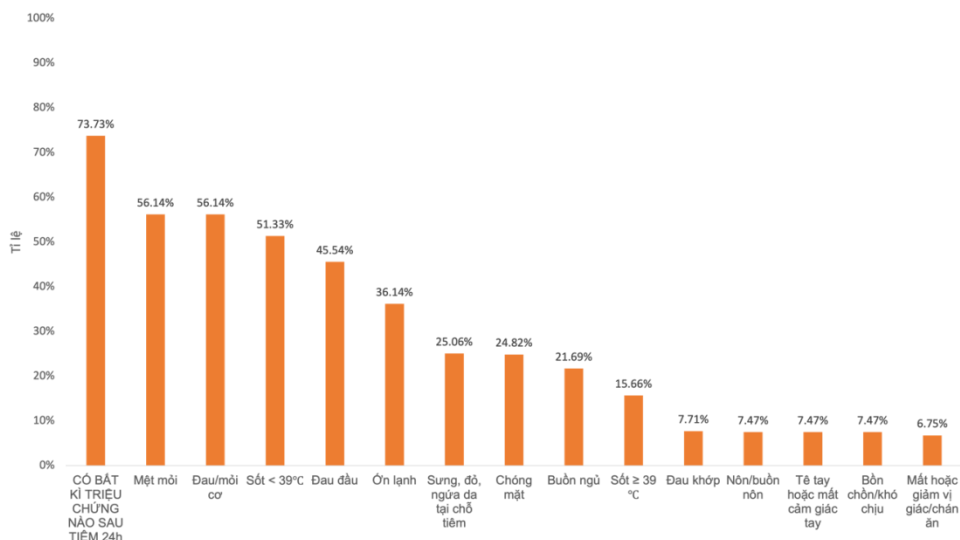
Có 54 (13,01%) người tham gia có tiền căn dị ứng với bất kỳ loại dị ứng nguyên nào. Trong đó, các tiền căn dị ứng phổ biến bao gồm dị ứng thức ăn (26, 6,27%), dị ứng thuốc (6, 1,45%), dị ứng động vật hay côn trùng đốt (4, 0,96%), dị ứng phấn hoa (4, 0,96%), dị ứng mạt bụi nhà (7, 1,69%), tác nhân dị ứng khác các tác nhân kể trên (13, 3,13%) và không rõ tác nhân dị ứng (10, 2,41%). Tuy nhiên, trong 54 người trên, chỉ có 1 người được chẩn đoán xác định dị ứng bằng các xét nghiệm dị ứng (0,24 % trong tổng số, hay 1,85% trong nhóm có tiền căn dị ứng).

4.1.2. Đặc điểm các phản ứng sau tiêm

Trong 415 người tham gia khảo sát về phản ứng sau tiêm mũi 1 vắc-xin ChAdOx1-nCoV19, chúng tôi đã ghi nhận tỉ lệ các phản ứng sau tiêm, thời gian tồn tại triệu chứng cũng như cách xử trí các phản ứng sau tiêm của người được tiêm và có kết quả như sau:

a. Các phản ứng thường gặp trong vòng 24 giờ sau tiêm

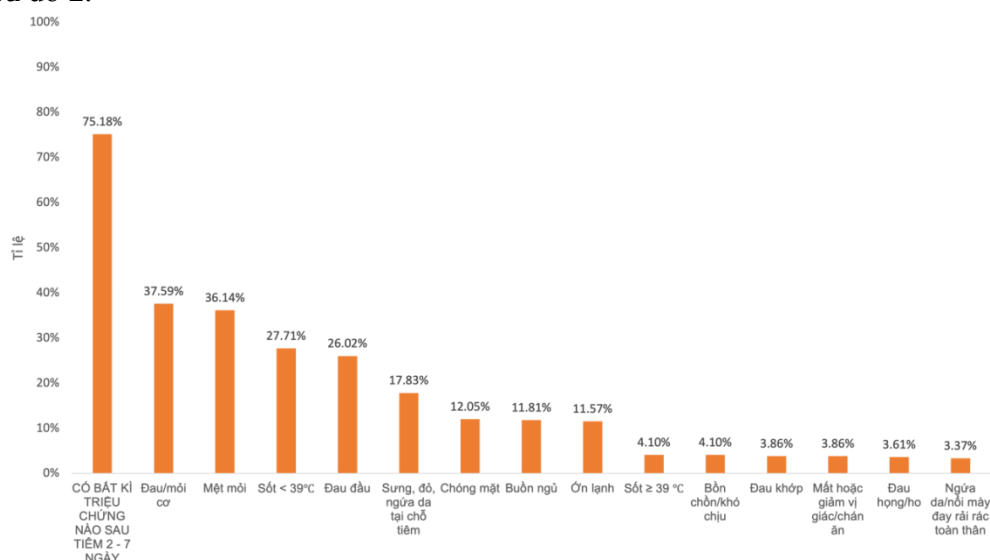
Các phản ứng sau tiêm thường gặp trong vòng 24 giờ sau tiêm được ghi nhận ở Biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Các triệu chứng thường gặp trong vòng 24 giờ sau tiêm

b. Các triệu chứng thường gặp trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm

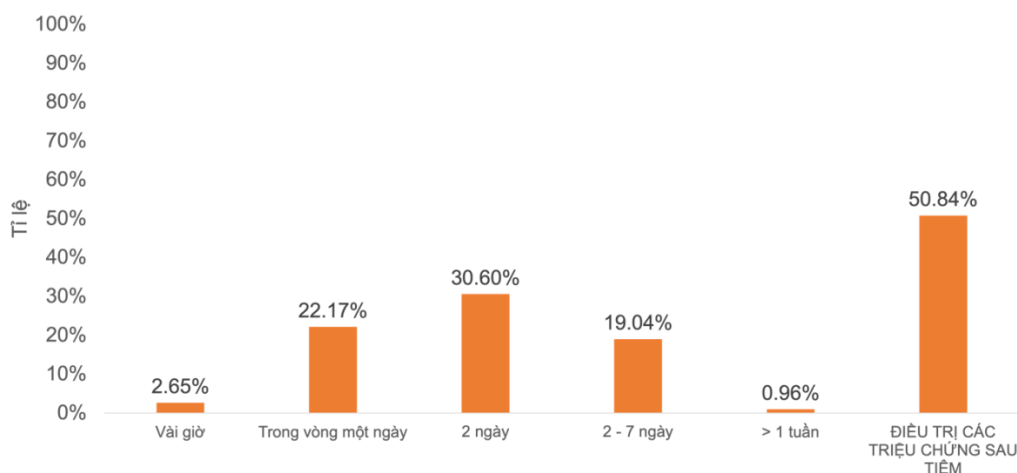
Các triệu chứng thường gặp trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm được ghi nhận ở Biểu đồ 2.



Biểu đồ 2. Các triệu chứng thường gặp trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm

c. Thời gian tồn tại của phản ứng sau tiêm vắc-xin

Thời gian tồn tại sau tiêm vắc-xin của các phản ứng sau tiêm được trình bày ở biểu đồ 3.

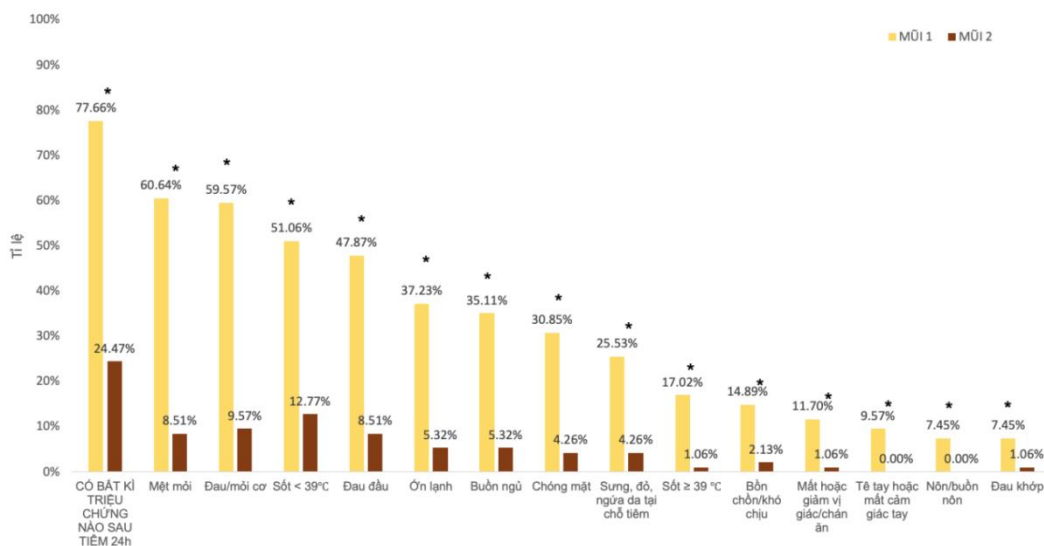


Biểu đồ 3. Thời gian tồn tại của phản ứng sau tiêm vắc-xin.

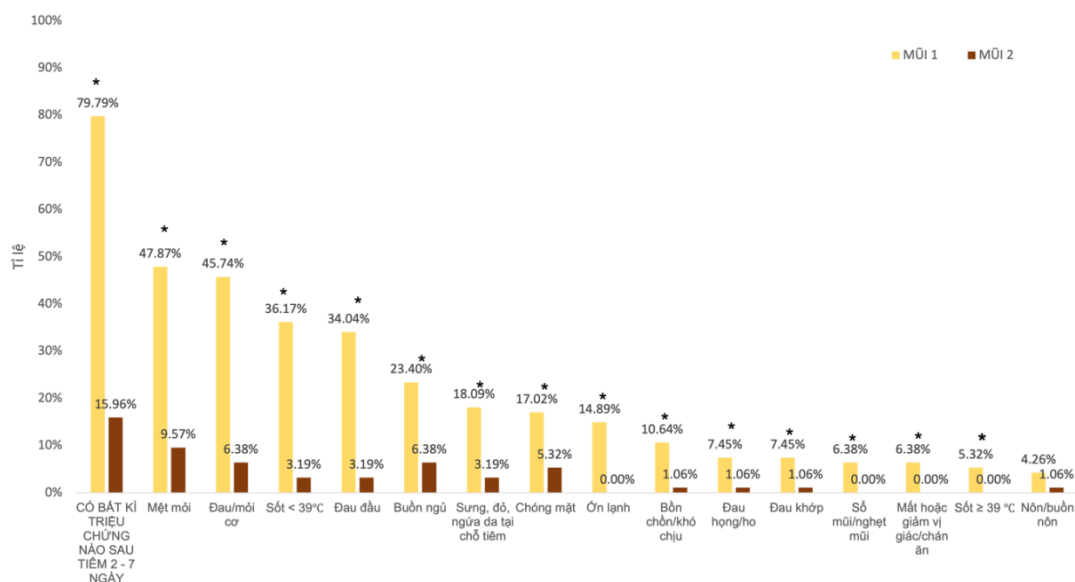
4.1.3. So sánh về phản ứng sau tiêm giữa mũi 1 và mũi 2

Sự khác biệt về tỉ lệ phản ứng sau tiêm giữa mũi 1 và mũi 2 vắc-xin ChAdOx1-nCoV19 được mô tả trong Biểu đồ 4 đối với các triệu chứng trong vòng 24 giờ sau tiêm và Biểu đồ 5 đối với các triệu chứng trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm. Các số liệu này được thu thập trên nhóm dân số 94 người tham gia trả lời bảng khảo sát về phản ứng sau tiêm của cả 2 mũi tiêm vắc-xin.

Trong vòng 24 giờ sau tiêm, số người có phản ứng sau tiêm mũi 1 nhiều hơn số người có phản ứng sau tiêm mũi 2 (77,66% so với 24,47%, $p < 0,001$). Trong đó, các triệu chứng thường gặp là mệt mỏi (60,64% so với 8,51%, $p < 0,001$), đau/mỏi cơ (59,57% so với 9,57%, $p < 0,001$), sốt $< 39^{\circ}\text{C}$ (51,06% so với 12,77%, $p < 0,001$), đau đầu (47,87% so với 8,51%, $p < 0,001$), ớn lạnh (37,23% so với 5,32%, $p < 0,001$), buồn ngủ (35,11% so với 5,32%, $p < 0,001$), chóng mặt (30,85% so với 4,26%, $p < 0,001$), sưng, đỏ, ngứa da tại chỗ tiêm (25,53% so với 4,26%, $p < 0,001$), sốt hơn 39°C (17,02% so với 1,06%, $p < 0,001$), bồn chồn/khó chịu (14,89% so với 2,13%, $p = 0,002$). Các triệu chứng ít gặp hơn bao gồm: mất hoặc giảm vị giác/chán ăn (11,70% ở nhóm mũi 1 so với 1,06% ở nhóm mũi 2, $p = 0,003$), tê tay hoặc mất cảm giác tay (9,57% so với 0,00%, $p = 0,002$), nôn/buồn nôn (7,45% so với 0,00%, $p = 0,007$), Đau khớp (7,45% so với 1,06%, $p = 0,03$), đau họng/ho (6,38% so với 1,06%, $p = 0,054$), sổ mũi/ngẹt mũi (5,32% so với 0,00%, $p = 0,023$).



Biểu đồ 4. So sánh sự khác biệt phản ứng sau tiêm giữa mũi 1 và mũi 2 dựa trên các triệu chứng thường gặp trong vòng 24 giờ sau tiêm



Biểu đồ 5. So sánh sự khác biệt phản ứng sau tiêm giữa mũi 1 và mũi 2 dựa trên các triệu chứng thường gặp trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm

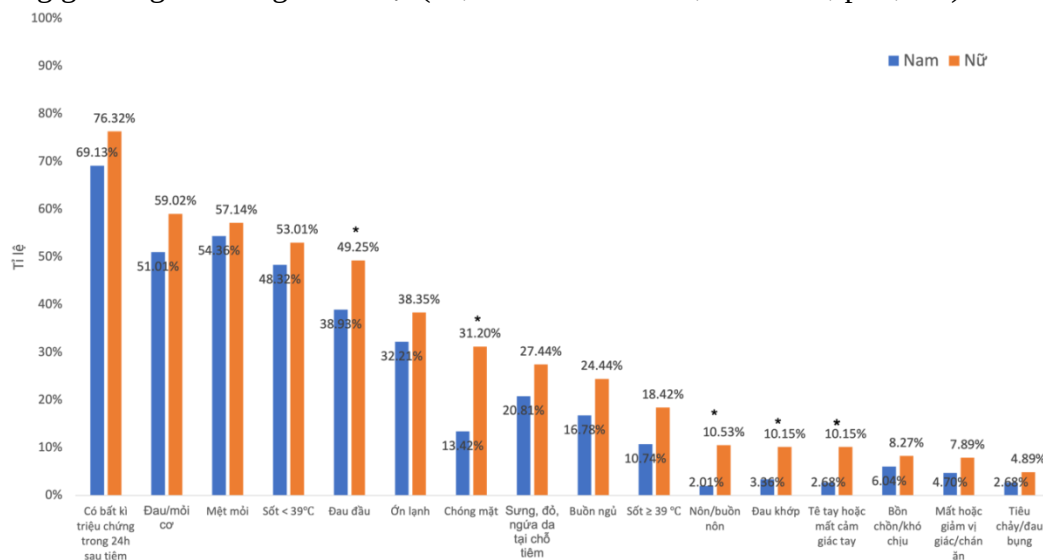
Tỉ lệ người có phản ứng xuất hiện từ ngày thứ 2-7 sau tiêm mũi 1 cũng nhiều hơn tỉ lệ đó sau khi tiêm mũi 2 (79,79% so với 15,96%, $p < 0,001$); trong đó, các triệu chứng thường gặp là mệt mỏi (47,87% so với 9,57%, $p < 0,001$), đau/mỏi cơ (45,74% so với 6,38%, $p < 0,001$), sốt <39 độ C (36,17% so với 3,19%, $p < 0,001$), đau đầu (34,04% so với 3,19%, $p < 0,001$), buồn ngủ (23,40% so với 6,38%, $p < 0,001$), sưng, đỏ, ngứa da tại chỗ tiêm (18,09% so với 3,19%, $p < 0,001$), chóng mặt (17,02% so với 5,32%, $p = 0,011$), ớn lạnh (14,89% so với 0,00%, $p < 0,001$), bồn chồn/khó chịu (10,64% so với 1,06%, $p = 0,005$), đau họng/ho (7,45% so với 1,06%, $p = 0,03$). Các triệu chứng ít gặp hơn bao gồm đau khớp (7,45% ở nhóm mũi 1 so với 1,06% ở nhóm mũi 2, $p = 0,03$), sổ mũi/nghẹt

mũi (6,38% so với 0,00%, $p=0,013$), mất hoặc giảm vị giác/chán ăn (6,38% so với 0,00%, $p=0,013$), sốt ≥ 39 độ C (5,32% so với 0,00%, $p=0,023$), tê tay hoặc mất cảm giác tay (4,26% so với 0,00%, $p=0,043$), ù tai (4,26% so với 0,00%, $p=0,043$).

Ở các triệu chứng ít gặp khác, cũng cho kết quả tương tự cho rằng tỉ lệ người có phản ứng sau tiêm mũi 1 nhiều hơn mũi 2 có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là đau khớp (7,45% ở nhóm mũi 1 so với 1,06% ở nhóm mũi 2, $p=0,03$), sổ mũi/nghẹt mũi (6,38% so với 0,00%, $p=0,013$), mất hoặc giảm vị giác/chán ăn (6,38% so với 0,00%, $p=0,013$), sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (5,32% so với 0,00%, $p=0,023$), tê tay hoặc mất cảm giác tay (4,26% so với 0,00%, $p=0,043$), ù tai (4,26% so với 0,00%, $p=0,043$).

4.1.4. Khác biệt phản ứng sau tiêm giữa nam và nữ

Sự khác biệt về tỉ lệ người có phản ứng sau tiêm mũi 1 giữa nam và nữ được mô tả ở Biểu đồ 6 đối với các triệu chứng thường gặp trong vòng 24 giờ và Biểu đồ 7 đối với các triệu chứng thường gặp từ ngày 2 đến ngày 7. Ngoài ra, tỉ lệ người có tiền căn dị ứng giữa 2 giới không khác biệt (15,44% ở nam và 11,65% ở nữ, $p=0,272$).

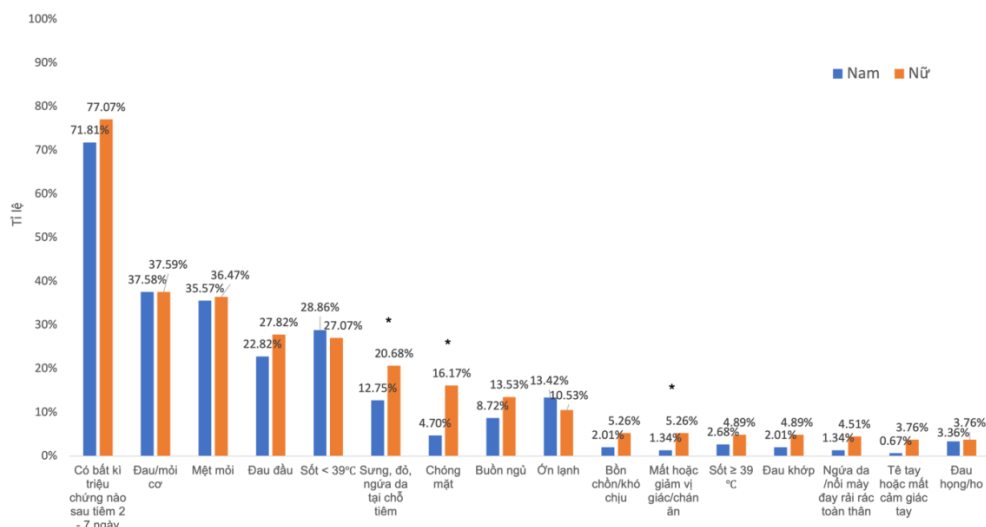


Biểu đồ 6. So sánh sự khác biệt phản ứng sau tiêm mũi 1 giữa nhóm nam và nữ dựa trên các triệu chứng thường gặp trong vòng 24 giờ sau tiêm

Trong vòng 24 giờ tiêm, tỷ lệ người phản ứng sau tiêm mũi 1 ở nam (69,13%) có vẻ ít hơn ở nữ (76,32%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,11$). Tuy nhiên, tỉ lệ một số phản ứng sau tiêm ghi nhận ở nữ nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nam, bao gồm: sốt hơn 39°C (18,42% ở nữ và 10,74% ở nam, $p=0,039$), đau đầu (49,25% ở nữ và 38,93% ở nam, $p=0,043$), chóng mặt (31,20% ở nữ và 13,42% ở nam, $p<0,001$), nôn/buồn nôn (10,53% ở nữ và 2,01% ở nam, $p=0,002$), tê tay hoặc mất cảm giác tay (10,15% ở nữ và 2,68% ở nam, $p=0,006$), khó thở (3,01% ở nữ và 0,00% ở nam, $p=0,033$), đau khớp (10,15% ở nữ và 3,36% ở nam, $p=0,013$).

Trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm, tỷ lệ người có phản ứng sau tiêm ở nam (71,81%) và nữ (77,07%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,234$). Tuy nhiên, một số triệu chứng xảy ra ở nữ với tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nam, điển hình là sưng, đỏ, ngứa da tại chỗ tiêm (20,68% ở nữ và 12,75% ở nam, $p=0,043$), chóng

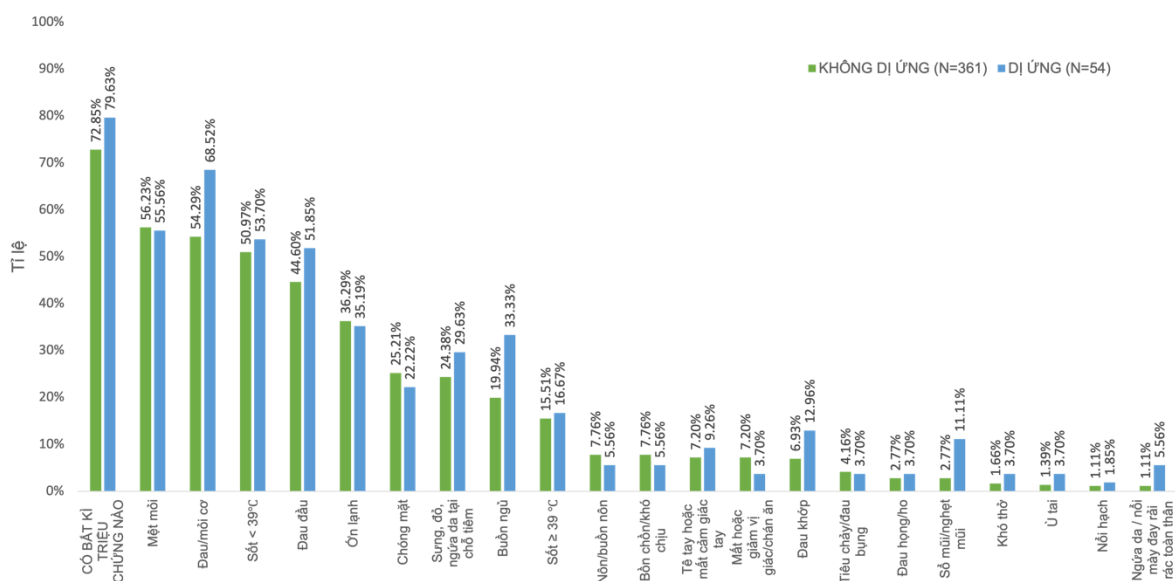
mặt (16,17% ở nữ và 4,70% ở nam, $p < 0,001$), mất hoặc giảm vị giác/chán ăn (5,26% ở nữ và 1,34% ở nam, $p = 0,047$).



Biểu đồ 7. So sánh sự khác biệt phản ứng sau tiêm mũi 1 giữa nhóm nam và nữ dựa trên các triệu chứng thường gặp trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm

4.1.5. Khác biệt phản ứng sau tiêm giữa nhóm có và không có tiền căn dị ứng

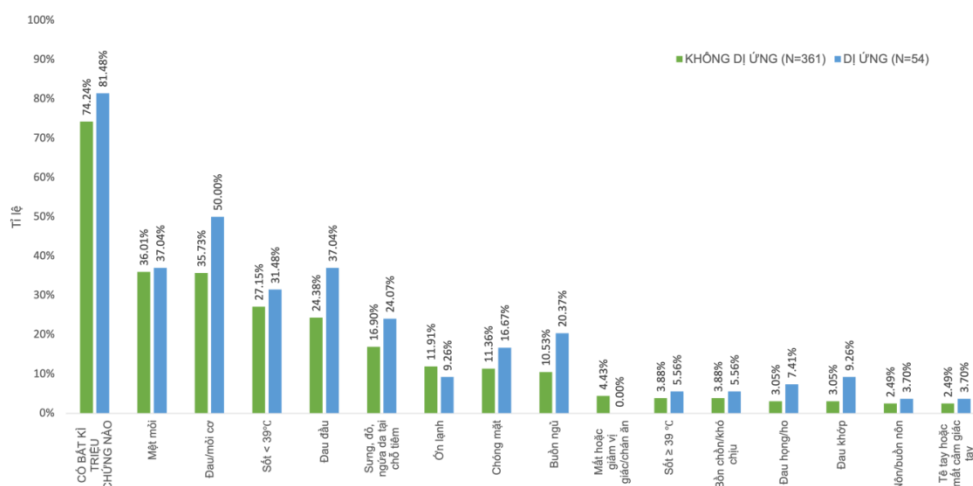
Sự khác biệt về tỉ lệ người có phản ứng sau tiêm giữa nhóm có và không có tiền căn dị ứng được mô tả ở Biểu đồ 8 đối với các triệu chứng thường gặp trong vòng 24 giờ và Biểu đồ 9 đối với các triệu chứng thường gặp trong vòng ngày 2 đến ngày 7.



Biểu đồ 8. So sánh sự khác biệt phản ứng sau tiêm mũi 1 giữa nhóm có và không có tiền căn dị ứng dựa trên các triệu chứng thường gặp trong vòng 24 giờ sau tiêm

Trong dân số nghiên cứu, có 54 người trả lời là có căn dị ứng, và 361 người trả lời là không có tiền căn dị ứng. Trong vòng 24 giờ sau tiêm, tỉ lệ xuất hiện phản ứng sau tiêm giữa nhóm có tiền căn dị ứng (79,63%) không khác biệt so với nhóm không có tiền căn dị ứng (72,85%, $p=0,291$). Các triệu chứng thường gặp nhất là mệt mỏi (56,23% so với 55,56%, $p=0,925$), sốt $<39^{\circ}\text{C}$ (50,97% so với 53,70%, $p=0,708$), đau đầu (44,60% so với 51,85%, $p=0,318$), ớn lạnh (36,29% so với 35,19%, $p=0,875$). Người có tiền căn dị ứng có tỉ lệ đau/mỏi cơ và buồn ngủ cao hơn người không có tiền căn dị ứng, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$ ở cả hai nhóm)

Các triệu chứng gợi ý dị ứng (khó thở, ngứa da/nổi mề đay toàn thân, sưng quanh mắt/sưng môi/sưng lưỡi, phản vệ/sốc phản vệ) xuất hiện ở tỉ lệ thấp ở cả nhóm có tiền căn dị ứng và nhóm không có tiền căn dị ứng. Ngoài ra, tỉ lệ này cao hơn ở nhóm có tiền căn dị ứng so với nhóm không có tiền căn dị ứng, cụ thể: khó thở (3,70% so với 1,66% $p=0,309$), ngứa da/nổi mề đay rải rác toàn thân (5,56% so với 1,11% $p=0,018$), sưng quanh mắt/sưng môi/sưng lưỡi (3,70% so với 0,28% $p=0,006$), phản vệ/ sốc phản vệ (0,00% với 0,28%, $p=0,699$).



Biểu đồ 9. So sánh sự khác biệt phản ứng sau tiêm mũi 1 giữa nhóm có và không có tiền căn dị ứng dựa trên các triệu chứng thường gặp trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm

Trong vòng ngày 2 đến ngày 7 sau tiêm, tỉ lệ người có phản ứng sau tiêm trong nhóm có tiền căn dị ứng (81,84%) không khác biệt so với nhóm không có tiền căn dị ứng 74,24%, ($p= 0,291$). Trong đó, các triệu chứng thường gặp là mệt mỏi (37,04%, so với 36,01% $p=0,884$), sốt $< 39^{\circ}\text{C}$ (31,48% so với 27,15 %, $p=0,507$), sưng, đỏ, ngứa da tại chỗ tiêm (24,07% so với 16,90%, $p=0,199$), ớn lạnh (9,26% so với 11,91%, $p=0,57$), chóng mặt (16,67% so với 11,36%, $p=0,264$), sốt trên 39°C (5,56% so với 3,88%, $p=0,562$), mắt hoặc giảm vị giác/ chán ăn (% 0,00% so với 4,43%, $p=0,115$). Một vài triệu chứng sau tiêm có sự giảm có ý nghĩa thống kê trong nhóm không có tiền căn dị ứng là: đau/mỏi cơ (50,00%, so với 35,73% $p=0,044$), đau đầu (37,04% so với 24,38%, $p=0,048$), buồn ngủ (20,37% so với 10,53%, $p=0,037$).

Đối với các triệu chứng liên quan đến phản ứng dị ứng, sự khác biệt giữa nhóm không có tiền căn dị ứng và nhóm có tiền căn dị ứng lần lượt là ngứa da/ nổi mề đay rải rác toàn thân (2,22% so với 11,1%, $p<0,001$), sưng quanh mắt/ sưng môi/ sưng lưỡi

(0,28% so với 0,00%, $p=0,699$), khó thở (0,28% so với 1,85%, $p=0,119$). Không có bệnh nhân nào sốc phản vệ, hay lên cơn hen suyễn từ hai ngày đến một tuần sau tiêm.

4.2. Thảo luận

4.2.1. Đặc điểm dân số mẫu

Trong nghiên cứu, chúng tôi đã khảo sát những triệu chứng sau tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 ở sinh viên và học viên tại Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh cho nên dân số mẫu được chọn là khá trẻ với tuổi trung vị là 22, người nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 59 tuổi. Điều này có thể làm ảnh hưởng đến tần suất xuất hiện của các triệu chứng. Theo một nghiên cứu ở dân số Anh (Menni et al., 2021), các triệu chứng ở những người nhỏ hơn hoặc bằng 55 tuổi xảy ra nhiều hơn (46.9% và 30.7% đối với nhóm triệu chứng toàn thân; 83.7% và 54.7% với nhóm triệu chứng tại chỗ). Tương tự, ở một nghiên cứu khác tại Jordan (Abu-Hammad et al., 2021), tỉ lệ triệu chứng toàn thân ở nhóm nhỏ hơn và bằng 45 tuổi là cao hơn (59.6% và 48.3%). Điều này cho thấy, dân số trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là nhóm có tỉ lệ xuất hiện triệu chứng cao hơn so với dân số chung. Về sự khác biệt trong phản ứng sau tiêm giữa các nhóm tuổi, có thể là do sự khác biệt về khả năng của hệ miễn dịch. Tuổi càng lớn, hệ miễn dịch bị ảnh hưởng bởi lão hóa, do đó, các phản ứng sau tiêm giảm, tương tự như các loại vắc-xin cúm (Goodwin, Viboud, & Simonsen, 2006) hay vắc-xin viêm gan B (Denis et al., 1984).

Trong tổng dân số có 79 người (chiếm 12.46%) cho rằng mình có tiền căn dị ứng. Tỉ lệ này có thể chưa đại diện cho dân số chung, vì đa số các điểm tiêm của người tham gia vào nghiên cứu này là các đơn vị tiêm chủng ngoài bệnh viện. Do đó, có thể những người có tiền căn dị ứng được xếp vào nhóm trì hoãn tiêm (tại thời điểm lựa chọn mẫu), nên chúng tôi không ghi nhận được trong nghiên cứu này.

4.2.2. Sự khác biệt trong phản ứng sau tiêm mũi 1 và mũi 2:

Chúng tôi ghi nhận, tỉ lệ xuất hiện các phản ứng sau tiêm vắc-xin mũi 1 nhiều hơn so với tỉ lệ các phản ứng sau tiêm vắc-xin mũi 2. Khi phân tích từng phản ứng riêng lẻ, chúng tôi cũng ghi nhận các triệu chứng toàn thân cũng xuất hiện sau khi tiêm mũi 1 nhiều hơn sau khi tiêm mũi 2, cụ thể th: mệt mỏi 77.66% và 22.47% ($p<0.01$), đau mỏi cơ 59.57% và 8.51% ($p<0.01$), sốt $<39^{\circ}\text{C}$ 51.06% và 12.77% ($p<0.01$), đau đầu 47.87% và 8.51% ($p<0.01$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 2-3 của vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 (Ramasamy et al., 2021), cho thấy tỉ lệ xuất hiện của các phản ứng toàn thân sau tiêm mũi 1 và mũi 2 lần lượt là 88% và 76%, của các phản ứng tại chỗ sau tiêm mũi 1 và mũi 2 là 86% và 65%. Tuy nhiên, tỉ lệ phản ứng sau tiêm mũi 2 ở nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so nghiên cứu của Ramasamy và cộng sự. Chúng tôi chưa có dữ liệu để giải thích cho sự khác biệt này. Như vậy, việc xuất hiện phản ứng sau tiêm mũi 1 vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 không phải là điều đáng lo ngại cho sự xuất hiện của phản ứng sau tiêm mũi 2 vắc-xin cùng loại.

4.2.3. Sự khác biệt trong triệu chứng giữa nam và nữ

Khi so sánh giữa hai nhóm nam và nữ, tỉ lệ có các phản ứng sau tiêm trong 24 giờ đầu lần lượt là 69,13% và 76,32% với $p = 0,11$. Điều này cho thấy không có sự khác biệt

rõ rệt về các phản ứng sau tiêm của hai nhóm này. Tuy nhiên xét trên một số triệu chứng đơn lẻ như đau đầu, sốt, buồn nôn, khó thở xuất hiện nhiều hơn ở nữ giới so với nam giới. Đối với phản ứng xảy ra sau tiêm từ 2-7 ngày, tỉ lệ các phản ứng sau tiêm không khác biệt giữa 2 nhóm giới tính. Tương tự trong nghiên cứu của Abu-Hammad (Abu-Hammad et al., 2021), tỉ lệ các phản ứng giữa nhóm nam và nữ không có sự khác biệt.

4.2.4. Sự khác biệt trong triệu chứng giữa người có tiền căn dị ứng và không có tiền căn dị ứng:

Trong vòng 24 giờ sau tiêm, tần suất có triệu chứng giữa nhóm không có tiền căn dị ứng và nhóm có tiền căn dị ứng lần lượt là 72,85% và 79,63%. Sau 2 – 7 ngày tần suất của hai nhóm này lần lượt là 74,24% và 81,48% với $p=0,25$. Sự khác biệt giữa nhóm có tiền căn và không có tiền căn dị ứng là không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm có tiền căn dị ứng chỉ chiếm 12,46% cho nên có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu và không thể đại diện cho dân số chung. Mặt khác, theo nghiên cứu về vắc-xin BNT162b2 (Inoue et al., 2021) được thực hiện trên 1586 người cho ra kết quả những phản ứng sau tiêm ở nhóm có tiền căn dị ứng xảy ra ở mức độ nặng và kéo dài hơn so với nhóm không có tiền căn dị ứng. Do đó, cần thêm những nghiên cứu quy mô hơn về mục tiêu này để có thể làm rõ sự liên quan giữa tiền căn dị ứng và các phản ứng sau tiêm, đặc biệt là trên vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19.

4.2.5. Thời gian tồn tại phản ứng sau tiêm:

Có 99,04% các triệu chứng xuất hiện và kết thúc trong tuần đầu tiên kể từ thời điểm tiêm vắc-xin. Trong một nghiên cứu trên nhân viên y tế tại Jordan (Abu-Hammad et al., 2021) các triệu chứng chủ yếu diễn ra từ 0 đến 5 ngày sau tiêm. Với nghiên cứu trên dân số Anh (Menni et al., 2021) là 8 ngày và nghiên cứu tại giai đoạn 2-3 là 7 ngày (Ramasamy et al., 2021). Điều đó cho thấy các phản ứng sau tiêm chủ yếu kết thúc trong thời gian một tuần.

5. Kết luận & Gợi ý

Từ những kết quả nghiên cứu trên chúng tôi có những kết luận như sau:

Các triệu chứng thường gặp nhất sau tiêm vắc-xin ChAdOX1 nCoV-19 (ASTRAZENECA) là mệt mỏi, đau/mỏi cơ, sốt $< 39^{\circ}\text{C}$, đau đầu, ớn lạnh, sưng, đỏ, ngứa da tại chỗ tiêm. Các triệu chứng thường kéo dài từ một đến hai ngày sau tiêm, và ít khi kéo dài quá một tuần, đồng thời, điều trị tại nhà là cách điều trị phổ biến nhất.

Tỉ lệ xuất hiện các phản ứng sau tiêm mũi 2 của vắc-xin ChAdOX1 nCoV-19 (ASTRAZENECA) thấp hơn tỉ lệ xuất hiện phản ứng sau tiêm mũi 1 cùng loại vắc-xin, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thứ tự phổ biến của các triệu chứng không thay đổi giữa hai mũi vắc-xin.

Khác biệt giữa phản ứng sau tiêm của nam và nữ không có ý nghĩa thống kê.

Tần suất xuất hiện phản ứng sau tiêm của nhóm có tiền căn dị ứng cao hơn nhóm không có tiền căn dị ứng trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Khi xét riêng các triệu chứng gợi ý cho phản ứng dị ứng sau tiêm, cả hai

nhóm cho tỉ lệ không khác biệt rõ rệt. Cả tần suất xuất hiện, và mức độ phổ biến của từng phản ứng sau tiêm không khác nhau có ý nghĩa giữa dân số có hay không có tiền căn dị ứng. Vì vậy, có thể cân nhắc theo dõi sau tiêm nhóm có tiền căn dị ứng tương tự nhóm không có tiền căn dị ứng.

Tài liệu tham khảo

- Abu-Hammad, O., Alduraidi, H., Abu-Hammad, S., Alnazzawi, A., Babkair, H., Abu-Hammad, A., . . . Dar-Odeh, N. (2021). Side Effects Reported by Jordanian Healthcare Workers Who Received COVID-19 Vaccines. *Vaccines*, 9(6). doi:10.3390/vaccines9060577
- AstraZeneca ChAdOx1-S COVID-19 vaccine Australia: Therapeutic Goods Administration (TGA) Retrieved from <https://www.tga.gov.au/node/936885>
- Chagla, Z. (2021). In adults, the Oxford/AstraZeneca vaccine had 70% efficacy against COVID-19 >14 d after the 2nd dose. *Ann Intern Med*, 174(3), JC29. doi:10.7326/ACPJ202103160-029
- COVAX VACCINE ROLL-OUT. (2021). Retrieved from <https://www.gavi.org/covax-vaccine-roll-out>. Retrieved 25 June, from Gavi The Vaccine Alliance <https://www.gavi.org/covax-vaccine-roll-out>
- Dayneka, N., Jensen, C., & Hildebrand, K. (2020). Canadian Immunization Guide: "Anaphylaxis and other acute reactions following vaccination" chapter update. *Can Commun Dis Rep*, 46(1112), 384-386. doi:10.14745/ccdr.v46i1112a04
- Denis, F., Mounier, M., Hessel, L., Michel, J. P., Gualde, N., Dubois, F., . . . Goudeau, A. (1984). Hepatitis-B vaccination in the elderly. *J Infect Dis*, 149(6), 1019. doi:10.1093/infdis/149.6.1019
- Goodwin, K., Viboud, C., & Simonsen, L. (2006). Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*, 24(8), 1159-1169. doi:10.1016/j.vaccine.2005.08.105
- Inoue, S., Igarashi, A., Morikane, K., Hachiya, O., Watanabe, M., Kakehata, S., . . . Ueno, Y. (2021). Adverse reactions to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in medical staffs with a history of allergy. *medRxiv*, 2021.2009.2013.21263473. doi:10.1101/2021.09.13.21263473
- Knoll, M. D., & Wonodi, C. (2021). Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*, 397(10269), 72-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)32623-4
- Menni, C., Klasner, K., May, A., Polidori, L., Capdevila, J., Louca, P., . . . Spector, T. D. (2021). Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*, 21(7), 939-949. doi:10.1016/S1473-3099(21)00224-3
- Ramasamy, M. N., Minassian, A. M., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., Folegatti, P. M., Owens, D. R., . . . Oxford, C. V. T. G. (2021). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*, 396(10267), 1979-1993. doi:10.1016/S0140-6736(20)32466-1
- Turner, P. J., Ansotegui, I. J., Campbell, D. E., Cardona, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., . . . Committee, W. A. O. A. (2021). COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*, 14(2), 100517. doi:10.1016/j.waojou.2021.100517
- Vander Leek, T. K., Chan, E. S., Connors, L., Derfalvi, B., Ellis, A. K., Upton, J. E. M., & Abrams, E. M. (2021). COVID-19 vaccine testing & administration guidance for allergists/immunologists from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol*, 17(1), 29. doi:10.1186/s13223-021-00529-2

Miễn dịch kết hợp – Chiến lược tiêm chủng cho người phục hồi sau khi nhiễm COVID-19

Hybrid Immunity – Vaccination strategy for COVID-19-recovered patients

Võ Nguyễn Hải Vy, Nguyễn Thanh Tấn, Trần Thiên Thiên,
Từ Quảng Long, Trần Văn Hiếu*

PTN. Cảm biến sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Việt Nam

Bộ môn Công nghệ Sinh học Phân tử - Môi trường, Khoa Sinh học-Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: tvhieu@hcmus.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Trước diễn biến phức tạp của đại dịch COVID-19, miễn dịch là vũ khí then chốt giúp kiểm soát và đẩy lùi dịch bệnh. Tuy nhiên, sự xuất hiện và lưu hành của các biến thể SARS-CoV-2 đáng lo ngại đã đặt ra thêm nhiều khó khăn cho tình hình hiện tại, làm giảm hiệu quả bảo vệ ở những người đã được tiêm vaccine, cũng như những người từng nhiễm đã hồi phục, làm tăng số ca tái nhiễm. Một số nghiên cứu về việc tiêm mũi vaccine bổ sung cho những người từng nhiễm đã gợi ý ra một phiên bản miễn dịch thú vị, được gọi là <i>miễn dịch kết hợp</i>, là kết quả từ sự phối trộn giữa miễn dịch tự nhiên và miễn dịch do vaccine, làm phát sinh đáp ứng miễn dịch lớn hơn mong đợi. Đây được xem là chiến lược tiêm chủng có tiềm năng tối ưu hóa khả năng bảo vệ của vaccine, là một trong những chiến lược tiêm chủng nên được thực hiện nhằm sử dụng nguồn vaccine hiệu quả mà vẫn giúp tăng khả năng bảo vệ cho cộng đồng.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa:	
Biến thể đáng lo ngại, COVID-19, miễn dịch kết hợp, RBD, vaccine.	
Keywords:	ABSTRACT
COVID-19, hybrid immunity, RBD, vaccine, variants of concern.	Immunity is the key weapon to control and stop the COVID-19 pandemic when facing its complicated developments. However, the emergence and circulation of SARS-CoV-2 variants of concern has put more difficulties to the current situation, not only reducing the effectiveness of protection in vaccinated individuals, as well as those who have recovered from infection but also increasing the number of breakthrough cases. Studies on additional vaccination for previously infected individuals have revealed an interesting version of immunity, known as <i>hybrid immunity</i> , which results from a blend of natural immunity and vaccine-generated immunity, resulting in a greater-than-expected immune response. This is considered a new vaccination

strategy with the potential to optimize the protection of the vaccines in use, also one of the vaccination strategies that should be implemented in order to make use of the vaccine source effectively while still increasing the protection for the community.

1. Miễn dịch là chìa khóa giúp thoát khỏi đại dịch

Trước diễn biến phức tạp của đại dịch COVID-19 (Coronavirus disease 2019), miễn dịch với SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) là vấn đề hệ trọng mang tính sống còn đối với sức khỏe toàn cầu. Trong đó, chiến lược tiêm chủng hàng loạt là vũ khí tối quan trọng giúp kiểm soát dịch bệnh và sớm đưa thế giới thoát khỏi cơn khủng hoảng y tế, kinh tế, cũng như xã hội đang ngày càng trầm trọng. Do vậy, việc xác định tính chất và thời gian miễn dịch trong cơ thể giữ vai trò then chốt. Tuy nhiên, hệ thống miễn dịch thích ứng rất phức tạp, và các yếu tố này lại có thể khác nhau giữa *miễn dịch tự nhiên* (có được khi nhiễm virus) và *miễn dịch do vaccine* (Crotty, 2021). Đối với nhóm người hồi phục sau khi nhiễm, dù ở dạng nhẹ hay không có triệu chứng, hiệu quả bảo vệ của miễn dịch dịch thể vẫn còn tồn tại một thời gian ngắn (Marot et al., 2021), đồng thời, đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ từ tế bào T cũng đã được ghi nhận (Prendecki et al., 2021), và sự bảo vệ này có thể kéo dài ít nhất một năm (Wang, Muecksch, et al., 2021a). Liệu họ có nên được tiêm vaccine nữa hay không? Vấn đề này vẫn đang được tranh luận. Trong một diễn biến khác, việc xuất hiện và lưu hành của nhiều biến thể virus dễ lây truyền hơn và có khả năng lẩn trốn các thành phần của hệ miễn dịch, bất kể là đạt được do tự nhiên hay tạo ra bởi vaccine (Mlcochova et al., 2021; Planas et al., 2021), đã khiến tiến độ kiểm soát đại dịch gặp nhiều khó khăn và kéo dài tình hình khủng hoảng.

2. Vấn đề của các kiểu miễn dịch thích ứng riêng lẻ

Trí nhớ miễn dịch là nguồn gốc của miễn dịch bảo vệ. Miễn dịch tự nhiên và miễn dịch do vaccine tạo ra là hai con đường bảo vệ khác nhau. Hệ thống miễn dịch thích ứng gồm ba nhánh chính: tế bào B (nguồn tạo kháng thể), T CD4⁺, và T CD8⁺ (Crotty, 2021).

2.1. Miễn dịch tự nhiên

Khi bị nhiễm SARS-CoV-2, tùy theo cơ địa mỗi người mà sẽ có các phản ứng khác nhau, có thể diễn biến từ không có triệu chứng đến vô cùng nghiêm trọng. Đáp ứng đầu tiên của cơ thể sau khi nhiễm virus được thực hiện bởi hệ thống miễn dịch bẩm sinh và sau đó tiếp tục bằng hệ thống miễn dịch thích ứng. Các tế bào miễn dịch bẩm sinh nhận biết và loại bỏ virus, đồng thời phát tín hiệu cho các tế bào khác. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh thường xuất hiện đủ để loại bỏ hoàn toàn virus, đặc biệt trong trường hợp nhiễm nhẹ hoặc không có triệu chứng. Sau đó, các tế bào T từ hệ thống miễn dịch thích ứng cũng được huy động để tiêu diệt các tế bào đã nhiễm. Sau sự kiện này, trí nhớ miễn dịch cho miễn dịch tự nhiên được hình thành. Do đó khi tái nhiễm, các tế bào nhớ sẽ hoạt động tạo ra đáp ứng miễn dịch nhanh chóng. Miễn dịch đạt được khi nhiễm tự nhiên được đánh giá là có hiệu quả bảo vệ cao, tuy nhiên các triệu chứng lại khó kiểm soát có thể dẫn đến nguy hiểm, đồng thời cũng tiềm ẩn các nguy cơ sức khỏe về lâu dài (long COVID) (Callard & Perego, 2021).

Theo các nghiên cứu, trí nhớ miễn dịch đối với SARS-CoV-2 vẫn được ghi nhận sau hơn tám tháng ở các tế bào T, tế bào B nhớ, và kháng thể (Dan et al., 2021), với sự suy giảm dần dần tương đối ổn định trong vòng một năm (Cohen et al., 2021; Wang, Muecksch, et al., 2021b). Mức độ miễn dịch của miễn dịch tự nhiên ở nhóm đối tượng từng nhiễm COVID-19 có triệu chứng đã được báo cáo với tỉ lệ 93-100% trong vòng bảy đến tám tháng trong các nghiên cứu được thực hiện với quy mô lớn, bao gồm những địa điểm có biến thể đáng lo ngại (Variants of Concern – VOC) B.1.1.7 (alpha) đã lây lan rộng (Crotty, 2021). Tuy nhiên, trong những phát hiện gần đây, khả năng chống lại các VOC của miễn dịch tự nhiên đã gặp phải hạn chế, làm khả năng nhận biết của kháng thể đối với các biến thể này bị giảm đáng kể, cụ thể là với B.1.351 (beta), P.1 (gamma), B.1.526 (iota), và B.1.617, cùng với đó là sự gia tăng các ca tái nhiễm (Crotty, 2021; Faria et al., 2021). Khả năng bảo vệ của miễn dịch tự nhiên được đánh giá về hiệu quả bảo vệ chống lại bệnh có triệu chứng hay bệnh nặng khi tái nhiễm, chứ không phải phòng ngừa sự lây truyền virus.

2.2. Miễn dịch do vaccine

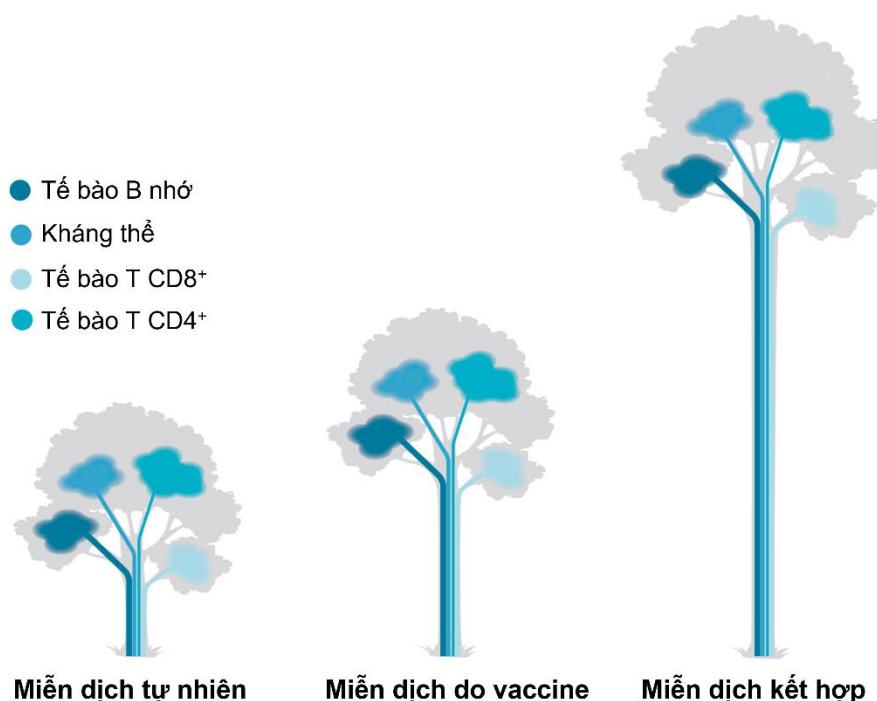
Khác với miễn dịch tự nhiên, tiêm vaccine giúp kích hoạt đáp ứng miễn dịch theo cơ chế an toàn và có kiểm soát. Chúng ngừa với hầu hết các loại vaccine đã được phê duyệt tạo ra hiệu giá kháng thể trung hòa cao, tương quan với khả năng bảo vệ chống lại virus, từ đó, giúp giảm nguy cơ gặp phải triệu chứng nặng khi mắc bệnh.

Vaccine được xem là lá chắn hàng đầu, bảo vệ con người khỏi dịch bệnh. Tuy nhiên, quan điểm này đã phải thay đổi khi có sự xuất hiện của các VOC, đặc biệt là B.1.617.2 (delta). Theo kết quả đánh giá những vaccine COVID-19 đang được sử dụng, đối với biến thể B.1.351, hiệu quả của vaccine ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) với các trường hợp có triệu chứng giảm từ 75% xuống còn 11% (Madhi et al., 2021); với vaccine BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) hiệu quả giảm từ khoảng 95% xuống 75%, nhưng khả năng bảo vệ chống lại bệnh dạng nặng vẫn duy trì ở mức 97% (Abu-Raddad, Chemaitelly, & Butt, 2021); với vaccine Ad26.COV2.S (Janssen), hiệu giá kháng thể trung hòa giảm đi 5 lần so với chủng ban đầu (Abu-Raddad et al., 2021; Alter et al., 2021; Crotty, 2021). Những đột biến là kết quả từ chọn lọc tự nhiên của các VOC khiến khả năng nhận biết kháng nguyên của kháng thể tạo ra bởi vaccine phần nào giảm bớt, giúp virus qua mặt được hệ miễn dịch (Crotty, 2021). Mối liên quan sinh học của việc giảm hiệu lực kháng thể trung hòa chống lại các VOC được thể hiện rõ ràng trong các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu quan sát vaccine (Crotty, 2021). Bên cạnh đó, phần lớn các vaccine COVID-19 được sử dụng hiện nay đều chỉ chứa một loại kháng nguyên là protein gai S (spike), trong khi có đến 25 loại protein khác nhau hiện diện trên virus. Điều này dẫn đến hạn chế về số loại kháng thể tiềm năng được tạo ra để hỗ trợ chống lại virus (Crotty, 2021; Sette & Crotty, 2021).

3. Miễn dịch kết hợp

Hiệu quả trung hòa kháng nguyên của kháng thể tạo ra từ miễn dịch tự nhiên và miễn dịch do vaccine bị giảm khi đối mặt với các VOC, từ đó làm giảm khả năng bảo vệ cơ thể trước tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, điều gì sẽ xảy ra nếu những hạn chế của vaccine được bù đắp bằng các cơ chế của miễn dịch tự nhiên, cụ thể là khi những người từng nhiễm được tiêm vaccine? Từ cơ sở đó, một câu hỏi thú vị được đặt ra: ***Loại miễn dịch nào sẽ phát triển ở những người đã đạt được khả năng miễn dịch tự nhiên và tiếp tục được tiêm chủng sau đó?*** (Crotty, 2021)

Để đi tìm câu trả lời, một số nghiên cứu đã được tiến hành để cung cấp bằng chứng cho việc tiêm chủng bổ sung cho những người từng nhiễm về cơ bản đã giúp họ tăng cường đáp ứng miễn dịch, tăng sức đề kháng mạnh mẽ giúp chống lại các VOC (Wang, Muecksch, et al., 2021a). Hiện tượng thú vị này được gọi là *Miễn dịch kết hợp*, là kết quả từ sự phối trộn giữa miễn dịch tự nhiên và miễn dịch do vaccine, làm phát sinh đáp ứng miễn dịch tổng hợp lớn hơn so với mong đợi (Hình 1) (Crotty, 2021). Thu hoạch từ những nghiên cứu này cũng góp phần cung cấp thêm thông tin về hiệu quả gây đáp ứng miễn dịch của các loại vaccine được sử dụng.



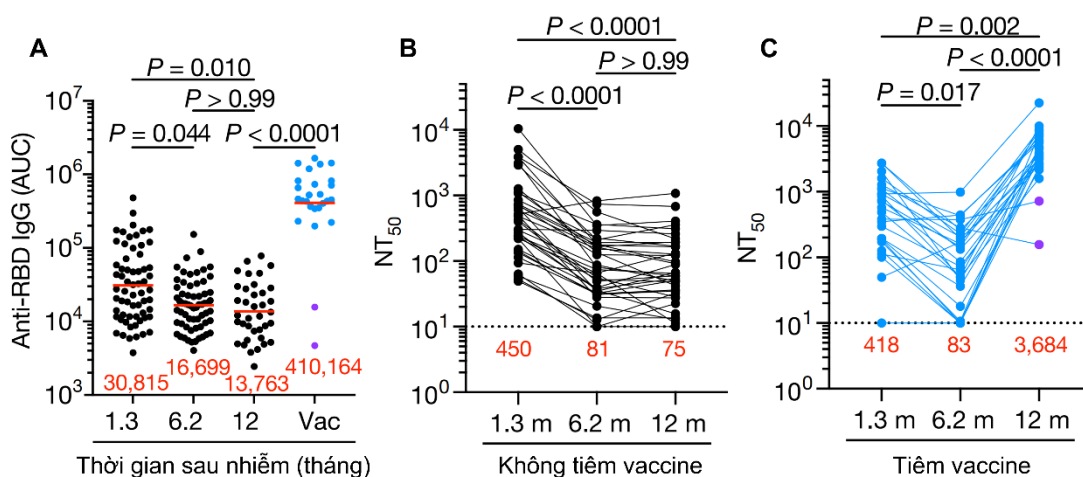
Hình 1: Miễn dịch kết hợp.

Khi lai các dòng cây khác nhau, cây lai được tạo ra tốt hơn vượt trội. Điều tương tự xảy ra khi miễn dịch tự nhiên kết hợp với miễn dịch do vaccine, dẫn đến đáp ứng kháng thể được thúc đẩy bởi tế bào B nhớ và tế bào T CD4⁺ cao hơn 25-100 lần. Cùng với đó, ngưỡng bảo vệ chéo khỏi các biến thể cũng được mở rộng (Crotty, 2021).

Một công bố trên tạp chí Nature với nghiên cứu trên 63 tình nguyện viên là những người đã hồi phục sau khi nhiễm COVID-19 nhằm tìm hiểu về sự khác nhau trong đáp ứng miễn dịch của những người tiêm/không tiêm bổ sung sau nhiễm (Wang, Muecksch, et al., 2021a). Ban đầu, nhóm tác giả xác định đáp ứng miễn dịch đối với SARS-CoV-2 trong một nhóm tình nguyện viên gồm 63 bệnh nhân đã hồi phục ở các mốc thời gian 1,3 và 6,2 tháng sau khi nhiễm COVID-19. Sau đó, 26 trong số 63 tình nguyện viên (41%) sẽ được tiêm ít nhất một mũi vaccine mRNA của Moderna (mRNA-1273) hoặc Pfizer/BioNTech (BNT162b2) trước khi được kiểm tra ở mốc 12 tháng (trung bình 40 ngày trước khi kiểm tra, tương ứng với 311 ngày sau khi ghi nhận triệu chứng bệnh). Tất cả tình nguyện viên đều có kết quả xét nghiệm PCR nước bọt âm tính tại mốc thời gian 12 tháng.

Vai trò của kháng thể trong huyết tương

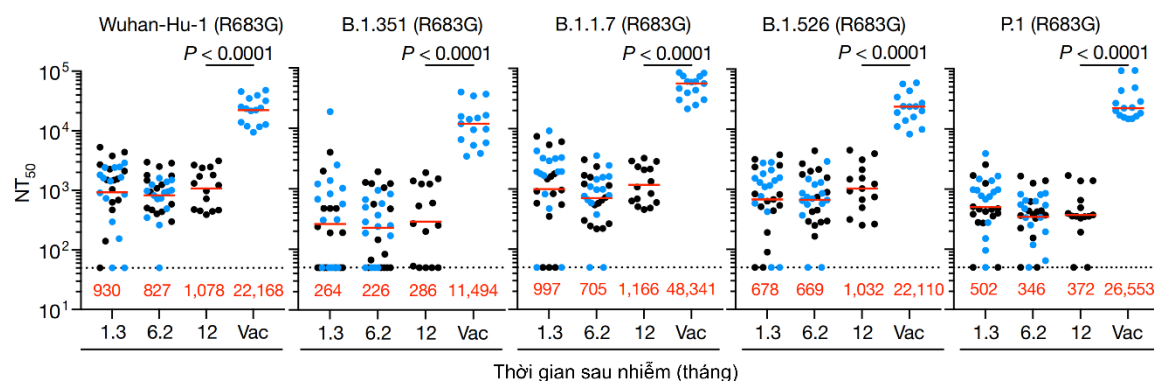
Khả năng đáp ứng của kháng thể đối với SARS-CoV-2 trong huyết tương ở 63 tình nguyện viên đã được đánh giá thông qua lượng kháng thể IgG kháng RBD (receptor-binding domain) của SARS-CoV-2 và hiệu giá kháng thể trung hòa trong huyết tương (Robbiani et al., 2020) (Hình 2). Ở những tình nguyện viên không tiêm mũi bổ sung – KT_i, hiệu giá kháng thể kháng RBD được duy trì tương đối ổn định, chỉ giảm nhẹ trong khoảng thời gian giữa hai mốc 6 và 12 tháng sau nhiễm. Bên cạnh đó, ở những người được tiêm bổ sung – T_i, mức kháng thể kháng RBD trong huyết tương tăng mạnh, với hiệu giá IgG tăng gần 30 lần so với nhóm KT_i (Hình 2A).



Hình 2: Hoạt tính trung hòa của kháng thể trong huyết tương.

Lượng kháng thể IgG kháng RBD của SARS-CoV-2 (n=63) (**A**); và hoạt tính trung hòa của huyết tương (NT₅₀) trong nhóm không tiêm vaccine – KT_i (n=37) (**B**) và nhóm tiêm vaccine – T_i (n=26) (**C**). Số màu đỏ chỉ giá trị trung bình hình học (mean geometric), chấm màu đen chỉ người thuộc nhóm KT_i, màu xanh chỉ người thuộc nhóm T_i, màu tím chỉ người được tiêm 2 ngày trước ngày thực hiện thí nghiệm (Wang, Muecksch, et al., 2021a).

Ở thời điểm 12 tháng sau khi nhiễm bệnh, hiệu giá trung hòa kháng thể trong huyết tương của nhóm KT_i là 75, khác biệt không đáng kể so với giá trị tại thời điểm 6,2 tháng (Hình 2B). Ngược lại, kết quả ở nhóm T_i cho thấy hiệu giá ở thời điểm 12 tháng là 3.684, cao hơn gần 50 lần so với nhóm KT_i. Hoạt tính trung hòa tương quan trực tiếp với lượng IgG kháng RBD. Từ đó, nhóm tác giả kết luận rằng hiệu giá trung hòa tương đối ổn định trong khoảng thời gian từ 6 đến 12 tháng sau khi nhiễm SARS-CoV-2, đồng thời việc tiêm chủng, hay miễn dịch kết hợp, đã thúc đẩy chỉ số này lên gần 50 lần.



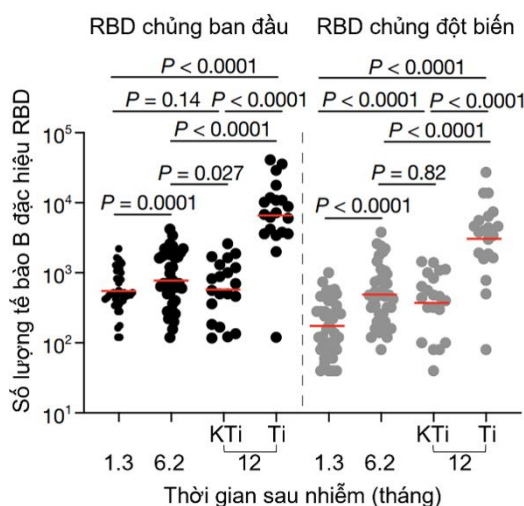
Hình 3: Hoạt tính trung hòa kháng các biến thể VOC trong huyết tương.

Số màu đỏ chỉ giá trị trung bình hình học, chấm màu đen chỉ người thuộc nhóm KTi (n=15), màu xanh chỉ người thuộc nhóm Ti (n=15) (Wang, Muecksch, et al., 2021a).

Để xác định hoạt tính trung hòa kháng các biến thể đang lưu hành thuộc loại cần quan tâm (Variants of Interest) hoặc đáng lo ngại (VOC), nhóm tác giả đã thực hiện thí nghiệm trung hòa trên các biến thể B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.526 (Iota), và P.1 (Gamma) (Hình 3). Ở nhóm KTi vào thời điểm 12 tháng sau khi nhiễm, hoạt tính trung hòa kháng các biến thể nói chung thấp hơn so với chủng ban đầu, với sự giảm hoạt tính nhiều nhất ở biến thể B.1.351. Ở nhóm Ti, hiệu giá trung hòa vào thời điểm 12 tháng tăng lên lần lượt là 11.493, 48.341, 22.109, và 26.553 tương ứng ở các biến thể B.1.351, B.1.1.7, B.1.526, và P.1. Các giá trị này cao hơn vượt bậc so với các giá trị được ghi nhận ở chủng ban đầu với những người nhiễm tự nhiên (Hình 2C). Có thể thấy, miễn dịch kết hợp đã giúp làm tăng sự bảo vệ cho cơ thể trước các đột biến của VOC.

Hoạt động của tế bào B nhớ

Khoang cư trú của tế bào B nhớ đóng vai trò như một kho dự trữ miễn dịch, chứa bộ sưu tập kháng thể đa dạng (Inoue et al., 2020; Viant et al., 2020). Tuy nhiên, kháng thể kháng RBD sẽ là loại kháng thể trung hòa có số lượng nhiều nhất và hoạt tính mạnh nhất (Kreer et al., 2020; Rogers et al., 2020), do đó, cần xác định số lượng tế bào B nhớ sản xuất loại kháng thể này (Hình 4). Ở nhóm KTi, số lượng tế bào B nhớ đặc hiệu RBD hiện diện ở mốc 12 tháng sau khi nhiễm thấp hơn 1,35 lần so với mốc 6,2 tháng. Ngược lại, ở nhóm Ti cho thấy số lượng tế bào B nhớ đặc hiệu RBD tăng 8,6 lần. Số lượng tế bào B phản ứng chéo với RBD của biến thể tỷ lệ thuận và thấp hơn 1,6 đến 3,2 lần so với số lượng tế bào B kháng RBD của chủng ban đầu (Hình 4). Miễn dịch kết hợp đã giúp làm tăng số lượng tế bào B nhớ chống lại cả chủng ban đầu và các biến thể nhiều hơn so với miễn dịch tự nhiên.

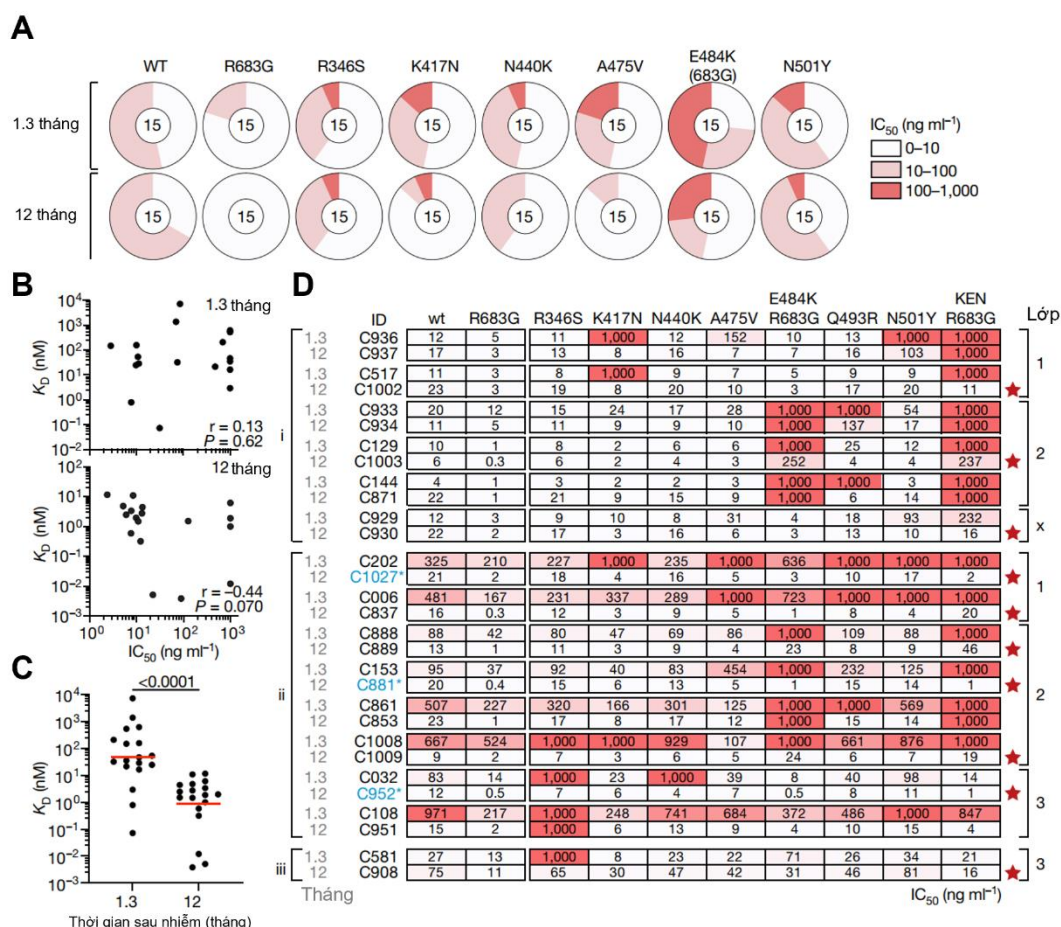


Hình 4: Tế bào B nhớ kháng đặc hiệu vùng RBD của SARS-CoV-2.

Số lượng tế bào B nhớ kháng RBD trên mỗi 2×10^6 tế bào thu nhận được ở 3 mốc thời gian ($n=40$, trong đó KTi=20, Ti=20), mỗi chấm đại diện cho một người (Wang, Muecksch, et al., 2021a).

Quy mô trung hòa của kháng thể

Để xác định sự gia tăng quy mô trung hòa của kháng thể theo thời gian, hoạt tính trung hòa của 60 kháng thể đã được kiểm tra trên một nhóm các đột biến RBD của các VOC: R346S, K417N, N440K, A475V, E484K và N501Y. 60 kháng thể được chọn ngẫu nhiên, phân bố đồng đều giữa hai thời điểm 1,3 và 12 tháng, và giữa kháng thể trung hòa và không trung hòa. Kết quả thu được, hoạt tính trung hòa tăng rõ rệt ở K417N, N440K, A475V, E484K và N501Y (Hình 5A) (Wang, Muecksch, et al., 2021a). Các tế bào B nhớ là nguyên nhân chính cho sự tăng rõ rệt quy mô trung hòa. Chúng có hai chức năng quan trọng: một là tạo ra các kháng thể giống hệt nhau khi tái nhiễm với cùng một loại virus, hai là mã hóa một thư viện các đột biến kháng thể, hay một kho dự trữ các kháng thể đã được biến đổi. Sự đa dạng của các tế bào B nhớ này được tạo ra để đáp ứng với sự lây nhiễm ban đầu, và dường như đây cũng là cách mà hệ miễn dịch dự đoán về những biến thể virus có thể xuất hiện trong tương lai. Chiến lược tiến hóa thông minh này được ghi nhận rõ ràng trong khả năng miễn dịch đối với SARS-CoV-2, minh chứng bằng một tỷ lệ đáng kể các tế bào B nhớ tiết các kháng thể có khả năng liên kết hoặc trung hòa các VOC. Đồng thời, chất lượng của các tế bào B nhớ đó cũng tăng lên theo thời gian (Wang, Muecksch, et al., 2021b). Do đó, sự gia tăng các biến thể trung hòa của kháng thể ở những người được tiêm vaccine sau khi khỏi bệnh phản ánh sự đa dạng và chất lượng của các tế bào B nhớ được tạo ra sau lần nhiễm ban đầu (Crotty, 2021; Goel et al., 2021; Wang, Muecksch, et al., 2021b).



Hình 5: Sự tiến hóa của kháng thể kháng RBD.

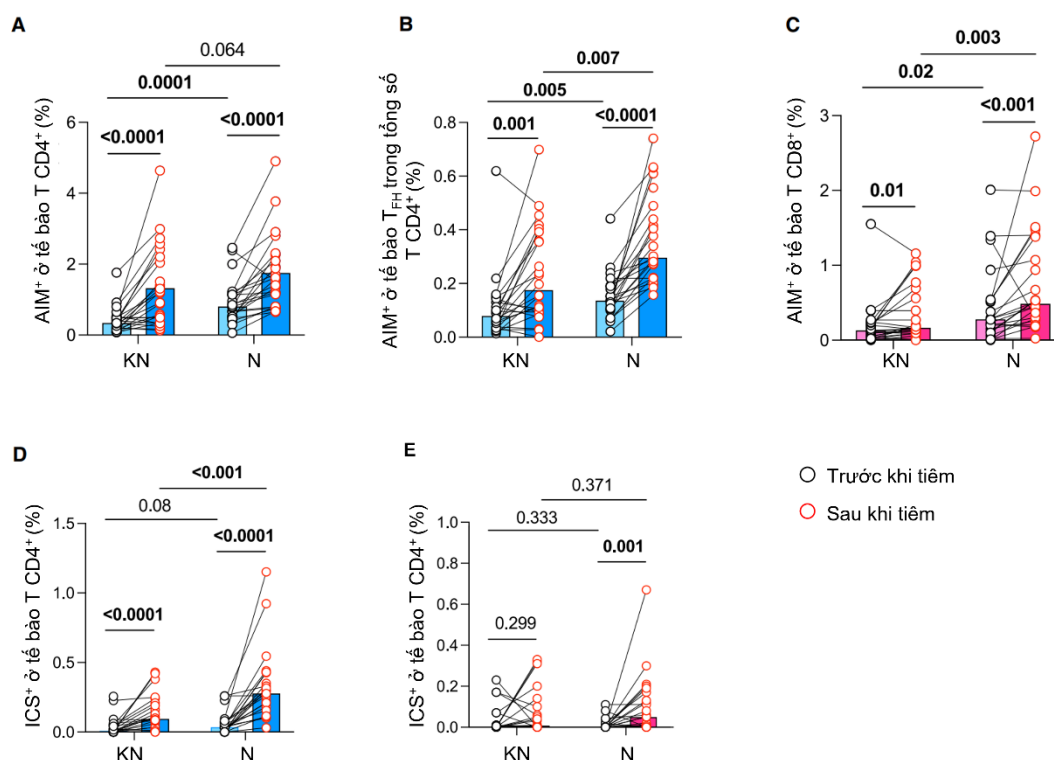
Khả năng trung hòa các protein RBD đột biến của các kháng thể. Biểu đồ tròn minh họa phần kháng thể kém hoặc không trung hòa (IC_{50} từ 100-1.000 ng/ml, màu đỏ), trung hòa trung bình (IC_{50} từ 10-100 ng/ml, màu hồng) và trung hòa mạnh (IC_{50} là 0-10 ng/ml, màu trắng) cho mỗi thể đột biến. Số trong vòng tròn chỉ số lượng kháng thể thí nghiệm (A). Đồ thị thể hiện ái lực (trục y) cùng hoạt tính trung hòa (trục x) của 18 cặp kháng thể thu được ở mốc 1,3 tháng và 12 tháng ($n=36$) (B). Ái lực tổng thể cho các cặp kháng thể ($n=36$) (C). Giá trị IC_{50} của các cặp kháng thể trung hòa kháng các đột biến được chỉ định thu nhận ở các mốc thời gian ($n=30$); kháng thể được chia thành các nhóm I, II, và III (phải), trên cơ sở hoạt tính trung hòa: I, các cặp kháng thể mạnh không tăng theo thời gian; II, các cặp kháng thể có hoạt tính tăng dần theo thời gian; và III, các cặp kháng thể có hoạt tính trung hòa giảm sau 12 tháng. Phân loại kháng thể dựa trên độ nhạy ban đầu (1,3 tháng sau khi nhiễm) đối với đột biến ở bên phải hình. Ngôi sao chỉ loại kháng thể trung hòa tất cả các đột biến RBD trong thử nghiệm. Gradient màu cho biết các giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0 (trắng) đến 1.000 ng/ml (đỏ) (D) (Wang, Muecksch, et al., 2021a).

Sự liên quan của những thay đổi trong các dòng tế bào đặc hiệu đến sự gia tăng ái lực và quy mô trung hòa được đánh giá qua ái lực tương đối và quy mô trung hòa của các cặp kháng thể được tiết bởi các tế bào B nhân dòng được duy trì trong các dòng tế bào B đặc hiệu (Gaebler et al., 2021; Robbiani et al., 2020). Hoạt tính trung hòa virus

của các kháng thể ở mốc 1,3 hoặc 12 tháng không tương quan với ái lực khi xem xét độc lập (Hình 5B), tuy nhiên, đã có sự gia tăng đáng kể ái lực tổng thể theo thời gian (Hình 5C). Quy mô trung hòa được thử nghiệm cho 15 cặp kháng thể ngẫu nhiên nhằm mục tiêu các epitope được chỉ định cho 3 lớp ưu thế của kháng thể trung hòa (kháng thể lớp 1 (C105), 2 (C121 và C144) hoặc 3 (C135), trong đó kháng thể lớp 1 và lớp 2 chứa các epitope là thành phần cấu trúc của RBD trong tương tác với thụ thể ACE2) (Barnes et al., 2020; Greaney et al., 2021; Robbiani et al., 2020; Weisblum et al., 2020). Kết quả, quy mô trung hòa tăng trong khoảng giữa 2 mốc đối với tất cả 15 cặp, ngay cả khi hoạt động trung hòa đối với chủng ban đầu thì không thay đổi hoặc giảm (Hình 5D). Chỉ 1 trong số 15 kháng thể thu được ở mốc 1,3 tháng có thể trung hòa tất cả các đột biến trong thử nghiệm. Nhưng 10 trong số 15 kháng thể thu được từ cùng một dòng ở mốc 12 tháng đã trung hòa tất cả các biến thể, với giá trị IC_{50} thấp nhất là 1 ng/ml, kháng lại bộ ba đột biến RBD K417N/E484K/N501Y được tìm thấy trong biến thể B.1.351. Kết luận, quá trình tiến hóa dòng liên tục của các kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong 12 tháng làm tăng hiệu lực và quy mô trung hòa, điều này giúp cho các kháng thể đơn dòng có hoạt tính đặc biệt kháng lại một loạt các biến thể.

Vai trò của tế bào T

Những ví dụ từ nghiên cứu trên đã cho thấy sự liên quan của tế bào B, hay nói cách khác là kháng thể, đến khả năng bảo vệ chống lại sự tái nhiễm virus. Bên cạnh đó, tế bào T cũng là một nhân tố then chốt trong quá trình này, để tạo ra sự đa dạng của các tế bào B nhớ, bằng cách tác động đến sự tiến hóa của tế bào B trong đáp ứng với nhiễm tự nhiên hoặc tiêm chủng, thông qua các cấu trúc vi mô miễn dịch được gọi là tâm mầm. Cấu trúc này được kiểm soát bởi tế bào T nang hỗ trợ (T_{FH}), là một dòng tế bào chuyên biệt của $T CD4^+$. Do đó, sự kết hợp của tế bào T và tế bào B tạo ra quy mô kháng thể chống lại các biến thể trong miễn dịch kết hợp. Ngoài ra, các tế bào T giữ vai trò quan trọng ở giai đoạn “đánh thức” tế bào B. Mặc dù tế bào B nhớ là nguồn sản xuất kháng thể đa dạng, nhưng trong điều kiện bình thường, nó chỉ tồn tại ở trạng thái tĩnh, hoạt động sản xuất kháng thể chỉ được kích hoạt khi tái nhiễm hoặc tiêm chủng (Crotty, 2021). Tế bào $T CD4^+$ đặc hiệu virus và tế bào T_{FH} có thể là động lực chính “đánh thức” và nhân dòng các tế bào B nhớ, và mang đến hiệu giá kháng thể đột phá đối với SARS-CoV-2 (Painter et al., 2021; Tauzin et al., 2021). Vì vậy, số lượng tế bào B nhớ tăng 5-10 lần trong miễn dịch kết hợp khi so với chỉ nhiễm tự nhiên hoặc tiêm chủng (Crotty, 2021; Goel et al., 2021; Stamatatos et al., 2021).



Hình 6: Đáp ứng của các tế bào T đối với việc tiêm vaccine ở nhóm KN và nhóm N.

Tần số phát hiện của tế bào T CD4⁺ (A), TFH (B), và T CD8⁺ (C) đặc hiệu với protein S đánh giá bằng phương pháp AIM ở nhóm KN và N trước và sau khi tiêm chủng. Tần số phát hiện của tế bào T CD4⁺ (D), và T CD8⁺ (E) đặc hiệu với protein S đánh giá bằng phương pháp ICS ở nhóm KN và N trước và sau khi tiêm chủng. Chỉ tiêu ICS dùng cho các tế bào biểu hiện ít nhất một cytokine và chất tác động (CD40L, CD107a, IFN- γ , IL-2, IL-10, và TNF- α cho tế bào T CD4⁺; CD107a, IFN- γ , IL-2, IL-10, và TNF- α cho tế bào T CD8⁺). Mỗi cột đại diện cho một giá trị trung bình, mỗi chấm tròn chỉ một người (mỗi người có 2 chấm đại diện cho 2 mốc trước và sau khi tiêm), đường thẳng đen liên kết số liệu của cùng một người ở 2 mốc thời gian. Các mẫu độc lập về mặt sinh học, với n=24 ở nhóm KN, n=24 ở nhóm N (Tauzin et al., 2021).

Minh chứng cho điều đó, một số nghiên cứu đã được tiến hành để kiểm tra tác động của việc tiền nhiễm SARS-CoV-2 đến đáp ứng của tế bào T CD4⁺ và CD8⁺ đối với tiêm chủng, bằng cách xác định số lượng tế bào T đặc hiệu với protein gai S của SARS-CoV-2 thông qua hai phương pháp là xét nghiệm đánh dấu kích hoạt phụ thuộc thụ thể tế bào T (activation-induced marker – AIM) và nhuộm cytokine nội bào (intracellular cytokine staining – ICS) trên hai nhóm đối tượng: từng nhiễm SARS-CoV-2 – N, và chưa từng nhiễm – KN. Chỉ tiêu AIM được đánh giá dựa trên sự biểu hiện các dấu hiệu bề mặt (CD69 / CD40L, OX40 / PD-L1 và OX40 / CD25). Sau tiêm chủng, sự gia tăng đáng kể đáp ứng tổng số của tế bào T CD4⁺, T CD8⁺, và T_{FH} đặc hiệu với protein gai S được ghi nhận ở nhóm N mạnh hơn nhóm KN. Tuy nhiên, đáp ứng của T CD8⁺ vẫn thấp hơn đáng kể so với các đáp ứng của T CD4⁺ (Hình 6A,B,C). Để đánh giá chức năng và sự phân cực của các đáp ứng tế bào T đặc hiệu protein gai S, các cytokine (interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-2, IL-10, IL-17A, (TNF)- α) do tế bào T CD4⁺ và T CD8⁺ tiết ra được đo bằng phương pháp ICS. Kết quả thu được, đáp ứng của tế bào T CD4⁺ và T CD8⁺ đều

tăng lên đáng kể ở cả hai nhóm với phản ứng mạnh hơn ở nhóm N (Hình 6C,D). Những dữ liệu này chỉ ra rằng một liều vaccine mRNA có thể kích hoạt tạo ra tế bào T CD4⁺, T CD8⁺, và cả T_{FH} đặc hiệu với protein gai S ở nhóm KN, và cũng góp phần kích thích hoạt động của các tế bào T một cách mạnh mẽ và hiệu quả hơn ở nhóm N (Tauzin et al., 2021).

Bên cạnh đó, các tế bào T cũng giữ vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể chống lại sự tái nhiễm (Sette & Crotty, 2021). Đáp ứng của tế bào T chống lại SARS-CoV-2 trong nhiễm tự nhiên khá rộng (Sette & Crotty, 2021), và phần lớn các epitope của tế bào T không bị đột biến trong các VOC, cho thấy vai trò của tế bào T trong khả năng bảo vệ của hệ miễn dịch được giữ nguyên (Grifoni et al., 2021; Reynolds et al., 2021). Đồng thời, sự hạn chế trong sử dụng kháng nguyên làm vaccine có thể khiến quy mô epitope của cả đáp ứng tế bào T CD4⁺ và T CD8⁺ trong vaccine bị hạn chế hơn khi nhiễm tự nhiên (Sette & Crotty, 2021), trong khi đó miễn dịch kết hợp có thể bao gồm cả tế bào T nhớ của protein gai S và protein khác (Crotty, 2021). Mặt khác, cũng có thể cân nhắc việc tạo ra vaccine kết hợp giữa protein gai S và protein màng M từ SARS-CoV-2 để tăng đáp ứng miễn dịch tạo ra bởi vaccine (Keller et al., 2020).

4. Thảo luận

Cùng với tuổi thọ của tương bào trong tủy xương, sự nhiễm SARS-CoV-2 dẫn đến việc kháng thể kháng RBD cũng như các đáp ứng trung hòa tồn tại dai dẳng trong huyết thanh. Gần 93% hoạt tính trung hòa trong huyết tương được giữ lại trong khoảng thời gian từ 6 đến 12 tháng sau khi nhiễm virus (Li et al., 2021; Petersen et al., 2021). Tiêm chủng làm tăng đáp ứng trung hòa lên 1,5 lần bằng cách tạo ra sự biệt hóa bổ sung của tương bào từ khoang tế bào B nhớ (Ellebedy et al., 2021; Goel et al., 2021; Krammer et al., 2021). Việc huy động các tế bào B nhớ đã tiến hóa sản xuất kháng thể có hoạt tính trung hòa rộng và mạnh vào khoang tương bào có khả năng giải thích cho hoạt tính huyết thanh cao của những người từng nhiễm được tiêm chủng chống lại các biến thể đáng lo ngại (Ellebedy et al., 2021; Stamataatos et al., 2021; Wang, Muecksch, et al., 2021a).

Tiêm chủng bổ sung sau khi nhiễm SARS-CoV-2 làm tăng số lượng tế bào nhớ đặc hiệu RBD bằng cách huy động các dòng tế bào B mới vào dòng tế bào nhớ và nhân dòng liên tục (Wang, Muecksch, et al., 2021a). Nhiễm SARS-CoV-2 tạo ra một khoang tế bào nhớ tiếp tục tiến hóa trong hơn 12 tháng sau khi nhiễm với sự xuất hiện các dòng mới và sự gia tăng ái lực kháng thể, tất cả đều phù hợp với sự tồn tại lâu dài của các tâm mầm (Wang, Muecksch, et al., 2021a). Sự gia tăng hoạt tính kháng các đột biến của SARS-CoV-2 tương quan với sự gia tăng ái lực của các kháng thể kháng SARS-CoV-2 có thể diễn ra bằng cách dime hóa hoặc tạo ra các kháng thể đặc hiệu sinh học (Wang, Lorenzi, et al., 2021; Wang, Muecksch, et al., 2021a; Xu et al., 2021).

Hệ thống miễn dịch sẽ xử lý mọi phơi nhiễm mới – kể cả do nhiễm tự nhiên hay tiêm chủng – bằng cách tạo ra và duy trì trí nhớ miễn dịch (Crotty, 2021). Sự phát triển đáng chú ý của quy mô trung hòa sau khi nhiễm SARS-CoV-2 cùng với sự tăng cường mạnh mẽ của các đáp ứng kháng thể, cũng như là số tế bào B nhớ có được khi tiêm vaccine mRNA cho thấy rằng tiêm bổ sung cho những người từng nhiễm sẽ làm tăng mức độ bảo vệ chống lại các biến thể mới mà không cần phải sửa đổi vaccine hiện có (Wang, Muecksch, et al., 2021a). Việc lặp đi lặp lại sự phơi nhiễm sẽ làm tăng sự trưởng thành của hệ miễn dịch. Do đó, sự thành công của chiến lược tiêm chủng phụ thuộc vào phác đồ phân bổ số liều tiêm vaccine (Crotty, 2021). Nếu đáp ứng của tế bào nhớ tiến triển theo cách tương tự ở những người không nhiễm được tiêm vaccine, thì việc tiêm

nhắc theo thời gian thích hợp với vaccine có sẵn sẽ dẫn đến khả năng phát triển miễn dịch cao, tăng mức độ bảo vệ (Wang, Muecksch, et al., 2021a). Mặt khác, đáp ứng mạnh mẽ đối với phơi nhiễm lặp lại có vai trò trong miễn dịch kết hợp, nhưng rất khó tiên lượng, vì mức độ đáp ứng với lần phơi nhiễm thứ hai (tiêm sau khi nhiễm bệnh) lớn hơn nhiều so với mũi tiêm thứ hai ở những người chưa nhiễm. Thêm vào đó, đáp ứng với liều tiêm thứ hai ở những người từng nhiễm gần như không tăng, cho thấy mức độ miễn dịch không dễ đoán. Hơn nữa, trong một số nghiên cứu về vaccine COVID-19, đối với những người từng nhiễm dù có hay không có triệu chứng, các đáp ứng miễn dịch tăng cường được ghi nhận ở cả hai nhóm cho thấy mức độ miễn dịch kết hợp không tỷ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng khi mắc bệnh trước đó (Crotty, 2021).

5. Kết luận và Gợi ý

Nhìn chung, khả năng chống lại SARS-CoV-2 của miễn dịch kết hợp là vô cùng ấn tượng. Sức mạnh tổng hợp sau tiêm chủng chủ yếu được ghi nhận từ đáp ứng của kháng thể nhiều hơn đáp ứng từ tế bào T, mặc dù đáp ứng kháng thể tăng cường phụ thuộc vào các tế bào T nhớ. Phương pháp kết hợp nhiễm tự nhiên và vaccine có thể có tiềm năng tăng cường khả năng miễn dịch, nguyên tắc này cũng áp dụng cho sự kết hợp các loại vaccine, khi kết hợp hai loại vaccine khác nhau trong một chế độ tiêm nhắc lại (heterologous prime-boost regimen) có thể tạo ra các phản ứng miễn dịch mạnh hơn so với khi sử dụng một trong hai loại vaccine riêng lẻ. Tuy nhiên, điều này cũng tùy thuộc vào thứ tự sử dụng và loại vaccine được kết hợp. Sự kết hợp này có thể xảy ra với vaccine COVID-19, như vaccine mRNA và vector adenovirus, vaccine mRNA và protein tái tổ hợp, hoặc vaccine bất hoạt và vaccine mRNA/vector/protein. Những hiện tượng miễn dịch được phát hiện gần đây về SARS-CoV-2 là những bất ngờ thú vị và có thể được tận dụng để tối ưu hóa khả năng bảo vệ chống lại COVID-19 cũng như các bệnh lây nhiễm khác (Crotty, 2021), nhằm sử dụng nguồn vaccine hiệu quả và tăng khả năng bảo vệ cộng đồng.

Tài liệu tham khảo

- Abu-Raddad, L., Chemaitelly, H., & Butt, A. (2021). National Study Group for COVID-19 Vaccination. *Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B, 1*(7).
- Alter, G., Yu, J., Liu, J., Chandrashekar, A., Borducchi, E. N., Tostanoski, L. H., . . . Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature*, 596(7871), 268-272. doi:10.1038/s41586-021-03681-2
- Barnes, C. O., Jette, C. A., Abernathy, M. E., Dam, K.-M. A., Esswein, S. R., Gristick, H. B., . . . Lee, Y. E. (2020). SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*, 588(7839), 682-687.
- Callard, F., & Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*, 268, 113426.
- Cohen, K. W., Linderman, S. L., Moodie, Z., Czartoski, J., Lai, L., Mantus, G., . . . Floyd, K. (2021). Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *Medrxiv*.
- Crotty, S. (2021). Hybrid immunity. *Science*, 372(6549), 1392-1393.
- Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., . . . Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529), eabf4063. doi:doi:10.1126/science.abf4063
- Ellebedy, A., Turner, J., O'Halloran, J., Kalaidina, E., Kim, W., Schmitz, A., . . . Case, J. (2021). SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce a robust germinal centre reaction in humans.

- Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., Candido, D. d. S., Mishra, S., . . . Sabino, E. C. (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, 372(6544), 815-821. doi:doi:10.1126/science.abh2644
- Gaebler, C., Wang, Z., Lorenzi, J. C., Muecksch, F., Finkin, S., Tokuyama, M., . . . Oliveira, T. Y. (2021). Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*, 591(7851), 639-644.
- Goel, R. R., Apostolidis, S. A., Painter, M. M., Mathew, D., Pattekar, A., Kuthuru, O., . . . Rosenfeld, A. M. (2021). Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals after mRNA vaccination. *Science immunology*, 6(58), eabi6950.
- Greaney, A. J., Starr, T. N., Barnes, C. O., Weisblum, Y., Schmidt, F., Caskey, M., . . . Finkin, S. (2021). Mutational escape from the polyclonal antibody response to SARS-CoV-2 infection is largely shaped by a single class of antibodies. *bioRxiv*.
- Grifoni, A., Sidney, J., Vita, R., Peters, B., Crotty, S., Weiskopf, D., & Sette, A. (2021). SARS-CoV-2 Human T cell Epitopes: adaptive immune response against COVID-19. *Cell Host & Microbe*.
- Inoue, T., Shinnakasu, R., Kawai, C., Ise, W., Kawakami, E., Sax, N., . . . Fukuyama, H. (2020). Exit from germinal center to become quiescent memory B cells depends on metabolic reprogramming and provision of a survival signal. *Journal of Experimental Medicine*, 218(1), e20200866.
- Keller, M. D., Harris, K. M., Jensen-Wachspress, M. A., Kankate, V. V., Lang, H., Lazarski, C. A., . . . Webber, K. (2020). SARS-CoV-2-specific T cells are rapidly expanded for therapeutic use and target conserved regions of the membrane protein. *Blood*, 136(25), 2905-2917.
- Krammer, F., Srivastava, K., Alshammary, H., Amoako, A. A., Awawda, M. H., Beach, K. F., . . . Chernet, R. L. (2021). Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(14), 1372-1374.
- Kreer, C., Zehner, M., Weber, T., Ercanoglu, M. S., Gieselmann, L., Rohde, C., . . . Vanshylla, K. (2020). Longitudinal isolation of potent near-germline SARS-CoV-2-neutralizing antibodies from COVID-19 patients. *Cell*, 182(4), 843-854. e812.
- Li, C., Yu, D., Wu, X., Liang, H., Zhou, Z., Xie, Y., . . . Feng, L. (2021). Twelve-month specific IgG response to SARS-CoV-2 receptor-binding domain among COVID-19 convalescent plasma donors in Wuhan. *bioRxiv*.
- Madhi, S. A., Baillie, V., Cutland, C. L., Voysey, M., Koen, A. L., Fairlie, L., . . . Bhorat, Q. E. (2021). Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B. 1.351 variant. *New England Journal of Medicine*, 384(20), 1885-1898.
- Marot, S., Malet, I., Leducq, V., Zafilaza, K., Sterlin, D., Planas, D., . . . Bruel, T. (2021). Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers. *Nature communications*, 12(1), 1-7.
- Mlcochova, P., Kemp, S., Dhar, M. S., Papa, G., Meng, B., Ferreira, I. A. T. M., . . . The, C.-N. B. C.-C. (2021). SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. doi:10.1038/s41586-021-03944-y
- Painter, M. M., Mathew, D., Goel, R. R., Apostolidis, S. A., Pattekar, A., Kuthuru, O., . . . Gouma, S. (2021). Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells guides coordinated humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *bioRxiv*.
- Petersen, M. S., Hansen, C. B., Kristiansen, M. F., Fjallabak, J. P., Larsen, S., Hansen, J. L., . . . Christiansen, D. H. (2021). SARS-CoV-2 natural antibody response persists up to 12 months in a nationwide study from the Faroe Islands. *Medrxiv*.
- Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A., Staropoli, I., Guivel-Benhassine, F., Rajah, M. M., . . . Schwartz, O. (2021). Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*, 596(7871), 276-280. doi:10.1038/s41586-021-03777-9
- Prendecki, M., Clarke, C., Brown, J., Cox, A., Gleeson, S., Guckian, M., . . . Xu, X.-N. (2021). Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *The Lancet*, 397(10280), 1178-1181.
- Reynolds, C. J., Pade, C., Gibbons, J. M., Butler, D. K., Otter, A. D., Menacho, K., . . . Cutino-Moguel, T. (2021). Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*.
- Robbiani, D. F., Gaebler, C., Muecksch, F., Lorenzi, J. C., Wang, Z., Cho, A., . . . Finkin, S. (2020). Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, 584(7821), 437-442.

- Rogers, T. F., Zhao, F., Huang, D., Beutler, N., Burns, A., He, W.-T., . . . Woehl, J. (2020). Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science*, 369(6506), 956-963.
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*.
- Stamatatos, L., Czartoski, J., Wan, Y.-H., Homad, L. J., Rubin, V., Glantz, H., . . . MacCamy, A. J. (2021). mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection: American Association for the Advancement of Science.
- Tauzin, A., Nayrac, M., Benlarbi, M., Gong, S. Y., Gasser, R., Beaudoin-Bussi res, G., . . . Pr vost, J. (2021). A single dose of the SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 elicits Fc-mediated antibody effector functions and T-cell responses. *Cell Host & Microbe*.
- Viant, C., Weymar, G. H., Escolano, A., Chen, S., Hartweger, H., Cipolla, M., . . . Nussenzweig, M. C. (2020). Antibody affinity shapes the choice between memory and germinal center B cell fates. *Cell*, 183(5), 1298-1311. e1211.
- Wang, Z., Lorenzi, J. C., Muecksch, F., Finkin, S., Viant, C., Gaebler, C., . . . Oren, D. A. (2021). Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Science translational medicine*, 13(577).
- Wang, Z., Muecksch, F., Schaefer-Babajew, D., Finkin, S., Viant, C., Gaebler, C., . . . Ramos, V. (2021a). Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature*, 595(7867), 426-431.
- Wang, Z., Muecksch, F., Schaefer-Babajew, D., Finkin, S., Viant, C., Gaebler, C., . . . Ramos, V. (2021b). Naturally enhanced neutralizing breadth to SARS-CoV-2 after one year. *bioRxiv*.
- Weisblum, Y., Schmidt, F., Zhang, F., DaSilva, J., Poston, D., Lorenzi, J. C., . . . Michailidis, E. (2020). Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*, 9, e61312.
- Xu, J., Xu, K., Jung, S. K., Conte, A., Lieberman, J., Muecksch, F., . . . Tessarollo, L. (2021). Multimeric nanobodies from camelid engineered mice and llamas potentially neutralize SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*.

Mô hình động vật gặm nhấm trong nghiên cứu vaccine COVID-19

Rodent models in COVID-19 vaccine research

Văn Đức Huy^{1*},

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

*Tác giả liên hệ: huy.biotech@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Đại dịch COVID-19 đang diễn ra trên toàn cầu, gây ra những hậu quả nặng nề về kinh tế. Số lượng tử vong vì bệnh luôn ở mức cao và có dấu hiệu tăng vì sự xuất hiện của những biến chủng mới. Việc nghiên cứu cơ chế bệnh và phát triển vaccine điều trị bệnh có đóng góp rất lớn của những mô hình động vật, đặc biệt là mô hình động vật gặm nhấm được gây nhiễm SAR-CoV-2. Những mô hình được sử dụng phổ biến bao gồm chuột biến đổi gen (K18-hACE2, Ad-hACE2), Syrian Hamster, chồn sương. Chúng biểu hiện những triệu chứng giống trên người khi được gây nhiễm như viêm phổi, suy hô hấp, thở khó. Bên cạnh đó, những thử nghiệm vaccine tiền lâm sàng trên mô hình động vật gặm nhấm cũng cho ra kết quả khả quan, từ đó tạo tiền đề cho việc đưa ra thử nghiệm lâm sàng và lâm sàng.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
<i>Từ khóa:</i>	ABSTRACT
COVID-19, mô hình chuột COVID-19, vaccine	The COVID-19 pandemic is taking place globally, causing severe economic consequences. The number of deaths of the disease stays high and because of the new virus variants, it is likely to increase. The study of disease and the development of therapeutic vaccines have been utilizing animal models, especially rodent models infected with SAR-CoV-2. Commonly used models include transgenic mice (K18-hACE2, Ad-hACE2), Syrian Hamster and Ferret. They show a lot of similar symptoms to human when infected such as pneumonia, respiratory failure, difficulty breathing. In addition, preclinical vaccine trials in rodent models have also yielded positive results, thereby paving the way for clinical and clinical trials.
<i>Keywords:</i>	
COVID-19, COVID animal mouse models, vaccine	

1. COVID-19

Chủng virus SAR-CoV-2 xuất hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019 ở Trung Quốc, gây nên đại dịch COVID-19 trên toàn cầu. Đây là một bệnh lây truyền qua đường hô hấp, gây ra những triệu chứng nguy hiểm trên người bệnh, điển hình nhất là viêm phổi, suy hô hấp cấp, ảnh hưởng đến đường tiêu hóa. Đây là chủng cùng họ với những chủng virus đã xuất hiện trước đây như SARS-CoV và MERS-CoV xuất hiện vào đầu những năm của thế kỷ 21 (Cui, Li, & Shi, 2019), tuy nhiên hậu quả chúng gây ra vô cùng

nặng nề. Trải qua hai năm, bệnh gây ra nhiều thiệt hại về kinh tế, văn hóa, đặc biệt là tỉ lệ tử vong cao ở hầu hết các nước. Nhiều biện pháp đã được đề ra như đeo khẩu trang, khử khuẩn, giữ khoảng cách nơi công cộng. Đặc biệt những loại vaccine chủng ngừa được phát triển ngày càng nhiều và những loại thuốc ức chế virus cũng đang dần được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên hạn chế của việc này là vấn đề thời gian, sự phát triển và xuất hiện quá nhanh của những biến chủng mới (Fontanet et al., 2021; Wise, 2020). Hiện tại những biến chủng mới đang xuất hiện nhiều hơn, việc phát triển những loại vaccine mới cho hiệu quả tốt và giảm tác dụng phụ thì cần một hệ thống nghiên cứu mạnh cùng với mô hình động vật phù hợp. Những mô hình động vật này được sử dụng để nghiên cứu những triệu chứng của bệnh, giúp giảm thời gian chẩn đoán và điều trị trên người. Ngoài ra những mô hình chuột còn giúp nghiên cứu được cơ chế của virus, sự đáp ứng của các dạng vaccine hoặc cơ chế bảo vệ của hệ miễn dịch.

1. Mô hình động vật COVID-19

Loài động vật được sử dụng để nghiên cứu về COVID-19 và đánh giá vaccine phải biểu hiện được những triệu chứng giống như khi virus xâm nhiễm trên con người. Hiện nay, nhiều loài động vật đã được sử dụng tùy theo mục đích và quy mô của thí nghiệm. Chúng bao gồm chuột biến đổi gen, hamster (Miao, Chard, Wang, & Wang, 2019; Roberts et al., 2005), chồn sương (Kim et al., 2020) hay cả những loài linh trưởng. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có một loài nào biểu hiện được đầy đủ những triệu chứng giống như trên con người. Đây cũng là một hạn chế lớn trong thử nghiệm vaccine COVID-19 tiền lâm sàng.

1.1 Syrian Hamster

Syrian Hamster (*Mesocricetus auratus*) từ lâu đã được sử dụng và là mô hình nghiên cứu ưa thích về bệnh truyền nhiễm và các bệnh về đường hô hấp. Nhiều loại virus đã được xâm nhiễm vào loài động vật này như virus Zika, virus Ebola (Ebihara et al., 2013). Syrian Hamster khi được xâm nhiễm sẽ xuất hiện triệu chứng sớm, thường là ngày thứ hai sau khi xâm nhiễm (tiếp xúc tự nhiên hoặc tiêm virus) (Sia et al., 2020). Hamster bị nhiễm có dấu hiệu suy hô hấp, đáng bị khom, xù lông, thờ gập, giảm cân vào ngày thứ 7 sau khi tiếp xúc, đồng thời chúng sẽ trở về trạng thái bình thường trong vòng 14 ngày khi kháng thể trung hòa xuất hiện. Về mặt mô học, sự giãn nở bên trong đường thở, các bóng khí xung quanh phổi được phát hiện, đồng thời dấu hiệu tế bào bị apoptosis cũng được nhận thấy ở trong đường hô hấp trên và dưới.

1.2 Chồn sương

Chồn sương (*Mustela putorius furo*) là một đối tượng nghiên cứu được chú trọng vì đây là loài động vật thể hiện rõ được dấu hiệu của bệnh cảm cúm (Enkirch & von Messling, 2015). Đồng thời đây cũng là loài có giá trị trong nghiên cứu về sự lây nhiễm của các loại virus. Cũng như Syrian Hamster, để tạo được mô hình nhiễm SAR-CoV-2, chồn sương được gây nhiễm bằng phương pháp tiếp xúc trực tiếp hoặc tiêm virus và theo dõi trong vòng từ 2 đến 12 ngày. Virus được phát hiện rất sớm, thường khoảng ngày thứ hai sau khi lây nhiễm là đã có thể xác định được virus trong mũi và dịch hầu họng của chồn sương. Những biểu hiện lâm sàng khi bị nhiễm bao gồm nhiệt độ cơ thể tăng cao, chảy nước mũi, hắt hơi liên tục, thở khó. Khi phân tích mô học, một số vùng phế quản và phế nang trong phổi xuất hiện tình trạng viêm, tuy nhiên tình trạng này không nhiều.

1.3 Chuột biến đổi gen

Đối với nghiên cứu trên chuột, đây là loài động vật được sử dụng nhiều nhất trong nghiên cứu và thử thuốc vì những lợi điểm như giá thành rẻ, dễ thao tác. Số lượng chủng hoang dại và chủng đột biến được tạo ra tới con số hàng nghìn và vẫn đang được phát triển. Tuy nhiên, khác với những chủng virus tiền nhiệm như SAR-CoV hay MER-CoV có thể xâm nhiễm dễ dàng trên chuột; nhược điểm khi nghiên cứu sự xâm nhiễm SAR-CoV-2 trên chuột là thụ thể ACE2 ở chuột không bám hiệu quả với gai protein của SARS-CoV-2 (thiếu thụ thể phù hợp để xâm nhiễm). Có nhiều chiến lược đã được đề ra để cải thiện nhược điểm này.

Chiến lược đầu tiên là điều chỉnh lại protein gai của SAR-CoV-2 để chúng có thể bám hiệu quả vào thụ thể ACE2 của chuột. Vì trong quần thể virus này sẽ có nhiều virus mang đột biến có lợi cho quá trình xâm nhiễm vào tế bào chuột, nên những đột biến có lợi cho quá trình bám thụ thể sẽ được chọn lọc. Đa số những đột biến này được xác định là đột biến amino acid trên vùng bám thụ thể của protein gai. Tuy nhiên, bất lợi lớn của hình thức này là tuy chuột có khả năng bị xâm nhiễm nhưng chỉ biểu hiện triệu chứng nhẹ. Một bất lợi khác là những đột biến này mang tính ngẫu nhiên, vì vậy chúng có thể xâm nhiễm vào những tế bào khác ngoài mục tiêu, gây nên những biến chứng không mong muốn.

Chiến lược thứ hai là biến đổi gen của chuột để chúng biểu hiện thụ thể ACE2 của người. Hiện nay có 3 chủng chuột được sử dụng phổ biến, chúng được sửa đổi trình tự trong gen để biểu hiện các promoter chuyên biệt cho mô. Các promoter được sử dụng bao gồm *Krt18*, β -*actin* và *Ace2* của chuột. Vì hoạt động của những promoter này không tương đồng, vì vậy mức độ biểu hiện ACE2 người ở chuột không đều, từ đó dẫn đến sự khác nhau của mức độ bệnh khi xâm nhiễm bởi SAR-CoV-2. Những con chuột này đều biểu hiện những đặc điểm của người mắc COVID-19 như viêm phổi, đại thực bào xâm lấn vào phế nang. Ngoài ra tác động của chúng đến mô não cũng được ghi nhận. Ngoại trừ mô hình ACE2 người được điều khiển bởi *Ace2* promoter, các mô hình còn lại đều xuất hiện tình trạng viêm não sau khi xâm nhiễm bởi SAR-CoV hoặc SAR-CoV-2. Một trong những mô hình chuột cho COVID 19 tốt nhất hiện nay là K18-hACE2 (McCray Jr et al., 2007) và Ad-hACE2 (Bao et al., 2020).

Chiến lược thứ ba là biến đổi cấu trúc virus, giúp chúng dễ dàng xâm nhiễm vào tế bào chuột thông qua chính kênh ACE2 của chúng. Mô hình biến đổi để đáp ứng được SAR-CoV-2 trên chuột (SAR-CoV-2-MA) – là mô hình sử dụng một virus tái tổ hợp có thể tiếp xúc với tế bào thông qua thụ thể ACE2 của chuột BALB/c (Dinnon et al., 2020). Chủng này có thể nhân đôi ở vùng hô hấp trên và dưới. SARS-CoV-2 MA gây triệu chứng nghiêm trọng hơn ở chuột già. Những biểu hiện lâm sàng cũng nặng hơn chủng chuột chuyển gen *Hfh4*-ACE2, một chủng chuột biểu hiện ACE2 người dưới sự kiểm soát của *Hfh4* (*Foxj1*) promoter (chuột được tạo trong chiến lược hai). Gu và cs đã gây đột biến Asn ở vị trí 501 thành Tyr (N501Y) trên vùng bám thụ thể protein gai của virus. Những con chuột BALB/c 9 tháng tuổi được truyền 7.2×10^5 PFU virus vào mũi của chuột. Virus sau đó được thu nhận mỗi 3 ngày và cho tiếp xúc con chuột kế tiếp. Kết quả cho thấy lượng RNA virus là $10^{8.32}$ bản sao/g được xác định ở ngày gây nhiễm đầu tiên, tăng lên $10^{10.68}$ bản sao/g ở lần gây nhiễm thứ 3 và lượng này duy trì ở những lần gây nhiễm tiếp sau đó (Gu et al., 2020). Kết quả tạo được chủng chuột BALB/c có đáp ứng viêm và viêm phổi dạng trung bình. Những con chuột già (trên 9 tháng tuổi) phát triển tình trạng viêm phổi nghiêm trọng hơn. Tuy nhiên, cân nặng của chuột không thay đổi trong suốt quá trình thí nghiệm..

2. Một số nghiên cứu trên động vật của những loại vaccine phổ biến hiện nay

Hiện tại có hơn 150 loại vaccine Covid-19 được phát triển ở các giai đoạn khác nhau (Le, Cramer, Chen, & Mayhew, 2020). Nhiều loại vaccine đã được cấp phép và được sử dụng khẩn cấp ở Việt Nam như vaccine vector adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) (Folegatti et al., 2020), vaccine mRNA-1273 của Moderna (Jackson et al., 2020) và BNT162b1 của Pfizer/BioNTech (Mulligan et al., 2020), vaccine bất hoạt BBIBP-CorV (Wang et al., 2020) của Sinopharm. Những loại vaccine này đã được nghiên cứu, thử nghiệm trên tế bào cũng như thực hiện đánh giá an toàn, tính hiệu quả, tính sinh miễn dịch trên những mô hình động vật khác nhau, từ đó tạo tiền đề cho những nghiên cứu lâm sàng trên người. Đặc biệt, việc lựa chọn chủng chuột mô hình phù hợp và có những đánh giá khách quan trên chúng mang ý nghĩa đặc biệt quan trọng

2.1 ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)

Chủng inbred BALB/c và outbred CD-1 được sử dụng trong thử nghiệm khả năng sinh miễn dịch ở chuột. Chuột được tiêm ChAdOx1 nCoV-19 hoặc ChAdOx1 GFP – đối chứng. Các phản ứng miễn dịch thể dịch và tế bào được nghiên cứu trong 9-14 ngày sau đó. IgG tổng số đã được tìm thấy để chống lại protein gai trong những con chuột đã được tiêm vaccine. IgG cảm ứng tế bào T_H1 nhờ cảm ứng biểu hiện IFN_γ , TNF và cảm ứng các kháng thể IgM (van Doremalen et al., 2020). Một mũi vaccine cho hiệu quả bảo vệ tốt trên chuột trưởng thành, nhưng giảm hiệu quả ở những con chuột già. Vì vậy mũi tiêm thứ hai được khuyến khích để tăng đáp ứng miễn dịch ở những con chuột già. (Silva-Cayetano et al., 2021). Một nghiên cứu gần đây kiểm tra tác động của vaccine lên khả năng sinh sản và các biến đổi trong quá trình mang thai trên chuột cái outbred CD-1. Không có bất thường nào được thấy giữa vaccine với bào thai và con non được sinh ra. Các phản ứng kháng thể tăng lên trong suốt thời kỳ mang thai và sau sinh. Nghiên cứu này được sử dụng kết hợp với kết quả lâm sàng ở những người bình thường được tiêm vaccine giúp đẩy nhanh việc thử nghiệm và tiêm chủng vaccine trên phụ nữ mang thai và trẻ em (Stebbing et al., 2021)

2.2 mRNA-1273 (Moderna)

mRNA-1273 cảm ứng sản xuất kháng thể đáp ứng với cả chủng D614 và chủng đột biến D614G, cũng như tăng đáp ứng tế bào $T CD8^+$, bảo vệ chuột khỏi sự xâm nhiễm của SAR-CoV-2 vào mũi và phổi của chuột (Corbett, Edwards, et al., 2020). Thử nghiệm này được thực hiện nhằm đảm bảo tính an toàn và cung cấp cơ sở ban đầu để thực hiện những nghiên cứu sâu hơn trên linh trưởng và người (Corbett, Flynn, et al., 2020). Một nghiên cứu khác kiểm tra sự bảo vệ bằng cách xâm nhiễm SARS-CoV-2 MA10 vào chuột BALB/cJ (DiPiazza et al., 2021). Những con chuột cái BALB/cJ từ 6-10 tuần tuổi được sử dụng. Chúng được tiêm mRNA-1273 với liều 0,1 hoặc 1µg. mRNA-1273 cho hiệu quả tạo kháng thể trung hòa mạnh. Đặc biệt ở liều 1µg, chuột được bảo vệ khỏi sự nhân lên của virus cũng như giảm triệu chứng viêm phổi, trong khi chuột đối chứng được tiêm chủng với virus SARS bất hoạt hay protein S bị biến tính cho đáp ứng yếu hơn.

2.3 BBIBP-CorV (SinoPharm)

Để đánh giá khả năng sinh miễn dịch, chuột BALB/c được tiêm các liều miễn dịch khác nhau (2,4,8 µg/liều) trộn với tác dụng nhôm hydroxit vào xoang phúc mạc (Wang et al., 2020). Ngoài ra, thỏ, Hamster, chuột cống cũng được khảo sát bằng cách

tiêm những liều tương tự. Kết quả cho thấy mức độ kháng thể tăng cao trên tất cả những mô hình động vật được sử dụng.

2.4 Nanocovax (Nanogen)

Thử nghiệm hiệu quả tạo kháng thể trung hòa IgG chuyên biệt cho protein S được thực hiện trên BALB/c, Syrian hamsters (Tran et al., 2021). Hai chủng này được tiêm các liều khác nhau (25 µg; 50 µg; 75 µg; 100 µg) cùng với 0.5 mg tác dược nhôm hydroxit. Các mũi tiêm được thực hiện vào ngày 0 và ngày 7. Máu được thu nhận vào ngày 14 để thực hiện các xét nghiệm. Đồng thời kháng thể sẽ được thu nhận ở Syrian hamsters ở ngày 28 và ngày 45 sau tiêm. Kết quả cho thấy hiệu quả bảo vệ chuột ở những liều tiêm đều tốt hơn so với đối chứng, đồng thời lượng kháng thể cũng cao hơn rất nhiều.

4. Kết luận

Đại dịch COVID 19 vẫn đang lây lan và gây nguy hiểm trên toàn cầu. Sự xuất hiện những biến chủng mới đã gây khó khăn và tạo ra những thách thức lớn hơn với các nhà khoa học. Việc tạo được một loại vaccine thực sự tốt và có hiệu quả thực sự tốt với những biến chủng mới đang là việc làm cấp thiết. Một mô hình động vật tốt được tạo ra sẽ là tiền đề để rút ngắn thời gian nghiên cứu và chiến thắng được đại dịch.

Tài liệu tham khảo

- Bao, L., Deng, W., Huang, B., Gao, H., Liu, J., Ren, L., . . . Qin, C. (2020). The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*, 583(7818), 830-833. doi:10.1038/s41586-020-2312-y
- Corbett, K. S., Edwards, D. K., Leist, S. R., Abiona, O. M., Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, R. A., . . . Graham, B. S. (2020). SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*, 586(7830), 567-571. doi:10.1038/s41586-020-2622-0
- Corbett, K. S., Flynn, B., Foulds, K. E., Francica, J. R., Boyoglu-Barnum, S., Werner, A. P., . . . Graham, B. S. (2020). Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*, 383(16), 1544-1555. doi:10.1056/NEJMoa2024671
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17(3), 181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
- Dinnon, K. H., 3rd, Leist, S. R., Schafer, A., Edwards, C. E., Martinez, D. R., Montgomery, S. A., . . . Baric, R. S. (2020). A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. *Nature*, 586(7830), 560-566. doi:10.1038/s41586-020-2708-8
- DiPiazza, A. T., Leist, S. R., Abiona, O. M., Moliva, J. I., Werner, A., Minai, M., . . . Schäfer, A. J. I. (2021). COVID-19 vaccine mRNA-1273 elicits a protective immune profile in mice that is not associated with vaccine-enhanced disease upon SARS-CoV-2 challenge. 54(8), 1869-1882. e1866.
- Ebihara, H., Zivcec, M., Gardner, D., Falzarano, D., LaCasse, R., Rosenke, R., . . . Feldmann, H. (2013). A Syrian golden hamster model recapitulating ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 207(2), 306-318. doi:10.1093/infdis/jis626
- Enkirch, T., & von Messling, V. (2015). Ferret models of viral pathogenesis. *Virology*, 479-480, 259-270. doi:10.1016/j.virol.2015.03.017
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., . . . Oxford, C. V. T. G. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 396(10249), 467-478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4

- Fontanet, A., Autran, B., Lina, B., Kieny, M. P., Karim, S. S. A., & Sridhar, D. (2021). SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 397(10278), 952-954. doi:10.1016/S0140-6736(21)00370-6
- Gu, H., Chen, Q., Yang, G., He, L., Fan, H., Deng, Y. Q., . . . Zhou, Y. (2020). Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science*, 369(6511), 1603-1607. doi:10.1126/science.abc4730
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., . . . Stevens, L. J. J. N. E. J. o. M. (2020). An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report.
- Kim, Y. I., Kim, S. G., Kim, S. M., Kim, E. H., Park, S. J., Yu, K. M., . . . Choi, Y. K. (2020). Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*, 27(5), 704-709 e702. doi:10.1016/j.chom.2020.03.023
- Le, T. T., Cramer, J. P., Chen, R., & Mayhew, S. (2020). Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*, 19(10), 667-668. doi:10.1038/d41573-020-00151-8
- McCray Jr, P. B., Pewe, L., Wohlford-Lenane, C., Hickey, M., Manzel, L., Shi, L., . . . Sigmund, C. D. J. J. o. v. (2007). Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *81*(2), 813-821.
- Miao, J., Chard, L. S., Wang, Z., & Wang, Y. J. F. i. i. (2019). Syrian hamster as an animal model for the study on infectious diseases. *10*, 2329.
- Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., . . . Jansen, K. U. (2020). Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 586(7830), 589-593. doi:10.1038/s41586-020-2639-4
- Roberts, A., Vogel, L., Guarner, J., Hayes, N., Murphy, B., Zaki, S., & Subbarao, K. (2005). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of golden Syrian hamsters. *J Virol*, 79(1), 503-511. doi:10.1128/JVI.79.1.503-511.2005
- Sia, S. F., Yan, L. M., Chin, A. W. H., Fung, K., Choy, K. T., Wong, A. Y. L., . . . Yen, H. L. (2020). Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, 583(7818), 834-838. doi:10.1038/s41586-020-2342-5
- Silva-Cayetano, A., Foster, W. S., Innocentin, S., Belij-Rammerstorfer, S., Spencer, A. J., Burton, O. T., . . . Linterman, M. A. (2021). A booster dose enhances immunogenicity of the COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19 in aged mice. *Med (N Y)*, 2(3), 243-262 e248. doi:10.1016/j.medj.2020.12.006
- Stebbing, R., Maguire, S., Armour, G., Jones, C., Goodman, J., Maguire, A. K., . . . Harris, J. (2021). Developmental and reproductive safety of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) in mice. *Reprod Toxicol*, 104, 134-142. doi:10.1016/j.reprotox.2021.07.010
- Tran, T. N. M., May, B., Ung, T. T., Nguyen, M. K., Nguyen, T. T., Khong, H., . . . Ha, T. P. J. b. (2021). PRE-CLINICAL IMMUNE RESPONSE AND SAFETY EVALUATION OF THE PROTEIN SUBUNIT VACCINE NANOCOVAX FOR COVID-19. *bioRxiv*.
- van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., . . . Munster, V. J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 578-582. doi:10.1038/s41586-020-2608-y
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., . . . Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713-721 e719. doi:10.1016/j.cell.2020.06.008
- Wise, J. (2020). Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. In: British Medical Journal Publishing Group.

Mối quan hệ giữa sức khỏe tinh thần và hoạt động thể chất trong thời gian dịch Covid-19 của học sinh trường THPT

Nguyễn Hùng Sơn

The relationship of mental health and physical activity during Covid-19 pandemic of Nguyen Hung Son high school's students

Nguyễn Thành Gia^{1*}, Lư Phước Thuận², Hiệu Thị Bích Trâm²

¹Trường Đại học Khoa học Xã hội và Nhân văn, ĐHQG-HCM

²Trường THPT Nguyễn Hùng Sơn

*Tác giả liên hệ: giahoangthanh2000@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Báo cáo này sử dụng phương pháp nghiên cứu điều tra bằng bảng hỏi và xử lý số liệu thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0 để trình bày kết quả mối tương quan giữa sức khỏe tinh thần (SKTT) và hoạt động thể chất (HĐTC) của học sinh THPT Nguyễn Hùng Sơn trong thời gian giãn cách xã hội do dịch Covid-19. Kết quả nghiên cứu trên 130 học sinh cho thấy các dấu hiệu stress, lo âu, trầm cảm có xuất hiện và mức HĐTC của học sinh chưa đạt theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Mối tương quan giữa HĐTC và SKTT cũng được tìm thấy theo mức có ý nghĩa thống kê. Mô hình hồi quy có ý nghĩa thống kê với sự ảnh hưởng của HĐTC đến SKTT là 48%. Vì vậy, với đặc tính của nhóm học sinh THPT là đối tượng thuộc nhóm yếu thế trong xã hội thì việc quan tâm chăm sóc để nâng cao SKTT từ việc khuyến khích HĐTC là việc cần thiết và cần được quan tâm trước khi nhóm học sinh này được tiêm đủ Vắc-xin.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
<i>Từ khóa: sức khỏe tinh thần, hoạt động thể chất, học sinh phổ thông, học sinh, vắc-xin tinh thần.</i>	ABSTRACT This report uses questionnaire research method and statistical processing by SPSS 20.0 software to present the correlation between mental health (MH) and physical activity (PA) of 130 students at Nguyen Hung Son High School during the social distancing caused by the Covid-19 epidemic. The results showed that the signs of stress, anxiety, and depression are considerable and the students' PA level did not meet the recommendations of the World Health Organization (WHO). The correlation between PA and MH was also found statistically significant. The regression model has statistical significance with the influence of PA on MH of 48%. Therefore, it is necessary to pay attention to improving
Keywords: mental health, physical activity, high school students, students, mental vaccine	

student's MH from encouraging PA until these student are fully vaccinated.

1. Giới thiệu

Trên thế giới, cụm từ SKTT và HĐTC từ lâu đã được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. Vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình phát triển của một cá nhân trong suốt cuộc đời và đặc biệt ảnh hưởng đến đối tượng học sinh THPT (Kessler RC và c.s, 2007). Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng HĐTC có mối liên quan đến SKTT, như giúp cải thiện SKTT (Biddle SJH, Asare M, 2011), giúp cải thiện sức khỏe tâm lý trong tình hình dịch bệnh Covid-19 (Okuyama J và c.s, 2021), đặc biệt là kết quả học tập (Donnelly JE, Lambourne K, 2011; Poitras VJ, 2016).

Ở Việt Nam cũng đã có những nghiên cứu chỉ mang tính ban đầu về SKTT và HĐTC nhưng vẫn chưa có nghiên cứu nào tập trung vào đối tượng học sinh THPT và khám phá mối tương quan giữa SKTT và HĐTC. Cũng có thể tìm thấy các nghiên cứu như: Vân T.T.B và c.s 2021; Diễm N.T.H, Nga N.H, Bắc T.Đ, 2021; Thương Đ.T và c.s, 2021; Nam H.N, 2021; Tú M.N, Nhung T.K.P, 2021; Trang Đ.H.H.N và c.s, 2010; Oanh N.T.K, Thơ N.T.T, Cảnh N.N, 2016 nhưng chỉ mới dừng lại ở việc nghiên cứu về SKTT hay HĐTC một cách riêng lẻ.

Vì vậy, việc nghiên cứu để tìm hiểu mối quan hệ giữa SKTT và HĐTC ở học sinh THPT hiện nay là việc làm hết sức cần thiết. Đặc biệt là trong bối cảnh học sinh đang phải học tập trực tuyến, ít vận động, và chưa được tiêm ngừa vắc-xin để giảm bớt nỗi lo lắng do dịch bệnh Covid-19 tác động.

2. Cơ sở lý thuyết

2.1. Lịch sử vấn đề nghiên cứu

Dựa trên những nghiên cứu đi trước cả trong và ngoài nước, cơ bản có thể chia thành 2 hướng nghiên cứu chính. Hướng thứ nhất: là những nghiên cứu riêng lẻ về thực trạng SKTT của thanh thiếu niên, học sinh THPT như: tỷ lệ trầm cảm và các triệu chứng lo âu trong Covid-19 đã tăng gấp đôi (Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S, 2021), các triệu chứng lo âu và trầm cảm tăng nhẹ ở thanh niên Na Uy từ năm 2019 đến năm 2020 (Hafstad GS, Sætren SS, Wentzel-Larsen T, Augusti E, 2020), SKTT của các bạn học sinh đang rất khó khăn khi dịch bệnh xảy ra (Giannopoulou I, Efstathiou V, Triantafyllou G, Korkoliakou P, Douzenis A, 2021) hay nhân viên y tế tham gia phòng chống dịch Covid-19 tại một số bệnh viện có dấu hiệu SKTT bị ảnh hưởng (Vân T.T.B và c.s, 2021), gây rối loạn SKTT của người dân (Nam H. M và c.s, 2021), sinh viên cũng bị ảnh hưởng đến SKTT do dịch bệnh Covid-19 (Linh N. H. T và c.s, 2021).

Hướng thứ hai: là những nghiên cứu về mối quan hệ giữa SKTT và các yếu tố khác như: sự cô đơn và các vấn đề sức khỏe tâm thần ở trẻ em và thanh thiếu niên, có mối liên hệ mạnh mẽ nhất là với chứng trầm cảm (Loades ME và c.s, 2020), nhiều hoạt động cung cấp cấu trúc, ý nghĩa và nhịp điệu hàng ngày, chẳng hạn như trường học, hoạt động ngoại khóa, tương tác xã hội và HĐTC mất đi do dịch bệnh Covid-19 đã ảnh hưởng đến SKTT (Courtney D, Watson P, Battaglia M, Mulsant BH, Szatmari P, 2020), mức độ SKTT thấp hơn đối với nam giới và thanh niên thường xuyên tập thể dục (Magson NR, Freeman JYA, Rapee RM, Richardson CE, Oar EL, Fardouly J, 2021),

tình trạng dinh dưỡng tốt hơn và HĐTC vừa phải đều có liên quan đến mức độ thấp hơn của các triệu chứng trầm cảm và lo lắng (Chi X và c.s, 2021), mối liên hệ nhỏ nhưng nhất quán giữa thời gian ít vận động và SKTT kém hơn (Biddle SJH, Asare M, 2011), giảm các triệu chứng lo âu, trầm cảm khi tham gia chương trình thể dục (Philippot A., Meerschaut A., Danneaux L., Smal G., Bleyenheuft Y., De Volder AG, 2019), việc giảm tổng thời gian HĐTC có tác động tiêu cực sâu sắc đến SKTT và hạnh phúc của người dân (Maugeri G và c.s, 2020). Còn ở Việt Nam thì nhóm nghiên cứu chỉ mới tìm thấy nghiên cứu về mối quan hệ giữa SKTT và HĐTC ở nghiên cứu của Phụng B.V, Chi M.T.Q, 2021 đánh giá ở nhóm phụ nữ đang trong giai đoạn thai kì mà chưa có nghiên cứu nào tìm hiểu mối quan hệ giữa SKTT và HĐTC ở học sinh THPT.

Do đó, mục tiêu chính của báo cáo là tìm hiểu mối quan hệ giữa HĐTC và SKTT của nhóm học sinh THPT chưa tiêm ngừa Vắc-xin Covid-19 đang trong thời gian giãn cách xã hội. Các giả thuyết được đặt ra là: 1/ HĐTC và SKTT có mối tương quan với nhau; 2/ HĐTC có tác động đến việc xuất hiện các triệu chứng của stress, lo âu, trầm cảm - SKTT; 3/ Hoạt động tham gia thể thao, giải trí ảnh hưởng nhiều nhất đến việc xuất hiện các triệu chứng lo âu, stress, trầm cảm.

2.2. Một số khái niệm cơ bản

SKTT được nhóm nghiên cứu xác định thu hẹp phạm vi là sự xuất hiện của các triệu chứng tâm lý lần lượt là trầm cảm, lo âu và stress.

Trầm cảm được hiểu là lúc trạng thái tinh thần của mỗi cá nhân bị ảnh hưởng tiêu cực. Còn được hiểu trạng thái tinh thần tiêu cực, trong đó cá nhân trải qua các cảm xúc như: buồn không lý do, cảm thấy không hạnh phúc, thiếu năng lượng, chán nản với cuộc sống hằng ngày (Nhật M.T, Quân M.T, Anh T.N.T, Thắng N.P, 2020), làm ảnh hưởng đến toàn bộ đời sống tâm lý con người: Cảm xúc, nhận thức, hành vi và chức năng sinh lý (Hà M.T.L, 2018). Nhìn dưới góc độ tâm bệnh học - của bảng phân loại DSM-V và ICD-10: trong các giai đoạn trầm cảm điển hình nhẹ, trung bình, hoặc nặng bệnh nhân bị giảm khí sắc, giảm năng lượng và giảm hoạt động. Khả năng thích thú, quan tâm và tập trung đều giảm sút và thường mệt mỏi rõ rệt dù chỉ là một cố gắng rất nhỏ sau khi cố gắng dù là rất ít. Thường có rối loạn giấc ngủ và ăn kém ngon miệng, sút cân và khả năng tình dục kém. Tính tự trọng và sự tự tin hầu như luôn luôn giảm sút. (Thanh N.P, Isabelle S, Trinh Y.T.P, Trần T.D, 2011).

Lo âu là một dạng trạng thái cảm xúc của cá nhân bị căng thẳng, khó chịu. Xuất phát từ sự lo sợ và không thoải mái. Lo âu thường không có nguyên nhân rõ ràng, nhưng lo âu cũng có thể xảy ra khi có một tình huống xúc cảm hoặc hoàn cảnh đặc biệt xảy ra. Đối với lứa tuổi THPT sự lo âu có thể xuất hiện do sự căng thẳng khi học tập tại trường hoặc do yếu tố gia đình gây nên. Khi lo âu xuất hiện, có một vài triệu chứng cơ thể dễ nhận biết như: Co thắt lồng ngực, cảm giác nguy hiểm, thất bại, sắp chết xảy ra, đánh trống ngực, thỉnh thoảng chóng mặt, buồn nôn, nhìn như có sương mù. Các biểu hiện của hệ thần kinh thực vật xanh xám, run chân tay, tim đập loạn nhịp...(Hà M.T.L, 2018)

Stress là những phản ứng về mặt sinh lý của cơ thể con người (trích dẫn từ Cannon W.B, 1932; Selye H, 1956) hay là những kích thích có bản chất là sự thay đổi trong cuộc sống (trích dẫn từ Holmes T.H và Rahe R.H, 1967). Stress xuất hiện khi bản thân gặp phải những tình huống, sự kiện căng thẳng, nguy hiểm hay cả khi bản thân cảm thấy không có đủ năng lực để giải quyết với những tình huống, sự kiện đó. Khi đó bản thân sẽ xuất hiện ngay các triệu chứng về tâm lý, sinh lý và hành vi để phản ứng lại với

stress hay sẽ xuất hiện các dấu hiệu như đồ mồ hôi, tăng nhịp tim, tăng huyết áp, và căng cứng cơ thể (trích dẫn từ Cannon W.B, 1932), lo lắng, sợ hãi, và tức giận kèm theo những vấn đề về hành vi như rối loạn giấc ngủ, rối loạn ăn uống, hay hành vi gây hấn (trích dẫn từ Abraham C, Conner M, Jones F, và O'Connor D, 2016; Sarafino E.P và Smith T.W, 2011) - (Quang N.N và Chi L.N, 2018). Stress sẽ có 3 giai đoạn là báo động, thích nghi và phản ứng. Đối với học sinh THPT thì môi trường học mới, các sự kiện lớn trong cuộc đời, những rắc rối hàng ngày hay ngay cả áp lực học tập và dịch bệnh đều có thể là nguyên nhân gây stress.

HĐTC được định nghĩa là bất kỳ chuyển động nào của cơ thể được tạo ra bởi các cơ xương đòi hỏi tiêu hao năng lượng. HĐTC đề cập đến tất cả các chuyển động bao gồm cả trong thời gian giải trí, di chuyển đến và đi từ các địa điểm hoặc như một phần công việc của một người. Các cách phổ biến để vận động bao gồm đi bộ, đạp xe, thể thao, giải trí và vui chơi tích cực, có thể được thực hiện ở mọi cấp độ kỹ năng và để mọi người thích thú. (WHO, 2021). HĐTC còn được định nghĩa là việc tham gia tập thể dục, thể thao hoặc các hoạt động thể chất như một phần của cuộc sống hàng ngày, nghề nghiệp, giải trí và di chuyển tích cực. (Garber CE và c.s, 2011) hay là các chuyển động cơ thể có tiêu hao năng lượng tối thiểu là 1,5 MET. Trong đó MET là tỉ lệ trao đổi chất trong cơ thể được so sánh khi cơ thể hoạt động với lúc cơ thể nghỉ ngơi (Phượng B.V và Chi M.T.Q, 2021). Có thể thấy, định nghĩa này gần như tương tự với định nghĩa mà WHO đã đưa ra. Tuy nhiên, với việc định nghĩa này thì việc phân chia cũng như đo lường hoạt động thể chất có thể dễ dàng và cụ thể hơn.

Từ những lý thuyết được đưa ra từ các nghiên cứu trước đây, nhóm nghiên cứu đưa ra khái niệm về mối quan hệ giữa SKTT và HĐTC như sau: *mối quan hệ giữa SKTT và HĐTC của học sinh trường THPT Nguyễn Hùng Sơn là sự tác động qua lại của HĐTC đến sự xuất hiện các triệu chứng của sức khỏe tinh thần như stress, lo âu, trầm cảm và ngược lại, việc xuất hiện các triệu chứng SKTT sẽ tác động đến việc HĐTC của học sinh THPT.*

3. Phương pháp nghiên cứu

3.1. Mẫu nghiên cứu và cách tiến hành

Mẫu nghiên cứu là mẫu thuận tiện, trong đó bao gồm 130 học sinh các khối 10,11,12 trường THPT Nguyễn Hùng Sơn thành phố Rạch Giá tỉnh Kiên Giang. Trong đó nam chiếm 26,9%, nữ chiếm 73,1% với độ tuổi trung bình là 16,9 ($SD= 0.71$).

Khách thể tham gia nghiên cứu bằng cách trả lời bảng hỏi nghiên cứu thông qua đường link khảo sát trực tuyến. Trong đó, khách thể nghiên cứu sẽ được đọc qua bảng thông tin dành cho người tham gia (bao gồm các thông tin cơ bản về dự án nghiên cứu như: mục đích, đối tượng nghiên cứu,...) và bảng thỏa thuận đồng ý tham gia khảo sát. Khách thể tham gia khảo sát trả lời bảng hỏi một cách tự nguyện và không có chi trả phí tham gia nghiên cứu.

3.2. Công cụ nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng bảng hỏi gồm một số câu hỏi về nhân khẩu (như: giới tính, độ tuổi,...), bộ câu hỏi về SKTT - DASS21 được chuẩn hóa tại Việt Nam theo Đức T.T và c.s (2013), bộ câu hỏi về HĐTC đã được chuẩn hóa tại Việt Nam dành cho lứa tuổi vị thành niên bởi Hong K.T, Trang D.H.H.N, Hardy L.L, Dibley J.M (2012). Đối với bộ

hỏi đánh giá HĐTC, nhóm tác giả đã tiến hành chuẩn hóa lại dựa trên thực trạng tình hình dịch bệnh Covid -19 ở đối tượng học sinh THPT sao cho phù hợp hơn.

Bộ câu hỏi về SKTT DASS-21 bao gồm 21 item được chia thành 3 tiểu bang, mỗi tiểu bang đo sự xuất hiện riêng biệt của mức độ trầm cảm, lo âu và căng thẳng - stress. Bộ câu hỏi sử dụng thang đo Likert với 4 mức độ:

- 0 - Không đúng với tôi chút nào cả;
- 1 - Đúng với tôi phần, hoặc thỉnh thoảng mới đúng;
- 2 - Đúng với tôi phần nhiều, hoặc phần lớn thời gian là đúng;
- 3 - Hoàn toàn đúng với tôi, hoặc hầu hết thời gian là đúng

Tổng điểm các item trong mỗi tiểu bang được nhân với hai thể hiện mức độ xuất hiện các dấu hiệu của các triệu chứng lo âu, trầm cảm và stress được phân chia theo 4 mức độ từ bình thường, nhẹ, vừa, nặng và rất nặng (bảng 1). Theo đó, tổng độ điểm càng cao cho thấy sự xuất hiện của các triệu chứng càng cao. Độ nhất quán bên trong của bộ câu hỏi và các item theo chỉ số Cronbach' Alpha được thể hiện trung bình là .919.

Bảng 1

Mức độ thể hiện các triệu chứng lo âu, trầm cảm và stress

Mức độ	Lo âu	Trầm cảm	Stress
Bình thường	0 - 7	0 - 9	0 - 14
Nhẹ	8 - 9	10 - 13	15 - 18
Vừa	10 - 14	14 - 20	19 - 25
Nặng	15 - 19	21 - 27	26 - 33
Rất nặng	≥ 20	≥ 28	≥ 34

Ghi chú. Điểm được so sánh sau khi đã cộng các item lại rồi nhân với hai.

Bảng 2

Mức độ thể hiện mức HĐTC

Mức	HĐTC
0	Không có
1	Ít hơn 1 giờ một ngày
2	Từ 1 - 2 giờ một ngày
3	Từ 2 - 3 giờ một ngày
4	Từ 3 - 4 giờ một ngày
5	Hơn 4 giờ một ngày

Ghi chú. Đối với các giá trị lẻ, nhóm nghiên cứu thống nhất sử dụng giá trị gần với mức nào hơn sẽ sử dụng mức đó để thể hiện thời gian HĐTC.

Thang đo về HĐTC theo sự chuẩn hóa của Hong K.T, Trang D.H.H.N, Hardy L.L, Dibley J.M (2012) gồm có 4 hoạt động chính là hoạt động đi lại và thời gian ngồi; Hoạt động tự do ở nhà; Hoạt động thể thao giải trí; Hoạt động ở trường. Ở đây, nhóm tác giả chỉ sử dụng 3 nhóm hoạt động và không sử dụng hoạt động ở trường trong giai đoạn này vì theo như bảng hỏi ban đầu các hoạt động học thể dục, tập thể dục giữa giờ hiện

không có xảy ra. Với 3 tiểu thang đo với tổng số item là 26, nhóm tác giả đã sử dụng 2 câu hỏi nhỏ cho mỗi tiểu thang đo. Trong đó chủ yếu có một câu hỏi về mức tự đánh giá thời gian hoạt động trên một ngày và một câu thể hiện mức hoạt động thực tế dựa trên các hoạt động cụ thể có thể xảy ra trong tiểu thang đo. Ví dụ: trong hoạt động tự do ở nhà, nhóm sẽ sử dụng 2 câu hỏi như sau: câu 1: Bạn thường dành bao nhiêu giờ/ ngày cho hoạt động tự do ở nhà?, câu 2: Hãy đánh dấu vào tần suất bạn dành cho các hoạt động sau trong thời gian qua (các hoạt động như: Chuẩn bị thức ăn, nấu nướng, dọn dẹp nhà cửa,...) để đánh giá chung cho tiểu thang đo này thì kết quả sẽ được cộng lại và tính trung bình. Điểm trung bình trong các tiểu thang đo càng cao cho thấy mức HĐTC của các bạn càng cao và ngược lại theo các mức độ mà nhóm nghiên cứu quy định (bảng 1). Độ nhất quán bên trong bộ câu hỏi và các item theo chỉ số Cronbach' Alpha được thể hiện trung bình là .682.

4. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

4.1. Kết quả nghiên cứu

Để tìm hiểu mối tương quan giữa nhóm HĐTC và các triệu chứng SKTT, nhóm nghiên cứu đã tiến hành phân tích tương quan Person r. Kết quả phân tích cho thấy có tương quan tuyến tính thuận với mức tương quan mạnh với stress ($r = .813, p < .01$), lo âu ($r = .625, p < .01$) và có mức tương quan thuận với mức tương quan trung bình với trầm cảm ($r = .351, p < .01$).

Bảng 3

Tương quan giữa HĐTC và SKTT

	HĐTC		Stress		Lo âu		Trầm cảm
HĐTC	—						
Stress	.813	**	—				
Lo âu	.625	**	.720	**	—		
Trầm cảm	.315	**	.687	**	.587	—	

Ghi chú. N = 130; HĐTC là điểm trung bình các hoạt động thể chất; ** $p < .01$

Để tìm hiểu xem các loại hình HĐTC có tác động như thế nào đến sự xuất hiện các triệu chứng stress, lo âu, trầm cảm nhóm nghiên cứu sẽ tiến hành phân tích hồi quy đa biến. Kết quả phân tích hồi quy đa biến tuyến tính cho thấy mô hình hồi quy có ý nghĩa thống kê $F(3,126) = 3.9, p = .011$. Hoạt động thể thao giải trí ($\beta = -.309, p = .001$) là một dự báo nghịch chiều, có mức dự báo nhiều nhất đến mức độ stress của học sinh, cho thấy hoạt động thể thao càng nhiều sẽ làm cho mức độ xuất hiện các triệu chứng stress càng ít. Tiếp đến là hoạt động thời gian đi lại và thời gian ngồi ($\beta = .061, p = .042$) và hoạt động tự do ở nhà ($\beta = .091, p = .021$) với ý nghĩa dự báo thuận chiều cho sự xuất hiện các triệu chứng stress, tức là thời gian ngồi, hoạt động đi lại và hoạt động tự do ở nhà càng nhiều thì việc xuất hiện các triệu chứng stress càng cao.

Kết quả phân tích hồi quy đa biến tuyến tính ở yếu tố dự báo sự xuất hiện các triệu chứng trầm cảm cho thấy mô hình hồi quy có ý nghĩa thống kê $F(3,126) = 3.919, p = .010$. Trong đó, hoạt động ngồi là thời gian đi lại ($\beta = .618, p = .001$) là một yếu tố dự báo thuận chiều cho sự xuất hiện của các triệu chứng trầm cảm, cho thấy việc ngồi và đi lại càng nhiều sẽ làm cho việc xuất hiện các triệu chứng trầm cảm càng cao. Hoạt động

tự do ở nhà ($\beta = .084, p = .033$) cũng là một dự báo thuận chiều cho sự xuất hiện các triệu chứng trầm cảm với mức dự báo thấp, cho thấy việc chỉ hoạt động tự do ở nhà càng nhiều thì việc xuất hiện các triệu chứng trầm cảm càng cao. Và cuối cùng, hoạt động thể thao giải trí ($\beta = .046, p = .019$) cũng là một dự báo nghịch chiều cho sự xuất các dấu hiệu trầm cảm, cho thấy việc tham gia hoạt động thể thao giải trí càng nhiều sẽ giúp giảm việc xuất hiện các dấu hiệu trầm cảm.

Kết quả phân tích hồi quy đa biến tuyến tính ở yếu tố dự báo sự xuất hiện các triệu chứng lo âu cho thấy mô hình hồi quy có ý nghĩa thống kê $F(3,126) = 3.898, p = .01$. Trong đó, hoạt động ngồi là thời gian đi lại ($\beta = .455, p = .001$) là một yếu tố dự báo thuận chiều cho sự xuất hiện của các triệu chứng lo âu, cho thấy việc ngồi và đi lại càng nhiều sẽ làm cho việc xuất hiện các triệu chứng lo âu càng cao. Hoạt động tự do ở nhà ($\beta = .077, p = .04$) cũng là một dự báo thuận chiều cho sự xuất hiện các triệu chứng lo âu với mức dự báo thấp, cho thấy việc chỉ hoạt động tự do ở nhà càng nhiều thì việc xuất hiện các triệu chứng lo âu càng cao. Và cuối cùng, hoạt động thể thao giải trí ($\beta = .063, p = .038$) cũng là một dự báo nghịch chiều cho sự xuất các dấu hiệu lo âu, cho thấy việc tham gia hoạt động thể thao giải trí càng nhiều sẽ giúp giảm việc xuất hiện các dấu hiệu lo âu.

Bảng 4

Mô hình hồi quy tuyến tính giữa hoạt động thể chất và sức khỏe tinh thần

	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>beta</i>	<i>p</i>
Stress				
HDTC1	.652	.516	.061	.042
HDTC2	1.086	.941	.091	.021
HDTC3	-5.364	1.572	-.309	.001
Trầm cảm				
HDTC1	5.715	1.64	.618	.001
HDTC2	.868	.517	.084	.033
HDTC3	.690	.867	.046	.019
Lo âu				
HDTC1	3.899	2.35	.445	.001
HDTC2	.675	.511	.077	.04
HDTC3	.552	.751	.063	.038

Ghi chú. $N = 130, R^2 = 0.483$, HDTC1 là thời gian ngồi, hoạt động đi lại; HDTC2 là hoạt động tự do ở nhà; HDTC3 là hoạt động thể thao giải trí.

Nhìn chung, HDTC ảnh hưởng 48,3% sự các triệu chứng stress, lo âu và trầm cảm của SKTT, còn lại 51.7% là đến từ các yếu tố ngoài mô hình hoặc do sự sai số. Mô hình được kiểm định và cho thấy mô hình phù hợp với tổng thể. Trong đó, việc thời gian ngồi và hoạt động đi lại có sự ảnh hưởng nhiều nhất đến việc xuất hiện lo âu và trầm cảm, khác với stress xuất hiện bởi biến dự báo là hoạt động thể thao giải trí.

4.2. Thảo luận

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành kiểm tra mối tương quan giữa các item cụ thể trong mỗi thang đo HĐTC và SKTT. Kết quả phân tích cho thấy tất cả đều có mối tương quan với nhau với mức giá trị có ý nghĩa thống kê. Tập trung vào kết quả chính, nhóm nghiên cứu đã điều tra được mối tương quan có ý nghĩa thống kê với mức tương quan mạnh giữa HĐTC và lo âu, stress và tương quan trung bình với trầm cảm. Nghiên cứu sau khi kiểm tra mối tương quan giữa biến độc lập là HĐTC và biến phụ thuộc là SKTT, giả thuyết về mối quan hệ nhân quả với HĐTC là các biến dự báo cho sự xuất hiện các triệu chứng tinh thần stress, lo âu, trầm cảm cũng đã được đặt ra. Kết quả phân tích đã chứng minh mô hình hồi quy tuyến tính đa bội có ý nghĩa và phù hợp với mô hình tổng thể. Kết quả này đã ủng hộ phần nào các giả thuyết được đặt ra. Kết quả nghiên cứu cũng đã thể hiện sự đồng nhất với các nghiên cứu trước đây cho rằng HĐTC có mối liên hệ với SKTT - dù chưa được chứng minh cụ thể trong nghiên cứu về mối quan hệ này sẽ giúp cải thiện sức khỏe tinh thần (Biddle SJH, Asare M, 2011), giúp cải thiện sức khỏe tâm lý, đặc biệt trong tình hình dịch bệnh Covid-19 (Okuyama J và c.s, 2021), giúp giảm lo âu và trầm cảm khi tham gia chương trình thể chất không có sự cạnh tranh (Philippot A., Meerschaut A., Danneaux L., Smal G., Bleyenheuft Y., De Volder AG, 2019) nhưng việc chứng minh SKTT và HĐTC có mối quan hệ với nhau sẽ là tiền đề cho việc phát triển các giải pháp phù hợp tác động vào việc tăng cường HĐTC để nâng cao SKTT cho học sinh THPT. Đặc biệt trong bối cảnh học sinh đang phải vận động ít đi và chưa được tiêm ngừa vắc-xin để giảm bớt sự lo âu do dịch bệnh Covid-19 gây ra thì việc nâng cao SKTT được xem như liều “Vắc-xin tinh thần” cho học sinh ngay lúc này.

5. Kết luận & Gợi ý

Việc tìm thấy mối quan hệ chặt chẽ và có quan hệ nhân quả giữa SKTT và HĐTC là hướng nghiên cứu mới tại Việt Nam dành cho cấp học sinh THPT. Từ những kết quả này, việc khuyến nghị các HĐTC dành cho học sinh khi đang phải tham gia học trực tuyến hay đang trong thời gian giãn cách xã hội do dịch bệnh Covid-19 sẽ mang lại hiệu quả cao hơn, đặc biệt là nâng cao SKTT cho học sinh. Nghiên cứu cũng mang tính tiền đề cho các nghiên cứu thực nghiệm nhằm nâng cao SKTT cho học sinh THPT bằng biện pháp tác động vào mức HĐTC ở học sinh. Với sự phát triển đặc biệt của học sinh THPT việc quan tâm và nâng cao SKTT ngay lúc này song song với việc được tiêm Vắc-xin phù hợp sẽ giúp nhóm yếu thế này được bảo vệ và phát triển tốt nhất. HĐTC ngay lúc này như liều “Vắc-xin tinh thần” vô cùng quan trọng mà phụ huynh học sinh, nhà trường cần quan tâm chăm sóc song song với các biện pháp tư vấn tâm lý.

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành nghiên cứu này, nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Ban giám hiệu, giáo viên và học sinh Trường THPT Nguyễn Hùng Sơn, Tp. Rạch Giá, tỉnh Kiên Giang đã nhiệt tình hỗ trợ và tạo mọi điều kiện giúp nhóm tác giả hoàn thành nghiên cứu. Xin chân thành cảm ơn sự cố vấn về kiến thức chuyên môn của thầy cô Khoa Tâm lý học trường Đại học Khoa học Xã hội và Nhân văn - ĐHQG Tp. HCM. Cuối cùng là lời cảm ơn chân thành nhất đến bạn bè và gia đình đã luôn yêu thương hỗ trợ nhóm hoàn thành nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

- Biddle S.J.H., Asare M. Physical activity and mental health in children and adolescents: A review of reviews. *Br. J. Sports Med.* 2011;45:886–895. doi: 10.1136/bjsports-2011-090185. - DOI - PubMed.
- Chi X, Liang K, Chen ST, et al. Mental health problems among Chinese adolescents during the COVID-19: the importance of nutrition and physical activity. *Int J Clin Health Psychol.* 2021;21(3):100218. doi:10.1016/j.ijchp.2020.100218.
- Courtney D, Watson P, Battaglia M, Mulsant BH, Szatmari P. COVID-19 impacts on child and youth anxiety and depression: challenges and opportunities. *Can J Psychiatry.* 2020;65(10):688-691. doi:10.1177/0706743720935646
- Garber CE, Blissmer B., Deschenes, MR, Franklin, BA, Lamonte, MJ, Lee, IM,... & Swain, DP (2011). Quantity and quality of exercise to develop and maintain cardiovascular, musculoskeletal, and neuromotor fitness in healthy adults. *Medicine Science in Sports & Exercise*, 43 (7), 1334–1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213feff>
- Giannopoulou I, Efsthathiou V, Triantafyllou G, Korkoliakou P, Douzenis A. Adding stress to the stressed: senior high school students' mental health amidst the COVID-19 nationwide lockdown in Greece. *Psychiatry Res.* 2021;295:113560. doi:10.1016/j.psychres.2020.113560
- Hà M.T.L., Tâm bệnh học trẻ em. Truy cập ngày 20/8/2021. <https://encopsy.wordpress.com/2021/8/20/giao-trinh-tam-benh-hoc-tre-em-download-file-pdf/>.
- Hafstad GS, Sætren SS, Wentzel-Larsen T, Augusti E. Adolescents' symptoms of anxiety and depression before and during the Covid-19 outbreak: a prospective population-based study of teenagers in Norway. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;5:100093. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100093
- Hong K.T, Trang D.H.H.N, Ploeg H.P.V.D, Hardy L.L and Dibley D.J. Validity and reliability of a physical activity questionnaire for Vietnamese adolescents. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2012, 9(1):93
- Linh N. H. T, Hạ N. T. M, [...], Thắng V. V. Thực trạng sức khỏe tâm thần và một số yếu tố liên quan ở sinh viên trong làn sóng đại dịch COVID-19 thứ nhất tại một số trường đại học khoa học sức khỏe ở Việt Nam năm 2020. Tạp chí Y học Dự phòng (2021). DOI: 10.51403/0868-2836/2021/382
- Magson NR, Freeman JYA, Rapee RM, Richardson CE, Oar EL, Fardouly J. Risk and protective factors for prospective changes in adolescent mental health during the COVID-19 pandemic. *J Youth Adolesc.* 2021;50(1):44-57. doi:10.1007/s10964-020-01332-9
- Maugeri G., Castrogiovanni P., Battaglia G., Pippi R., D'Agata V., Palma A., Di Rosa M., Musumeci G. The impact of physical activity on psychological health during Covid-19 pandemic in Italy. *Heliyon.* 2020;6:e04315. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04315
- Nam H. M, Hạnh H. T. H,[...], Giang T. Q. Ảnh hưởng của đại dịch COVID – 19 đến công việc, cuộc sống và sức khỏe tâm thần của người dân tỉnh Thái Nguyên năm 2020. Tạp chí Y học Dự phòng (2021). DOI: 10.51403/0868-2836/2021/74
- Nhật M.T, Quân M.T, Anh T.N.T, Thắng N.P, “Mối quan hệ giữa sức khỏe tinh thần và nhận thức về hành vi sử dụng Internet của sinh viên Đại học Hoa Sen”, 3-4. Truy cập 20/8/2021. : <https://www.researchgate.net/publication/348140035>
- Philippot A., Meerschaut A., Danneaux L., Smal G., Bleyenheuft Y., De Volder A.G. Impact of Physical Exercise on Symptoms of Depression and Anxiety in Pre-adolescents: A Pilot Randomized Trial. *Front. Psychol.* 2019;10:1820. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01820
- Phượng B.V, Chi M.T.Q. Hoạt động thể chất, hành vi thụ động và triệu chứng nội tâm hóa ở thai phụ trong giai đoạn Covid-19. *Tạp chí Nghiên cứu và Trao đổi* (2021).
- Quang N.N và Chi L.N, 2018. Báo cáo nghiên cứu “Ứng phó với stress trong học tập của sinh viên. Đại học Quốc gia Hà Nội. Truy cập ngày 20/8/2021. https://www.researchgate.net/publication/337412701_Ung_pho_voi_Stress_Hoc_tap_o_Sinh_vien_Coping_with_academic_stress_among_students
- Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* Published online August 09, 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.2482
- Vân T.T.B, Ngọc B.T.N, [...] Thanh H.T.N. Thực trạng sức khỏe tinh thần của nhân viên y tế tham gia công tác phòng chống dịch bệnh viêm đường hô hấp cấp (covid-19) ở một số bệnh viện tại Hà Nội năm 2020. Tạp chí Y học Việt Nam (2021). doi: 10.51298/vmj.v50i2.505
- WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. “Physical activity and young people”. http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_young_people/en/. Truy cập 20/8/2021.

<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/physical-activity-recommendations-17years.pdf?ua=1>. 5-

Quan điểm Y học cổ truyền về dự phòng và điều trị bệnh Covid-19

Traditional Medicine perspectives on prevention and treatment of COVID-19

Châu Nhị Vân (周伟民)

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Trường Đại học Trung Y Dược Quảng Châu (广州中医药大学)

Tác giả liên hệ: cnvan@ctump.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Hiện nay tình hình dịch bệnh COVID-19 đang diễn biến vô cùng phức tạp, đặc biệt là từ khoảng tháng 5 năm 2021 đến nay, số ca mắc tăng nhanh mỗi ngày trong cộng đồng, nhất là ở miền nam đất nước. Điều kiện về nhân lực, tài lực và vật lực phòng chống dịch đang gặp rất nhiều khó khăn, chưa thể kiểm soát dịch bệnh một cách hiệu quả, nguồn vaccine ngừa COVID-19 cũng chưa đủ đáp ứng nhu cầu tiêm chủng. Mục tiêu của Bộ Y tế muốn bao phủ tiêm chủng cho hơn 70% dân số đến cuối quý 1 năm 2022, tức cần khoảng 150 triệu liều vaccine ngừa COVID-19, nhưng đến thời điểm trưa 20 tháng 9 năm 2021, Việt Nam cũng chỉ mới tiếp nhận được khoảng 50 triệu liều vaccine ngừa COVID-19 các loại khác nhau. Đứng trước hiện trạng này, đòi hỏi cần phải phối hợp Y học cổ truyền và Y học hiện đại trong công tác phòng chống dịch, cấp thiết Y học cổ truyền phải vào cuộc thật sự, nhất là trong công tác phòng bệnh. Vì vậy tác giả xin mạo muội trình bày tham luận “Quan điểm Y học cổ truyền về dự phòng và điều trị bệnh COVID-19”, nhằm thông tin đến hội nghị về những đóng góp và sách lược gần nhất của Y học cổ truyền trong nước và ngoài nước trong công tác phòng chống dịch bệnh COVID-19.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa: COVID-19, Y học cổ truyền, Sách lược, Dự phòng, Điều trị	ABSTRACT Currently, the situation of COVID-19 Pandemic is extremely complicated. From May 2021 until now, the number of confirmed patients has been increased rapidly every day in the community, especially in southern Vietnam. The condition on human, financial and material resources of pandemic prevention work are facing with many difficulties. The pandemic cannot be controlled effectively, and the source of COVID-19 vaccine is not enough to meet the demand for vaccination. The Ministry of Health's goal is to have vaccination for more than 70% of the population by the
Keywords: COVID-19, Traditional Medicine, Strategy, Prevention, Treatment	

end of the first quarter of 2022, which means it requires about 150 million doses of COVID-19 vaccine, but by noon on September 20, 2021, Vietnam has received only about 50 million doses of different types of COVID-19 vaccines. Facing with this situation, it is required that Traditional Medicine and Modern Medicine must be combined in pandemic prevention work. It is urgent that Traditional Medicine must participate actively in pandemic prevention. Therefore, the author would like to present the thesis "Traditional Medicine perspectives on prevention and treatment of COVID-19", to inform the Conference about the latest contributions and strategies of Traditional Medicine on COVID-19 pandemic prevention in domestic and foreign.

1. Quan điểm Y học cổ truyền về bệnh COVID-19

Theo Y học cổ truyền, bệnh này thuộc phạm vi “Ôn dịch” của học thuyết “Ôn bệnh học”. Ôn bệnh học là một môn lâm sàng học nghiên cứu quy luật phát sinh, phát triển và phương pháp chẩn trị, dự phòng của ôn bệnh. Đó là một dạng ngoại cảm nhiệt bệnh cấp tính có đặc điểm sốt cao và dễ tiêu hao tân dịch của cơ thể, tức gây mất nước điện giải. Ôn bệnh là một loại bệnh thường khởi bệnh đột ngột, chuyển biến nhanh, bệnh tình tương đối nặng. Đa số ôn bệnh đều có tính chất truyền nhiễm và gây thành dịch, thường uy hiếp sức khỏe người dân và ảnh hưởng đến sự phát triển kinh tế xã hội nước nhà.

Căn cứ vào đặc điểm của bệnh COVID-19 chỉ trong thời gian rất ngắn đã lây lan rất nhanh thành dịch bệnh toàn cầu, kết hợp đặc điểm gây bệnh của SARS-CoV-2, giáo sư Ngô Vĩ (Trưởng khoa nội Bệnh viện số 1 thuộc Đại học Trung Y Dược Quảng Châu) đã khẳng định COVID-19 là một loại ngoại cảm nhiệt bệnh tính truyền nhiễm cao do bệnh tà dịch lệ gây ra, đặt tên bệnh là “Phế dịch bệnh”.

COVID-19 là do lệ khí xâm nhập vào cơ thể người theo đường mũi miệng, tính chất bệnh chủ yếu là thực chứng, đa số người mắc sẽ xuất hiện sốt cao, ho, khó thở, khát nước, bứt rứt khó chịu, lưỡi đỏ, rêu trắng dơ hoặc vàng dơ. Trên lâm sàng thường gặp hội chứng Thấp nhiệt uất phế, hoặc hội chứng Thấp độc uẩn phế. Cũng có thể do hàn thấp uất ở phế, nhập sâu vào trong lý và hóa nhiệt, từ đó hình thành hội chứng Dịch độc bế phế. Khi bệnh diễn tiến đến mức độ nặng, tà khí thì thịnh và chính khí thì suy, âm dịch hao tổn, sẽ hình thành hội chứng Khí âm lưỡng suy, hoặc hội chứng Khí tùy dương thoát, thậm chí bệnh nhân có thể rơi vào tình trạng nguy kịch với hội chứng Âm dương ly tuyệt. COVID-19 có vị trí bệnh tại phế, mạc nguyên, liên quan tam tiêu, tỳ vị, can thận, tâm, tâm bào. Tính chất của COVID-19 là hỏa nhiệt, thấp, độc, ú, hư.

Hiện nay, tại Việt Nam, đang lưu hành nhiều nhất là biến thể chủng delta của SARS-CoV-2, với chủng này thì đa số người mắc COVID-19 không có triệu chứng, hoặc những ngày đầu xuất hiện triệu chứng giống cảm cúm như sốt, ớn lạnh, ho, nghẹt mũi, chảy mũi, đau nhức mình mẩy, tay chân nhức mỏi, mạch phù, rêu lưỡi trắng, hoặc chỉ biểu hiện rải rác một hoặc vài triệu chứng ở mức độ nhẹ như: ho khan hoặc ho có đàm lượng ít, đau họng, khàn tiếng, nghẹt mũi, chảy nước mũi, khó thở nhẹ, đau đầu, mất khứu giác, mất vị giác, ăn kém, tiêu chảy,... Đa số những người mắc trong độ tuổi thanh

thiếu niên và trung niên thường biểu hiện hội chứng Phong nhiệt phạm phế hoặc Phong hàn phạm phế vào những ngày đầu.

2. Vai trò của Y học cổ truyền trong điều trị COVID-19

Tại Việt Nam, theo công văn 1306/BYT-YDCT ban hành ngày 17 tháng 3 năm 2020 của Bộ y tế hướng dẫn sử dụng thuốc cổ truyền, phương pháp y học cổ truyền trong phòng và hỗ trợ điều trị viêm đường hô hấp cấp do SARS-CoV-2, bệnh COVID-19 được chia thành 3 giai đoạn để điều trị.

- Giai đoạn khởi phát: Đây là bệnh ở thời kỳ đầu, thuộc hội chứng Phong nhiệt xâm phạm vào bì mao và phế vệ. Biểu hiện lâm sàng: sốt, ớn lạnh, hắt hơi, nghẹt mũi, ho ít đàm, hoặc đàm khó khạc, mạch phù sác. Dùng phương pháp sơ phong thanh nhiệt, tuyên phế cầm ho để điều trị. Dùng một trong các bài thuốc như: Ngân kiều tán, Ngân kiều tán gia giảm, Sâm tô tán, Nhân sâm bại độc tán, Hạnh tô tán.

- Giai đoạn toàn phát: Đây là giai đoạn bệnh ở khí phần hoặc dinh phần, nhiệt tà đã nhập sâu vào trong. Nếu bệnh xâm nhập đến khí phần thì biểu hiện lâm sàng: sốt, phiền khát, bất an, ho đàm vàng đặc khó khạc, khí suyễn, có thể ho ra máu, tiểu vàng sậm, lưỡi đỏ, rêu vàng khô hoặc vàng dơ, mạch hoạt sác. Dùng phương pháp tuyên phế, thanh nhiệt, định suyễn để điều trị. Dùng một trong các bài thuốc như: Ma hạnh thạch cam thang, Điều vị thừa khí thang, Cát căn cầm liên thang. Nếu bệnh xâm nhập đến dinh phần thì biểu hiện lâm sàng: sốt cao li bì, tâm phiền, khó ngủ, hoặc nói lảm nhảm, miệng khô, khó thở, lưỡi đỏ, mạch trầm tế hoặc phù đại. Dùng phương pháp thanh dinh thấu nhiệt để điều trị. Dùng bài thuốc Thanh dinh thang.

- Giai đoạn hồi phục: Nếu bệnh nhân biểu hiện hội chứng Phế tỳ khí hư, gồm các triệu chứng: hơi thở ngắn hoặc hụt hơi, mệt mỏi, ăn kém, buồn nôn, bụng đầy, không sức đại tiện, hoặc tiêu chảy, lưỡi nhợt nhạt, rêu lưỡi trắng dơ, thì dùng phương pháp kiện tỳ ích khí để điều trị, dùng bài thuốc Bảo nguyên thang. Nếu bệnh nhân biểu hiện hội chứng Khí âm lưỡng hư, gồm các triệu chứng: hơi thở ngắn hoặc hụt hơi, mệt mỏi, ăn kém, miệng khô khát, bồn chồn, ra mồ hôi, ho khan có ít đàm, lưỡi khô ít tân dịch, mạch tế hoặc vô lực, thì dùng phương pháp bổ khí dưỡng phế để điều trị, dùng một trong các bài thuốc: Thập toàn đại bổ, Sinh mạch tán, Nhân sâm dưỡng vinh thang, Dưỡng âm thanh phế.

Hướng dẫn cũng ghi rõ cần kết hợp Y học cổ truyền và Y học hiện đại để nâng cao chất lượng khám chữa bệnh trong phòng, hỗ trợ điều trị viêm đường hô hấp cấp tính do SARS-CoV-2. Đặc biệt trong trường hợp bệnh nặng nguy kịch, người bệnh khó thở, thở co kéo cơ hô hấp, lơ mơ, thiếu tỉnh táo, đổ mồ hôi nhiều, tay chân lạnh, thì bắt buộc chuyển người bệnh đến bệnh viện Y học hiện đại hoặc các cơ sở điều trị bệnh truyền nhiễm theo quy định.

Khoảng giữa tháng 7 năm 2021, sau khi tham khảo các nghiên cứu của Trung Quốc, Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Ấn Độ về ứng dụng vị thuốc Xuyên tâm liên trong điều trị COVID-19 đạt được những kết quả khả quan, Bộ Y tế đã ban hành phác đồ điều trị COVID-19 lần thứ 5, trong đó lần đầu tiên cho phép sử dụng vị thuốc Xuyên tâm liên trong điều trị COVID-19. Các chuyên gia Y Dược học cổ truyền cho rằng Xuyên tâm liên có tác dụng thanh nhiệt giải độc, kháng vi sinh vật (vi khuẩn, vi rút, nấm), chống viêm, chống oxy hóa. Kết quả nghiên cứu của các nhà khoa học Ấn Độ cho thấy, các thành phần của Xuyên tâm liên (andrographolide và dihydroxy dimethoxy flavone) có tác dụng chống lại COVID-19 bằng cách ức chế enzyme protease chính của virus này trên thử nghiệm in silico (sàng lọc thuốc ảo). Các nhà khoa học Đại học Jadavpur, Ấn Độ

(2020) cũng nhận thấy, andrographolide và một số hợp chất khác của Xuyên tâm liên có tác dụng chống viêm an toàn và hiệu quả, có tác dụng đối với nhiễm trùng đường hô hấp trên cũng như có thể làm giảm đáng kể việc sản xuất cytokine, các yếu tố gây viêm khi nhiễm virus.

Ngày 31 tháng 8 năm 2021, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ ra quyết định số 2041/QĐ-ĐHYDCT về việc ban hành sử dụng 3 quyển sổ tay COVID-19, trong đó có 1 quyển “Sổ tay hướng dẫn bệnh nhân COVID-19 không triệu chứng và mức độ nhẹ tự theo dõi sức khỏe bằng phương pháp Y học cổ truyền”. Sổ tay được biên soạn dành cho đối tượng F0 không triệu chứng hoặc mức độ nhẹ đang cách ly tại nhà hoặc khu cách ly, nhằm giải quyết tình trạng thiếu thuốc tạm thời và giảm tải cho nhân viên y tế. Sổ tay phân các đối tượng F0 thành 4 nhóm, đồng thời hướng dẫn cụ thể cách tự theo dõi sức khỏe và cách xử trí tạm thời bằng Y học cổ truyền:

- Khi mới phát hiện bản thân dương tính với COVID-19, nhưng chưa biểu hiện triệu chứng
- Khi mới phát hiện bản thân dương tính với COVID-19, biểu hiện triệu chứng điển hình như cảm cúm
- Khi đã mắc COVID-19, không biểu hiện triệu chứng điển hình như cảm cúm, chỉ biểu hiện rải rác một số triệu chứng của bệnh
- Khi đã âm tính với test COVID-19, nhưng vẫn còn biểu hiện rải rác một số triệu chứng của bệnh

Sổ tay đã được các bác sĩ và tình nguyện viên của mạng lưới thầy thuốc đồng hành tham khảo và tư vấn hiệu quả cho các F0 không triệu chứng và mức độ nhẹ, giúp ích rất nhiều cho người dân.

Ngày 7 tháng 9 năm 2021, Cục quản lý Y, Dược cổ truyền tổ chức hội thảo xin ý kiến để xây dựng hướng dẫn phòng, chống dịch COVID-19 bằng Y Dược cổ truyền. Đại diện khắp nơi trên toàn quốc đều báo cáo tham luận những thành công bước đầu vận dụng Y Dược học cổ truyền trong điều trị COVID-19.

Đến ngày 25 tháng 9 năm 2021, Bộ Y tế tiếp tục ra quyết định số 4539/QĐ- BYT về việc ban hành “Hướng dẫn tạm thời sử dụng y dược cổ truyền để phòng, chống dịch COVID-19”. Điểm mới trong tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn tạm thời sử dụng y dược cổ truyền để phòng, chống dịch COVID-19” kèm theo quyết định này so với hướng dẫn trong công văn 1306/BYT-YDCT ban hành ngày 17 tháng 3 năm 2020 gồm:

- Bổ sung thêm định tên của bệnh COVID-19 là “Phế dịch”.
- Bổ sung thuyết minh kỹ hơn về nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh theo thuyết “Ôn bệnh”.
- Chú trọng nhiều hơn về nội dung phòng bệnh.
- Phần hướng dẫn điều trị thì cải tiến thành điều trị theo 2 nhóm đối tượng: bệnh nhân F0 không có triệu chứng và bệnh nhân F0 mức độ nhẹ. Đối với nhóm đối tượng F0 mức độ nhẹ thì phân thành 2 thể lâm sàng cơ bản để điều trị: thể hàn thấp và thể thấp nhiệt. Ngoài ra, giai đoạn hồi phục thì ngoài phân 2 thể Phế tỳ khí hư và Khí âm lưỡng hư như trước kia, nay bổ sung thêm thể Khí hư huyết ứ, Khí huyết hư.
- Bổ sung thêm nhiều nội dung về chăm sóc điều trị, xoa bóp ấn huyệt, tập dưỡng sinh, tập thở, ẩm thực dưỡng sinh (nhiều nội dung về phối hợp dược liệu và thực phẩm trong các món ăn điều dưỡng cho người bệnh COVID-19).

Tại Trung Quốc, từ đầu năm 2020 khi mới xuất hiện chủng mới virus Corona gây viêm đường hô hấp cấp tính, họ đã căn cứ trên phương pháp biện chứng của “Thương hàn luận”, chú trọng phát huy lý luận học thuyết ôn bệnh cận đại, họ biện chứng phân loại bệnh COVID-19 thành các thể lâm sàng gồm: thể nhẹ (Thấp nhiệt tập phế), thể phổ biến (Thấp độc uẩn phế), thể nặng (Dịch độc bế phế, Khí huyết lưỡng phiên), thể nguy kịch (Dịch độc bế phế, Chính khí hư thoát). Biểu hiện lâm sàng đặc trưng của bệnh là sốt, ho, kết hợp chụp cắt lớp vi tính (CT Scan) vùng phổi thấy nhiều chỗ thâm nhiễm tăng sáng, độ bão hòa oxy trong máu (SpO2) giảm rõ. Khi bệnh chuyển biến nặng hoặc nguy kịch có thể xuất hiện tình trạng nhiễm trùng huyết, suy hô hấp, suy tim, viêm cơ tim, suy đa tạng, shock và tử vong. Khi biện chứng bệnh COVID-19, cần phân biệt rõ các yếu tố bệnh lý hòa nhiệt, thấp tà, dịch độc, ứ huyết, hư suy. Nguyên tắc điều trị: khi bệnh còn ở biểu, bệnh tình nhẹ, dùng tân lương giải biểu, khinh thanh thấu tà, biểu lý song giải; khi bệnh tà nhập vào trong lý, bệnh tình chuyển nặng, dùng thanh nhiệt giải độc, hóa thấp giải độc; khi bệnh tình chuyển biến nguy kịch, độc tố nhập vào dinh huyết, khí huyết đều bị thiêu đốt, sinh ra ứ huyết, thì dùng lương huyết tán huyết giải độc. Trên lâm sàng khi gặp hàn nhiệt lẫn lộn, hàn thấp uất bên trong, thì nên lấy thanh nhiệt làm chủ kết hợp một chút ôn thông; nếu chính khí hư suy, thì kết hợp vừa thanh nhiệt vừa bổ chính khí, chú ý bảo hộ tân dịch, ích khí dưỡng âm, kiện tỳ.

- Thể bệnh nhẹ: biểu hiện ra hội chứng Thấp nhiệt tập phế, dùng phương pháp tân lương giải biểu, biểu lý song giải để điều trị. Đầu tiên chọn dùng bài thuốc Ngân kiều tán hợp với Tang cúc ẩm gia giảm, cũng có thể uống thuốc viên hoàn Phòng phong thông thánh, viên nang Liên hoa thanh ôn. Nếu bệnh thuộc thấp nặng hơn nhiệt, thì thêm Đát nguyên ẩm và Hoắc hương chính khí hoàn. Nếu thấp nhiệt như nhau dùng bài thuốc Tiêu độc ẩm của giáo sư Đặng Thiết Thao: Ngân hoa 15g, Lá dâu 15g, Bò công anh 15-30g, Lá bạc hà 6g (nấu sau), Rễ tranh 30g, Cam thảo 5g, Hạnh nhân 10g, Đào nhân 10g, Thanh hao 10g (nấu sau), Hoắc hương 10g, Ý dĩ 15-30g, Kiết cánh 10g, Ngũ trảo long 30g, Trần bì 3g.

- Thể phổ biến: biểu hiện ra hội chứng Thấp độc uẩn phế, dùng phương pháp thanh nhiệt giải độc, khứ thấp tuyên phế hóa đàm để điều trị. Chọn dùng kết hợp 3 bài thuốc Ma hạnh thạch cam thang, Thiên kim vĩ kinh thang, Ngũ vị tiêu độc ẩm: Sinh thạch cao 30-60g (nấu trước), Ma hoàng 10g, Hạnh nhân 10g, Cam thảo sống 6-15g, Vĩ kinh 30g, Đào nhân 10g, Ý dĩ nhân 30g, Đông qua nhân 15-30g, Ngân hoa 15g, Dã cúc hoa 15g, Tử hoa địa đinh 15g, Thanh thiên quỳ 10g, Hoàng cầm 10g, Rau diếp cá 30g (nấu sau). Nếu biểu hiện rõ Đàm thấp uất phế thì dùng kết hợp các bài thuốc Ma hạnh thạch cam thang, Thiên kim vĩ kinh thang, Tam tử đường thân thang.

- Thể nặng: biểu hiện ra hội chứng Dịch độc bế phế, lan ra tam tiêu, thiêu đốt cả khí và huyết, dùng phương pháp thanh khí lương huyết, tả phế tiêu độc để điều trị. Đầu tiên chọn dùng bài thuốc Thanh ôn bại độc ẩm của Dư Sư Ngu: Sinh thạch cao 30-60g (nấu trước), Hoàng liên 10g, Sừng trâu nước 30g (nấu trước), Hoàng cầm 10-15g, Đơn bì 10g, Chi tử 10g, Xích thực 15g, Liên kiều 15g, Huyền sâm 15g, Sinh địa 15g, Tri mẫu 10g, Kiết cánh 10g, Lá trúc 10g, Cam thảo 6-15g, Đào nhân 10g, Đinh lịch tử 10-15g.

- Thể nguy kịch: biểu hiện ra hội chứng Dịch độc bế phế, chính khí hư thoát, dùng phương pháp thanh nhiệt lương huyết giải độc, ích khí dưỡng âm cố thoát. Chọn dùng kết hợp 3 bài thuốc Thực dược địa hoàng thang, Hoàng liên giải độc thang, Sinh mạch tán: Sừng trâu nước 30g (nấu trước), Sinh địa 15-30g, Xích thực 15g, Đơn bì 15g, Hoàng

cầm 10-15g, Hoàng liên 10g, Hoàng bá 10g, Chi tử 10g, Thái tử sâm 15-30g (hoặc Tây dương sâm 10g), Mạch môn đông 10-15g, Ngũ vị tử 6-10g, Hoàng kỳ 15-20g. Nếu dịch độc nội hãm tâm bào, bệnh nhân rơi vào hôn mê, chọn dùng thuốc viên An cung ngưu hoàn nghiền nát thổi vào mũi.

3. Vai trò của Y học cổ truyền trong dự phòng COVID-19

Y học cổ truyền cho rằng SARS-CoV-2 là một loại lệ khí, tính lây lan nhanh mạnh và gây ra dịch bệnh toàn cầu. Chủ yếu lựa chọn tấn công hệ phế. Đặc điểm chủ yếu gây sốt, hao tổn tân dịch (tức mất nước điện giải), các triệu chứng tại hệ phế gồm: ho, nghẹt mũi, chảy nước mũi, đau họng, đàm, mất khứu giác, đau ngực, khó thở, hội chứng suy hô hấp cấp, ... Vì vậy trong dự phòng bệnh COVID-19, quan trọng nhất vẫn là không tiếp xúc với loại lệ khí. Y học cổ truyền cũng như Y học hiện đại chú trọng thực hiện tốt 5K trong phòng bệnh, chú trọng bảo vệ tân dịch và phế âm (tức chỉ độ ẩm, độ bão hòa oxy, lượng máu trong phổi) bằng cách khuyến cáo uống nhiều nước (ít nhất 2 lít/ngày), tập hít sâu thở chậm để làm tăng dung tích phổi.

Ngoài ra, để giảm tối đa nguy cơ mắc bệnh khi phơi nhiễm với bệnh COVID-19, cần chú trọng tăng cường đề kháng bằng các phương pháp: tập thể dục, tập dưỡng sinh, tập hít sâu thở chậm, đảm bảo ăn uống đầy đủ dinh dưỡng, nghỉ ngơi đầy đủ, không chế tốt bệnh lý nền có sẵn, giữ nơi ở thông thoáng, vệ sinh sạch sẽ.

Y học cổ truyền cũng chú trọng “trị vị bệnh”, tức điều trị khi chưa mắc bệnh thật sự. Khi nghi ngờ bản thân là F0, F1, F2 mà chưa xuất hiện bất cứ triệu chứng gì thì có thể uống 1-2 thang thuốc sắc phòng ngừa bệnh COVID-19. Khi uống thuốc sắc này tuy không thể đảm bảo chắc chắn không phát bệnh, nhưng có thể giảm nguy cơ phát bệnh, hoặc khi phát bệnh thì triệu chứng cũng ở mức độ nhẹ, giảm sự chuyển nặng.

Tại Việt Nam, theo công văn 1306/BYT-YDCT và quyết định 4539/QĐ-BYT hướng dẫn phòng bệnh COVID-19 bằng nhiều biện pháp:

- Các phương pháp xông phòng ở, phòng làm việc
- Các biện pháp vệ sinh cá nhân:
 - + Nhỏ mũi, súc miệng bằng dung dịch dược liệu
 - + Xông đường mũi miệng bằng dung dịch dược liệu
 - + Uống thuốc sắc bài Ngọc bình phong tán (Sinh hoàng kỳ 36g, Bạch truật 12g, Phòng phong 12g)
 - + Uống nước ép tỏi, một số loại trà thảo dược (trà lá Diếp cá, trà Kinh giới - trà xanh - bạc hà – quế chi)
- Có thể lựa chọn một số dược liệu, thuốc cổ truyền bồi bổ chính khí, nâng cao thể trạng: Hoài sơn, Trần bì, Hoàng kỳ, Bạch linh, Bạch biển đậu, Đảng sâm, Thái tử sâm, Ý dĩ nhân, Cam thảo, ...

Tại Trung Quốc, giáo sư Đặng Thiết Thao đã lập ra 2 bài thuốc dự phòng bệnh COVID-19:

- Bài số 1: Kim ngân hoa 15g, Lá dâu 15g, Dã cúc hoa 15g, Bồ công anh 15g, Đại thanh diệp 15g, Bản lam căn 30g, Vĩ kinh 30g, Đào nhân 10g, Đông qua nhân 30g, Ý dĩ nhân 30g, Kiết cánh 10g, Hạnh nhân 10g, Thanh hao 10g (nấu sau), Hoắc hương 10g, Bạc hà 6g (nấu sau), Rễ tranh 30g, Ngũ trảo long 50g, Cam thảo 5g. Bài thuốc này thích hợp dùng cho các đối tượng gồm: người khỏe mạnh, nghi ngờ mắc COVID-19 hoặc tiếp

xúc với F0, người thể chất yếu ớt hoặc người lớn tuổi hoặc phụ nữ thì giảm liều của các vị thuốc xuống.

- Bài số 2: Kim ngân hoa 15g, Lá dâu 15g, Dã cúc hoa 15g, Bồ công anh 15g, Bạc hà 6g (nấu sau), Rễ tranh 30g, Cốc nha 30g, Ngũ trảo long 30g, Cam thảo 5g. Bài thuốc này thích hợp dùng cho người thể chất suy nhược, người lớn tuổi, trẻ em, phụ nữ.

Tác giả căn cứ vào đặc điểm bệnh lý của COVID-19 cho rằng trong dự phòng bệnh cần chú trọng dưỡng phế âm, bổ khí làm mạnh sức đề kháng, làm mạnh hệ tiêu hóa, tăng tạo ra tân dịch cho cơ thể, kèm thuốc thanh nhiệt giải độc, tham khảo tư duy trong bài thuốc phòng ngừa của giáo sư Đặng Thiết Thao, đồng thời căn cứ vào tình hình thực tế dược liệu có tại Việt Nam, đề xuất bài thuốc dự phòng COVID-19 như sau: Hoàng kỳ sống 25g, Đương quy thân 5g, Kim ngân hoa 19g, Xuyên tâm liên 10g, Lá dâu tươi 10g, Cúc hoa 5g, Đảng sâm 15g, Bạch thược 15g, Sinh địa 15g, Huyền sâm 10g, Mạch môn 10g, Xuyên khung 5g, Trần bì 5g, Cam thảo 5g, Đại táo 25g. Bài thuốc có công dụng thanh nhiệt giải độc, ích khí dưỡng huyết, sinh tân lương huyết, dưỡng phế âm. Bài thuốc không có vị thuốc có độc tính, dùng an toàn cho người khỏe mạnh hoặc người nghi nhiễm COVID-19 hoặc F0 không triệu chứng.

Một vấn đề vô cùng quan trọng trong phòng ngừa là tiêm chủng vaccine ngừa bệnh COVID-19. Y học cổ truyền cho rằng SARS-CoV-2 là một loại lệ khí, tính lây nhiễm cực mạnh, dù có tăng đề kháng bằng nhiều cách hoặc tiêm ngừa vaccine cũng vẫn có thể mắc bệnh. Thật tế cho thấy nhiều người dân tại thành phố Hồ Chí Minh mặc dù đã tiêm ngừa 1 hoặc 2 mũi cũng vẫn mắc bệnh khi tiếp xúc nguồn lây. Tuy nhiên, nhiều nhà khoa học và các bác sĩ lâm sàng ở tuyến đầu chống dịch kết luận rằng những bệnh nhân đã tiêm vaccine đa số là không triệu chứng hoặc mức độ nhẹ, rất hiếm khi bệnh diễn tiến nặng và chưa thấy tử vong. Vì vậy việc tiêm vaccine là hết sức quan trọng trong phòng chống dịch bệnh COVID-19, giảm được nguy cơ mắc bệnh, nếu có mắc thì cũng chỉ ở mức độ nhẹ, giảm được sự tổn thất lớn.

Hiện nay có 8 loại vaccine ngừa COVID-19 đã được Bộ Y tế phê duyệt và cấp phép tại Việt Nam, gồm: AstraZeneca, Gam-COVID-Vac (tên khác là SPUTNIK V), Vero Cell, Comirnaty của Pfizer/BioNTech, Spikevax (tên khác là Moderna), Janssen, Hayat-Vax và Abdala, tức đã được kiểm tra tính an toàn và hiệu quả ở độ nhất định cho phép, vì vậy dù là tiêm loại vaccine nào cũng có tác dụng bảo vệ nhất định, và cũng không có loại vaccine nào là chắc chắn bảo vệ được chúng ta 100%. Cho dù là loại vaccine có tỷ lệ bảo vệ thấp hơn các loại còn lại, nhưng khi có tiêm vaccine thì sẽ tránh được tình trạng diễn tiến nặng và tử vong khi mắc bệnh, hoặc khi tiêm được 2 liều vaccine thì dù là loại vaccine nào cũng bảo vệ tốt hơn là chỉ tiêm 1 liều của loại tốt nhất. Do đó, khuyến cáo đưa ra là tranh thủ mọi điều kiện để được tiêm ít nhất là 1 liều vaccine ngừa COVID-19, được tiêm vaccine là tốt nhất, không nên phân biệt loại vaccine, chú trọng tiêm ít nhất 1 liều cho các đối tượng dễ bị tổn thương như người lớn tuổi, người có bệnh lý nền, phụ nữ mang thai, trẻ em đủ tuổi tiêm vaccine,...

4. Kết luận

Y học cổ truyền vẫn đóng vai trò quan trọng trong phòng và điều trị bệnh COVID-19. Cần chú trọng kết hợp Y học hiện đại và Y học cổ truyền trong phòng chống dịch bệnh COVID-19, nhất là đối với F1, F0 không triệu chứng và mức độ nhẹ.

Một trong những phương pháp phòng chống dịch bệnh COVID-19 hiệu quả nhất hiện nay vẫn là tiêm ngừa vaccine COVID-19. Cần đẩy mạnh tiêm ngừa vaccine trong

toàn dân, đạt tỷ lệ càng cao càng tốt. Với tình hình dịch bệnh đang diễn biến vô cùng phức tạp như hiện nay, điều kiện số lượng vaccine còn thiếu, cần ưu tiên cho các đối tượng dễ bị tổn thương như người lớn tuổi, người có bệnh lý nền, phụ nữ mang thai, trẻ em đủ tuổi tiêm vaccine,..., ưu tiên cho vùng dịch, vùng nguy cơ cao và vùng nguy cơ.

Tài liệu tham khảo

Công văn 1306/BYT-YDCT ngày 17 tháng 3 năm 2020 về việc tăng cường phòng chống bệnh viêm đường hô hấp cấp do Sars-cov-2 bằng thuốc và phương pháp Y học cổ truyền.

2. Lê Minh Hoàng, Châu Nhị Vân (2021), *Sổ tay hướng dẫn bệnh nhân COVID-19 không triệu chứng và mức độ nhẹ tự theo dõi sức khỏe bằng phương pháp Y học cổ truyền*, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Retrieved from

<https://online.fliphtml5.com/hbqfk/ylyp/index.html#p=1>

Quyết định số 4539/QĐ-BYT ngày 25 tháng 09 năm 2021 về việc ban hành “Hướng dẫn tạm thời sử dụng y dược cổ truyền để phòng, chống dịch COVID-19”.

吴伟(2020), 中医瘟疫火热病机与新型冠状病毒肺炎证治探讨, 医师报. Retrieved

from https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzU1NTU4Njc5NQ==&mid=2247483888&idx=1&sn=77f23dd4ffea46ccef921ba2c4ac2bde&chksm=fbd34474cca4cd628abd990f42d5429fd8ce04c9613e3c31db88f7a39ce836bcb6a40c3c8fa&mpshare=1&scene=1&srcid=0905oNIgVwyyZFhAxh5StDrR&sharer_sharetime=1630843126621&sharer_shareid=a42c8cf239d06d4ff199fbb009d5e02b&key=8adf9203f7a8000df2f40a53ad6ccd229843d0978b391a8ae891667fdd46dc9ce45efecd030a2d6791538308ef19968801cff9ff8ade3ecf367e379319bd44552a7d586bb38dfb58b09e8c506792da0540f6321106027d274b82ce5f7c1e7a774ac3f084ef9c6d3523fb9ba95bcd13868ed4add2dcbd30488076b78f072e9881&scene=1&uin=MjA0Nzc4MzQ0OA%3D%3D&devicetype=Windows+7+x64&version=6300002f&lang=en&exportkey=CXQCT3LVWYUwbFRa1W7TW5Q%3D&pass_ticket=PBCHXDfBlyhH9yhG5uYymTyG7ZnZ7phGk2tzuN4o%2BBMtInbICLvekT%2B6%2BMLMAZS9&wx_header=0

吴伟 (2020), 邓老关于“中医是理论医学”思想与应对新冠病毒肺炎策略, 医师报. Retrieved from https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzU1NTU4Njc5NQ==&mid=2247483932&idx=1&sn=fc71f5e75df6fcf37b0d286187e4a7c9&chksm=fbd34798cca4ce8e900d7f7454757401db664efc2823fb6328718ead74a5e83da4dcad99205&mpshare=1&scene=1&srcid=0905DkTAtZTQOLMenD5LoMCO&sharer_sharetime=1630843142950&sharer_shareid=a42c8cf239d06d4ff199fbb009d5e02b&key=2a1296246da2ada0c8632f9da685a894125a9b15f1fd3dd66abd55f02982491d1af1639b16cb152990a5b55f5852865bf972bbfd0292d87915cd1f13a5c7d10d0ee21e04c0dcceae2b4bace8f88af03e1221700a599d98eb47c830bc634d8d44356969e48d658d188733e4613c49354724d8071659fdf059cb72a8edcd707540&scene=1&uin=MjA0Nzc4MzQ0OA%3D%3D&devicetype=Windows+7+x64&version=6300002f&lang=en&exportkey=CW57j3NxaumsE0q226dnTD0%3D&pass_ticket=PBCHXDfBlyhH9yhG5uYymTyG7ZnZ7phGk2tzuN4o%2BBMtInbICLvekT%2B6%2BMLMAZS9&wx_header=0

Review: Vaccine technologies in COVID-19 era. Which one will be the best?

Tram T.H. Le^{1,*}, Nam Dinh Nguyen^{2,*}, Ha Viet Phan^{2,*}, Ly T.K. Huynh^{2,*}, Kim Truc Nguyen^{2,#}

¹Faculty of Biology and Biotechnology, University of Science, Vietnam National University, Ho Chi Minh City

²School of Biotechnology, International University, Vietnam National University, Ho Chi Minh City

*All authors contribute equally

#Corresponding author: nktruc@hcmiu.edu.vn

ARTICLE INFO	ABSTRACT
DOI:	Have you been vaccinated against COVID-19? Which vaccine did you get? How much do you think you know about that vaccine? From the very first outbreak in Wuhan, COVID-19 disease, which causes severe acute respiratory syndrome in humans, has now doomed the whole world by its widespread and mutation rate. Indeed, the number of infections is skyrocketing, numerous casualties are inflicted every day, and a devastating blow has also dealt directly to the world's social-economic development, all of which has put humans into a truly gloomy scenario. In response to this challenge, scientists have put their best effort in comprehending the virus to give out the most applicable measure against it, and vaccines are then considered as the "deadliest" weapon of humans to fight back and put an end to this catastrophe. However, the quantity of vaccines is now of scarcity due to the enormous demand of billions of consumers worldwide, and vaccine-producing technologies vary from region to region with their pros and cons, so it is quite a problem for scientists to determine which one is the most suitable to go through this tough time. To accomplish this goal, people should comprehend technologies producing current SARS-COV-2 vaccines. On that account, this review, which provides background knowledge of several conventional and modern technologies of manufacturing anti-COVID-19 vaccines, also shows some comparisons of them.
Received:	
Revised:	
Accepted:	
Keywords:	
COVID-19, inactivated vaccine, viral vector vaccine, recombinant protein vaccine, mRNA vaccine.	

Based on our findings, most of the technologies and corresponding vaccines are all crucial alongside their promising results and could share the burden of mass demand for each other during these difficult days. Furthermore, some of these techniques also open a novel path in developing other kinds of vaccines.

1. Introduction

COVID-19 disease, a severely acute respiratory syndrome outbreak in 2019, is stemmed from the SARS-CoV-2 virus strain from Wuhan, China. Regarding the structure of the Covid-19 virus, it has four main structural proteins, which are the nucleocapsid (N) phosphoprotein, envelope (E) protein, membrane (M) protein, and spike (S) protein. Firstly, the N protein, or so-called nuclear capsid, located in the capsid, has an integral role in helping virus genetic material replicate and transcript when the virus invades host cells (Boopathi, Poma, & Kolandaivel, 2020). After that, the phospholipid bilayer membrane encapsulates the ss-mRNA and acts as a shield to protect the virus genetic material from the surrounding factors. On the surface of the membrane, a small protein called envelope (E) is present. It takes part in helping viruses assemble, affects the permeability of virus into host cells and the interacting process between host and virus cells (M. K. Gupta et al., 2021). Another one is the membrane (M) protein integrated into the membrane surface and serves as the central organizer in the virus assembly (Boopathi et al., 2020). The last and foremost one is the spike (S) protein, which resides on the surface of the cell membrane, but its role is like a key to help viruses enter the host cells via the hACE2 receptor (Kirchdoerfer et al., 2016).

After the threat and data of coronavirus are unveiled, many companies have emerged themselves into producing vaccines against this calamity via many different methods and techniques. For example, the most conventional method, attenuated virus vaccine, is now used by well-known companies such as BBIBP-CorV (Sinopharm Group) or CoronaVac (Sinovac Biotech). The other method that is also familiar with us is the recombinant protein vaccine produced by some companies such as Novavax, Anhui Zhifei Longcom in their anti-covid-19 vaccine manufacture (Heath et al., 2021; Keech et al., 2020; Yang et al., 2021). Moreover, the viral vector method is also common since it sticks with the famous covid 19 vaccines, Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) or Sputnik V (Gamaleya Research Institute), which has an outstanding contribution in stalling time for the mass production of other vaccines (Mendonça, Lorincz, Boucher, & Curiel, 2021). Lastly, the latest ones are Pfizer and Moderna, which are representative of one of the most cutting-edge vaccine-producing technologies called mRNA techniques. (Park, Lagniton, Liu, & Xu, 2021)

On that account, in this review, we aim to offer everyone an overview and comparison of those four vaccine-producing technologies in the race against the Covid-19 pandemic. Other aspects of vaccines such as safety, efficacy, effectiveness, formulations, and immunogenicity are also mentioned and compared where relevant.

2. Vaccine technologies in COVID-19 era

2.1. Old technology

2.1.1. Inactivated or live-attenuated virus vaccines

2.1.1.1. Background information

The inactivated vaccine is produced by killing or deactivating the viruses using heat or chemicals so that they are unable to replicate in the human body. It was firstly reported by Salmon and Smith in the United States (1886) and Pasteur Institute group (1885). At the beginning of the twentieth century, the first heat-killed vaccines were invented for typhoid, plague, and cholera bacilli by Wright and Semple in England (1897) and Pfeiffer and Kolle in Germany. In 1954, the Nobel Prize was awarded for Enders, Weller, and Robbins to discover the cultivation of poliovirus in fibroblasts in vitro. In other words, the inactivated vaccines play a vital role in preventing the worst pandemic, such as polio and influenza (Sanders, Koldijk, & Schuitemaker, 2015).

There are two main inactivation chemicals applied in vaccine technologies, including formalin (Delrue, Verzele, Madder, & Nauwynck, 2012) and β -propiolactone. Although formalin is the oldest agent, β -propiolactone is preferred in the COVID-19 pandemic because of its high potency and low antigen damage (D. Gupta et al., 2021). In addition, β -propiolactone is a four-membered ring, which is highly reactive with amino acids (cysteine and cysteine) and nucleic acids (guanine), inducing proteins and DNA cross-linking (Perrin & Morgeaux, 1995).

2.1.1.2. SAR-CoV-2 inactivated vaccines

The Sinopharm Group (China) and Sinovac Biotech (China) are two companies that focus on the COVID-19 vaccine manufacture based on the inactivated platform. To design inactivated vaccines, SAR-CoV-2 strains were collected and isolated from the bronchoalveolar lavage samples or throat swabs of patients in order to prepare for preclinical processes (Gao et al., 2020; Wang et al., 2020). BBIBP-CorV (Sinopharm) vaccine was developed based on three strains, including HB02, CQ01, and QD01 (Wang et al., 2020), while CoronaVac (Sinovac) was tested with eleven different strains CN1-CN5 and OS1-OS6 (Gao et al., 2020). After being isolated from Vero cells, HB02 (BBIBP-CorV) and CN2 (CoronaVac) were chosen for further development because of their highest virus yields. Ten passages were performed on these strains to evaluate their genetic stability to compare the mutation of amino acid substitutions. As a result, both HB02 (BBIBP-CorV) and CN2 (CoronaVac) indicated their excellent genetic stability up to 99% of homology (Gao et al., 2020; Wang et al., 2020). Then, they propagated in a culture of Vero cells for pilot scale and were inactivated by β -propiolactone, which reacts with nucleic acids and proteins to modify them, especially the guanine (Gao et al., 2020; Perrin & Morgeaux, 1995). Finally, the BBIBP-CorV and CoronaVac vaccines were adjuvanted with aluminum hydroxide, which activates the pro-inflammatory mechanism of the immune system through the activation of the NLRP3 receptor subunit and stimulation inflammasome-derived IL-1 β and IL-18 secrete (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021).

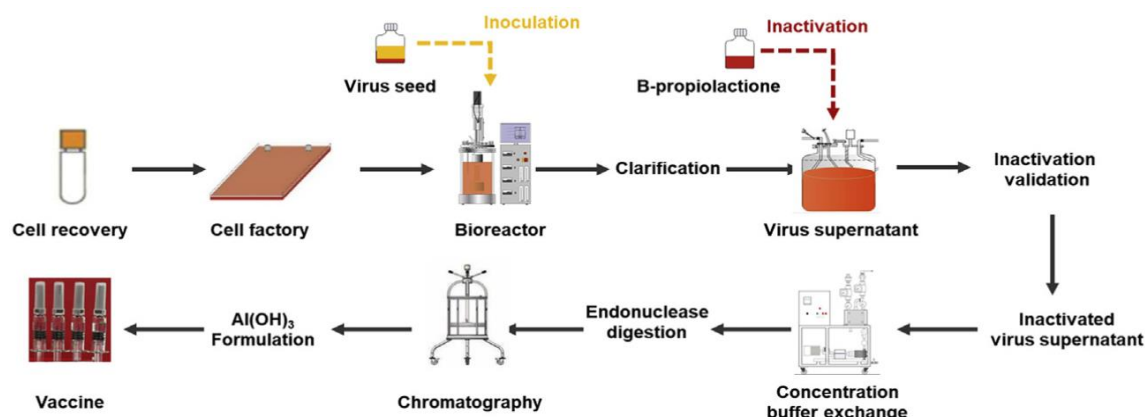


Figure 2: Inactivated COVID-19 vaccines production (Wang et al., 2020)

2.1.2. Viral vector vaccine

2.1.2.1. Designing strategy

Viral vector vaccine for coronavirus disease uses a virus vector, replicating or non-replicating, to carry gene encoding for Spike protein of SARS-CoV-2. The utilized vectors must be harmless and different from antigens. Among COVID-19 viral vaccines, adenovirus vector is the most advanced and effective technique in vaccine development, along with mRNA vaccine. (Zimmer, Corum, & June, 2021) Adenovirus (Ad) is a non-enveloped and 30 – 40 kb length virus, containing a linear double-stranded DNA genome that could pack up to 7.5 kb foreign genes. (Lundstrom, 2021) Major adenovirus vector used in developing vaccines is replicate-deficient by deleting E1A and E1B genes, making the virus unable to replicate and thus cannot cause disease in the human body. Hence, in vaccine production, viral-based vectors are propagated in E1-complementing mammal cell culture systems such as HEK293 cell line. Besides, E3 and E4 genes are also eliminated to prepare enough space for inserting the S protein-encoding gene of the SARS-CoV-2 virus, alleviating the rate of leaky expression of inserted S protein. Moreover, modifications of hexon on adenovirus capsid are carried out to circumvent the strong anti-Ad immunity against adenovirus. (Mendonça et al., 2021) The noticeable thing in designing a viral vector vaccine is that it is not the whole genome of the SARS-CoV-2 virus, but only the gene encoded for full-length S protein, that is integrated into the adenovirus genome. Though the entire SARS-CoV-2 virus could cause the disease, the S protein does not since it lacks genes essential for virus replicating and then not fully function as a complete virus at all. (Dai & Gao, 2021)

2.1.2.2. Immunology mechanism

The concept of this vaccine platform is to exploit host cells to express antigens integrating in the DNA of the viral vector to trigger immune responses. Thanks to the prophylaxis effect, humoral and cellular immunology is elicited. Later, when the body is infected with that virus, memorized antibodies will rapidly respond to pathogens and help humans combat the disease. Although the structure of SARS-CoV-2 contains four main proteins (M, N, E, S), only S protein promotes generating antibodies against SARS-CoV-2. (Ortiz-Prado et al., 2020) First, adenovirus vector triggers the innate immune system

through Toll-like receptors (TRLs). The activation of TRLs, which elicit NF- κ B and IRFs activities, stimulates human body to produce inflammatory cytokines and type I interferons. This process can also call for the response of adaptive immunity by activating CD4⁺ (T_H1 and T_H2 cells) and CD8⁺ T cells. CD4⁺ T cell is responsible for producing antibodies and activating macrophage, while CD8⁺ T cell attacks cells expressing antigen on the surface. Produced neutralizing antibodies (NAb) bind to receptor-binding RBD on S protein of SARS-CoV-2 virus and prevent it from interacting with ACE2 receptor.(Guo, 2021)

2.1.2.3. Current COVID-19 viral vector vaccines

Vaxzevria

Vaxzevria or AZD1222, is a vaccine developed by the University of Oxford and AstraZeneca Company, UK. Addition to the age group from 19 to 65, ChAdOx1 nCoV-19 vaccine showed positive evidences in protecting children and young adults from age 6 to 17.(Oxford, 2021) However, some studies showed that vaccinated with Vaxzevria vaccine had a risk of vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT)(Schultz et al., 2021). VITT were detected between day 4 and day 28 after vaccination and is likely to be lower after the second dose.(Odutayo, Juni, Stall, & Bobos, 2021) Due to the concerns about VITT, heterologous vaccination using mRNA vaccine, such as BNT162b2 or mRNA-1273 as the boosting dose has been recommended in several countries. (Normark et al., 2021) Results of studies showed that the effectiveness of heterologous vaccine was 88%. (Gram et al., 2021)

Sputnik V

Different from Vaxzevria which utilizes the same vector for two doses, Sputnik V COVID-19 vaccine (Gam-COVID-Vac) consists two different viral vectors: adenovirus type 26 (rAd26) and type 5 (rAd5). (Jones & Roy, 2021) In addition to alpha strain, Sputnik V also produces antibodies to combat against other variants of SARS-CoV-2 such as Delta.(Gushchin et al., 2021) Sputnik V vaccine is manufactured as two different formulations: the frozen Gam-COVID-Vac and the lyophilized Gam-COVID-Vac-Lyo. The frozen Gam-COVID-Vac is refrigerated at -18°C and allowed for standard utilizing, while the lyophilized Gam-COVID-Vac-Lyo could be kept at 2–8°C and delivered to other regions because it must be reconstituted in 1.0mL sterile water for injection.(Poh Teo, 2021)

2.1.3. Recombinant protein vaccine

2.1.3.1. Vaccine manufacturing

The way recombinant protein vaccines are produced is somehow relatively simple to understand. This is a general workflow for a whole process. In the process below, the first step is that people have to firstly think about which protein of the virus that they want to mark as an antigen candidate, then we could identify which gene coded for that part from the virus genomes and cut it off, this identifying step is also called isolating gene of interest (GOI). The coding sequence or GOI (codon-optimized for host cell system) for the interested region could now be synthesized artificially by using a massive amount of genome sequence data from a myriad of species. After we have the

GOI, we could insert it into the appropriate host systems by using the suitable expression vector to facilitate the expression of the protein of interest. After that, the highest yield batch could move to purification, where people will extract and purify the protein of interest. Next, adjuvants or nanoparticles could be added to boost the efficacy of protein antigens. (Awadasseid, Wu, Tanaka, & Zhang, 2020)

2.1.3.2. Current recombinant protein vaccines

Each vaccine may differ from others in terms of host systems, adjuvant, subunit aim, etc. For example, there are some general processes of making some recombinant protein vaccines for COVID-19.

ZF2001

The desired RBD part originated from SARS-CoV-2, starting from R319 to residue K537 in spike (S) protein. The codon in gene sequence encoding the monomer RBD will be optimized to culture well on mammalian cell lines, then synthetically produced. For protein excretion, the protein N terminus of the sequence will be inserted by a signal peptide sequence of MERS-CoV S protein (S protein residues 1-17), and for the further purification-process facilitation, a Hexa-His-tag was added to the C terminus of the sequence. Next, the product was cloned into the pCAGGS expression vector and transferred into the HEK293T cells line system to express the RBD. After the extraction and purification process, two RBD monomers were bound to each other in tandem via a disulfide bond to construct the RBD-Dimer. The RBD-Dimer was then transformed into Chinese Hamster Ovaries (CHO) cell lines to produce the protein. The expression batches will be screened to determine which cell lines have the highest antigen production yields for mass antigen-manufacture following current Good Manufacturing Practice. The tandem-repeat RBD-Dimer antigen was further extracted, purified, and characterized. After that, the adjuvant called aluminum hydroxide was added into the antigen solution and stored in vials as the ZF2001 vaccine. (An et al., 2021; Liang et al., 2021)

NVX- CoV2373

The full-length S protein-encoding gene was identified, then this sequence was codon-optimized to infect insect cells and then synthesized artificially. Then, a double mutation will be made at the furin cleavage site to stabilize antigen protein under the effect of proteases, and at two points, K986 and V987, just above the central helix (CH) to stabilize the pre-fusion form of S-protein (Dai & Gao, 2021; Keech et al., 2020; Tian et al., 2021). Then, the double-mutated full-length S protein-encoding gene will be cloned into the pBac-1 baculovirus transfer vector (Tian et al., 2021). This kind of virus only infects insects so that it could guarantee the safety of humans. After that, the Bacillus virus will be transferred to the infected Sf9 insect cells expression system, which will express this type of protein (Irfan, 2021; Keech et al., 2020; Kyriakidis et al., 2021; Tian et al., 2021). Subsequently, people will extract and purify the protein; then add the nanoparticle PS80 core as a platform for these proteins to stick in (Irfan, 2021; Tian et al., 2021), and also add some saponin-based Matrix-M adjuvant which could help the weak-immune-induce antigen boost the immune response in the human body. (Dai & Gao, 2021; Heath et al., 2021; Keech et al., 2020; Kyriakidis et al., 2021; Reimer et al., 2012; Tian et al., 2021)

From these three production technologies, we could conclude that there are some familiar points in synthesizing the gene of interest (GOI) with the help of bioinformatics.

However, they use different types of antigens, while NVX-2373 and SCB-2019 use full-length S protein as the antigen protein, ZF2001 only uses the hACE2-binding RBD as the antigen candidate. In this way, ZF2001 will be safer since its antigen only targets the hACE2 and thus lower the potential risk of triggering the antibody-dependent enhancement (ADE), which could have an adverse impact on patients (An et al., 2021; Dai & Gao, 2021). On the other hand, the economic effect of choosing an expression vector and system also needs to be considered. The mammalian host system, used in making ZF2001 and SCB-2019, causes a more prominent financial burden than the insect cells host system used in producing NVX-CoV2373 (Pollet, Chen, & Strych, 2021). Moreover, in term of adjuvants, ZF2001 use aluminum hydroxide which has the greatest safety record and is also the safer for humans in long-term, rather than the saponin-based Matrix-M adjuvants used in NVX-CoV2373, and AS03, or CpG1018+Alum adjuvants formulated in SCB-2019 (An et al., 2021; Petrovsky, 2015; Petrovsky & Aguilar, 2004). Furthermore, the saponin, which possesses the detergent-like characteristic, could damage the cell membrane leading to the moderately to severely hurt at injection point, and the damage or even death of muscle cells. Nonetheless, cell membrane disruption also makes local injection sites red, swelled, and causes granuloma formation (Waite et al., 2001). Last but not least, saponin-based adjuvants with the gravitation toward cholesterol could make blood cells become lysed due to the presence of cholesterol in erythrocyte membranes of red blood cells.

2.2. A new approach in vaccinology: mRNA technologies

2.2.1. Background information

The concept of mRNA vaccine is quite simple: mRNA is a messenger RNA which will go through a translational process by ribosome in cytoplasm to produce a target protein. Exploiting this mechanism, researchers have developed mRNA vaccines by encoding mRNA molecules with a target antigen, in this case, is the S (Spike) protein—a viral structural protein, and delivered into our body. Our cells will then uptake the mRNA and translate it into protein *in situ*. The translated protein (peptides) will then present on the cell surface, resulting in a specific humoral T-cell-mediated immune response against Spike (S) protein.

mRNA should be engineered to contain fully processed mature RNA molecules: an open reading frame (ORF) encoding the target protein, flanking untranslated region UTRs, and a poly(A) tail.

2.2.1.1. mRNA structural modification

2.2.1.2. 5' cap modification

The modification of 5'cap in the *in vitro* transcribed mRNA (IVT) has been reported since 1975 through a study of two enzymatic activities from vaccinia virus cores (Monroy, Spencer, & Hurwitz, 1978). The cap structure synthesis by this old method mimics the most available eukaryotic cap structure in nature. Another approaches in modifying 5'cap are to add the synthetic cap to the transcription reaction and anti-reverse cap analogue (ARCAs; m²⁷,3'-O GpppG) (Stepinski, Waddell, Stolarski, Darzynkiewicz, & Rhoads, 2001). In available mRNA vaccines for COVID-19, the most common method is capping mRNA with Cap 1 (m⁷GpppNmN) structure by a Vaccinia enzyme system (Corbett et al., 2020; Park et al., 2021).

2.2.1.3. 5'UTR and 3'UTR flanking

The coding sequence in the 5'-untranslated region (UTR) and the 3'-UTR flanking is known to have influence on the stability and protein translation. Thus, in order to optimize the structure and half-life of IVT mRNA, incorporation of 5'UTR and 3'UTR encoding regulatory elements is used as another efficient approach. There are several studies suggesting that the half-life of 3'-UTRs α - and β -globin mRNA increased the stability and effective translation of mRNA (Rodgers, Wang, & Kiledjian, 2002; Ross & Sullivan, 1985).

2.2.1.4. polyA tailing

Same as two structures mentioned above, poly(A) tail also regulates the stability and translation efficiency of mRNA in both the natural endogenous process and *in vitro* transcription of IVT mRNA. There are two way in tailing the mRNA *in vitro*: extending mRNA with two-step enzyme reaction by recombinant poly(A)polymerase and co-transcribing poly(A) tail via DNA template (plasmid- or PCR- based) (Sahin, Karikó, & Türeci, 2014). Several studies show that the length of the poly(A) tail and synergize between 5'cap and poly(A) tail influence on translation efficiencies (Gallie, 1991).

2.2.1.5. Coding region optimization

Codon optimization plays an important role in enhancing the translation efficiency of mRNA. In order to improve the expression of target protein, redesign the coding region with high frequent occurring codons in a certain species is a common strategy (Gustafsson, Govindarajan, & Minshull, 2004). High yield of protein expression could be easily obtained because once a codon has been used, the subsequent occurrences of the same amino acid will rather use codons with the same tRNA than the random codons (Cannarozzi et al., 2010). In a research study, IVT mRNA containing codon-optimized regions was used successfully in vaccine application against HIV viral infection (Van Gulck et al., 2006). However, for vaccine development, redesign coding regions sometimes may be unnecessary because they need to keep the original open reading frame (ORF). Besides, there are more reasons to refrain from using optimized coding regions related to the folding behaviour in post-translational process and out-of-frame peptides generating cryptic T-cell epitopes (Sahin et al., 2014). In term of COVID-19 mRNA vaccines, usually the sequence-optimized mRNA encoding S protein are synthesized *in vitro* by T7 RNase polymerase and codon uridin (U) in the reaction will be completely replaced with N1m-pseudouridine (N1m Ψ) to enhance the stability and translation of the mRNA vaccine (Corbett et al., 2020; Svitkin et al., 2017).

2.2.1.6. mRNA vaccine delivery in COVID-19

Although there are many delivery systems that have been reported until now (Zeng, Zhang, Walker, & Dong, 2020), in this review, we are going to discuss only the lipid nanoparticles (LNPs) due to its recent application in the two most successful up-to-date mRNA vaccines which we will give more details later.

2.2.1.7. Lipid nanoparticles (LNPs) in the COVID-19 mRNA vaccines

Once injected inside our body, mRNA-LNPs need to overcome several physiological barriers. They need to be protected from nuclease in the fluids, evade the mononuclear phagocyte system clearance, reach the target cell for immunization, and

escape from the endosome to get into cytoplasm. Thus, formulating and testing on type of lipid, ratio between the lipid components as well as the electrical charge on the lipid structure are important strategies in a LNPs development for vaccination.

Numerous previous studies on *in vivo* siRNA delivery by LNPs have shown its safety and effectiveness for over a decade. Moreover, LNPs have been used in the pharmaceutical industry as a vehicle to deliver various therapeutic agents such as cancer and infectious diseases (Sahin et al., 2014). Evolving from the wide-used precursor liposomes, lipid nanoparticles have been modified to a more complex architecture. The compositions of LNPs used in the two available mRNA vaccines (Pfizer and Moderna) include an ionizable cationic lipid which is positively charged at low pH for easily forming complex with RNA and allowing the endosomal release of mRNA into cytoplasm, neutral at physiological pH for reducing the potential toxicity effects; a polyethylene glycol (PEG) for increasing the stability and for longer systemic circulation; and helper lipids (cholesterol and natural occurring phospholipids) to stabilize and support LNPs structure (Granados-Riveron & Aquino-Jarquin, 2021).

2.2.2. Current mRNA vaccines

Comirnaty (BNT162b2 vaccine) - Pfizer/BioNtech

Comirnaty (BNT162b2) is the first and the only vaccine that has been fully approved by the Food and Drug Administration (FDA) until now (Wilson & Wilson, 2021). BNT162b2 vaccine of Pfizer/BioNtech is mRNA-lipid nanoparticles (mRNA-LNPs) encoding the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein (S) which stabilized in prefusion conformation by modified two consecutive proline mutation (Hwang et al., 2020; World Health Organization, 2020). Overall, the vaccine is given in two-dosed regimens at 30 µg each for the individuals 16 years of age and older and recently expanded for 12 years old people (FDA, 2021; Polack et al., 2020).

mRNA-1273 vaccine - Moderna

Using the same mRNA platform as the Comirnaty (BNT162b2 vaccine), mRNA-1273 vaccine (Moderna) is also well-known as a successful vaccine candidate in preventing COVID-19. The formulation is mRNA-lipid nanoparticles (mRNA-LNPs) encoding the S-2P antigen of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), stabilized in prefusion conformation by 2 proline mutations in 2 consecutive position (986 and 987) (Jackson et al., 2020). The vaccine is also a two-dose regimen at 100 µg each. In the context of newly circulating SARS-CoV-2 variants and their effects on reducing the neutralizing titer GMTs of current vaccines (Wu, Werner, et al., 2021), the Moderna company are developing and testing two booster candidates: mRNA-1273.351 vaccine encoded with the S protein found in B.1.351 variant and mRNA-1273.211 vaccine mixed between mRNA-1273 and mRNA-1273.211 (Wu, Choi, et al., 2021).

Table 1: Summary information of vaccine candidates

Formulation	Immune response	Efficiency phase 3)	Effectiveness	Storage & Shelf-life
<i>Inactivated or live-attenuated virus vaccines</i>				
Containing killed or inactivated whole virus grown in Vero cells and inactivated by β -propiolactone, formulated with aluminum hydroxide (Sinopharm and Sinovac) (Gao et al., 2020) or with imidazoquinoline (TLR7/TLR8 agonist) and aluminum hydroxide gel	Antibody responses: The seroconversion increased four-fold compared to baseline, 79% to 96% of participants seroconverted on day 42 after the first dose (Xia et al., 2021) T-cell responses: After 2 weeks of the second dose, the IFNγ production by CD4^{+} T-cell increased significantly compared to CD8^{+} T-cells; CD8^{+} T-cells produced more Antibody responses: The seroconversion of anti S1-RBD IgG increased significantly on day 28 and 42 post the first dose for 18-59 years old group, while the ≥ 60 years group seroconverted remarkably on day 28, before dropping on day 42 of the first dose (Bueno et al., 2021). T cell responses: The secretion of IFNγ by CD4^{+} T-cells	79% after 2 doses for 18-59 years old except pregnancy (World Health Organization, 2021a) 51%, 65% and 84% after 2 doses in Brazil, Indonesia and Turkey (World Health Organization, 2021b)	- Asymptomatic to mild : 94% - Moderate: 6% - Breakthrough: 0.31% (Maroof, S., Bakht, N., Saleem, S., Nisar, S., Rashid, Z., Mansoor, E., 2021) Chile: Prevention of COVID-19: 65.9% - Hospitalization: 87.5% - ICU admission: 90.3% - Prevention of death: 86.3% (Jara et al., 2021)	Stable at 2-8 °C and protect from light for 6 months (Sinopharm and Covaxin) and for 12 months (Sinovac) (Bharat Biotech, 2021; World Health Organization, 2021b, 2021a)
<i>Viral vector vaccine</i>				
Recombinant, replication-deficient chimpanzee adenovirus vector ChAdOx1 containing the gene for SARS-CoV-2 full-length Spike protein (Voysey, Clemens, et al., 2021)	Antibody responses: S-binding antibody peaked day 28 (157 EU), then remained elevated to 119 EU in participants receiving one dose, and constantly increased to 639 EU in participants receiving a booster dose on day 56 (Folegatti et al., 2020); SARS-CoV-2 spike-specific IgM and IgA increased to peak at day 14 or day 28 (Ewer et al., 2021); neutralizing antibodies (Nab) were observed in all participants after a booster dose (J. Zhao et al., 2020)	64.1% after 1 dose, 70.4% after 2 doses, 90.0% in participants who received a low dose followed by a high dose (Voysey, Clemens, et al., 2021)	- Symptomatic: 70.4% (all age group) - Mortality: 81% (>60 age group) (Bernal et al., 2021)	Shelf life of the vaccine is up to 6 months if refrigerated at 2°C to 8°C (AstraZeneca, 2021)
Recombinant, replication-deficient human adenovirus type 26 (dose 1) and type 5 (dose 2) vectors, both carrying the gene for full-length Spike protein	Antibody responses: S-binding antibodies were detected in 84–89% on day 14 and 100% on day 21 after the first dose; neutralizing antibody (NAb) boosted by the second dose, with 100% of individuals on 21 days after the second dose (Logunov et al., 2020) T cell responses: CD4^{+} and CD8^{+} T cell increased from day 14 after the first dose; 90% of individuals had S-specific IFNγ responses 7 days after the second dose	73.1% after 1 dose, 91.6% after 2 dose (Logunov et al., 2021)	- Infection: 78.6% (60–79 age group) - Hospitalization: 87.6% (60–79 age group)- Mortality: 84.8% (60–79 age group) (González et al., 2021)	The frozen Gam-COVID-Vac is refrigerated at -18°C while the lyophilized Gam-COVID-Vac-Lyo could be kept at 2–8°C, approved shelf life is 6 months

Recombinant protein vaccine				Vaccine
Antibody response: RBD-specific IgG Abs rise substantially as measured by GMTs after each dose at three milestones: at day 30 after first dose, day 30 after second dose, and after 14 days after the third dose. (Yang et al., 2021)	N.A	N.A	2-8°C (refrigerator) for 6 months (Heath et al., 2021; Keech et al., 2020; Richmond et al., 2021; Yang et al., 2021)	BBIBP-CorV (Sinopharm) (2 doses, 21 days apart) (World Health Organization, 2021a)
T-cell responses: After immunization, the amount of both Th1 (IFN γ and IL-2) and Th2 (IL-4 and IL-5) cytokine				
Antibody response: S-protein-specific Ab is detectable 21 days after first dose, with a sharp surge after the second dose; some NABs detected after the first dose, 7 days after second dose experience a remarkable growth of NABs. (Keech et al., 2020)	89.7% after 2 doses (X. Zhao et al., 2021)	N.A		CoronaVac (Sinovac) (2 doses, 2-4 weeks apart) (World Health Organization, 2021a)
T-cell responses: The production of IFN- γ , IL-2, and TNF- α on S protein stimulation response to the trigger of antigen-specific polyfunctional CD4 ⁺ T-cell by effect of vaccine with Matrix-M™-adjuvant. Th1 phenotype experience a strong				
mRNA vaccine				
Antibody response: S binding antibody present after first dose and keep increasing after second dose. NAB was only found significantly after 2 doses. (Walsh et al., 2020)	95% after 2 doses in person 16 years or older; 52% after first dose as an early protection; 91% after 2 doses up to 6 months (Pfizer, 2021; 2021; Haas et al., 2021; 2021)	- Infection: 92-95.3% ($\geq$ 16 years old) - Symptomatic: 94-97% ($\geq$ 16 years old) - Hospitalization: 87-97.2% ($\geq$ 16 years old) - Death: 72-96.7% ($\geq$ 16 years old) (Dagan et al., 2021; Haas et al., 2021; 2021)	- Store vaccine in an ultra, cold temperature at between -90°C and -60°C (-130°F and -76°F). - Shelf-life up to 30 days after	Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca) (2 doses, 28 days apart) (Voysey, Costa Clemens, et al., 2021)
T-cell responses: Antigen-specific IFN γ + CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells increase after second dose. (Pardi, Hogan, Porter, & Weissman, 2018)				
Antibody response: S binding Ab present after 15 days with high geometry mean titers (GMTs) after first dose and markedly increase after second dose; minimal NAB present after first dose in less than half of participants and present in all participants after second dose and peaked after 14 days. (Jackson et al., 2020)	95% after 2 doses in person 16 years or older; 52% after first dose as an early protection; 91% after 2 doses up to 6 months (Baden et al., 2021)	- Symptomatic: 90% after 2 doses ($\geq$ 16 years old) - Death: 100% after 2 doses. (MG et al., 2021; Paris et al., 2021)	- Store vaccine at -20°C (-4°F) for up to six months. - Shelf-life up to 30 days after thawing and keeping in 2-8°C temperature (CDC & Ncid, 2021)	Sputnik V (Gamaleya Research Institute) (2 doses, 21 days apart) (Vaccine, 2021)
T-cell responses: CD4 ⁺ T cell response elicited with high secreting of Th1 cytokines (TNF α > IL-2 > IFN γ) and with minimal type 2 helper T-cell (Th2) cytokine expression (IL-4 and IL-13). Level of CD4 ⁺ T-cell response after second				

ZF2001 (Anhui Zhifei Longcom) (3 doses, 30 days apart) (Yang et al., 2021)	Containing a stable dimer form of a receptor-binding-domain protein manufactured in Chinese hamster ovary (CHO) cells formulated with aluminum hydroxide	Containing full-length S protein with a double mutation at furin cleavage site, and at two points K986 and V987. This S-protein will attach in nanoparticle formulated with the saponin-polysorbate 80 (PS80 core), formulated with the saponin-based Matrix-M™ adjuvant.
NVX-CoV2373 (Novavax) (2 doses, 21 days apart) (Heath et al., 2021)		
Cominaty - BTN162b2 mRNA (BioNTech/Pfizer) (2 doses, 21 days apart) (Polack et al., 2020)	mRNA-lipid nanoparticle (mRNA-LNP) encoding the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein (S), stabilized in prefusion conformation by 2 proline consecutive position mutations. (Wrapp et al., 2020)	
mRNA-1273 (Moderna) (2 doses, 28 days apart) (Baden et al., 2021)	mRNA-lipid nanoparticle (mRNA-LNP) encoding the S-2P antigen of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2) (Jackson et al., 2020), stabilized in prefusion conformation by 2 proline mutations in 2 consecutive positions. (Wrapp et al., 2020)	

2.3. Discussion

In this review, we would like to address and discuss three main components of vaccines: antigen, adjuvant, and carrier (method of delivery), among old and new vaccine technologies that raise concerns and interest in vaccine development. In addition, the method of scaling up the antigen based on the cell-based or free-cell system used in production will also be discussed.

The most classic method among the COVID-19 vaccine technologies approved in China and several countries are the inactivated or killed viral vaccines. The antigen in this method is the whole virus itself which means they contain many structural proteins (S, M, E, and N) to react with the immune system while their genetic materials are destroyed. Hence, using this method, vaccines could elicit a broader range of antibodies than vaccinations based on a single protein or protein fragments (Forni et al., 2021; Sadarangani, Marchant, & Kollmann, 2021). Inactivated vaccines usually show weak or no T-cell response because of the host cell's negligible uptake of this killed or inactivated virus. Although recent data of vaccines using this old method, such as BBIBP-CorV (Sinopharm), CoronaVac (Sinovac), and BBV152 (Covaxin), shows some evidence on the T CD4⁺ response in the cell-mediated immune pathway (Table 1), they still need more time for peer-reviewing and further investigation. One more problem is that the inactivation process in vaccine manufacturing might damage the antigens and structurally deform the immunogenic epitopes, leading to suboptimal immunogenicity (Kyriakidis et al., 2021; Li et al., 2020). The disadvantage of the inactivation method and the whole virus particle formulation has led to the use of a viral sub-part that delivers only immunogenic components. Recombinant sub-protein vaccines use Spike (S) protein or RBD as an antigen that binds to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and helps to fuse the virus into the cell membrane. This method could not elicit a wide range of humoral immune responses compared to the inactivated method but rather target and train our immune system to recognize only the "tag" of the pathogen. As a result, it helps in the augmentation of the high-quality and functional relevant antibodies, which prevents the potential risk of ADE (antibody-dependent enhancement) (An et al., 2021). DNA- and RNA-based vaccines are also designed with their antigens in the S-protein-encoding or RBD-encoding region. Through clinical trials, they showed their strong ability in triggering cellular and humoral immune responses, making them ideal in preventing COVID-19.

Regarding DNA-based or virus-based formulation, over time, there were heated debates around whether there exists the risk of integration in the host genome and potential mutagenesis or not. Unlike the DNA vaccine, the newest technology mRNA-based vaccine for COVID-19 is considered to be safer because the IVT mRNA stays in the cytoplasm without getting in the nucleus. The appearance of this new platform and its advantages in antigen formulation have drawn much attention in the research. Some experts even evaluated mRNA technology in vaccination as a promising alternative to conventional vaccines for its safety and high capacity in production thanks to the simple and efficient formulation (Pardi et al., 2018). IVT mRNA in the cytoplasm can act like hnRNA and undergo the translational process to produce protein and then abundantly present on the cell surface. This mechanism suggests a better T cell-mediated immune response in these vaccines than the conventional platforms.

One of the debatable components in a vaccine formulation is the adjuvant, an ingredient in some conventional vaccines that help induce a more robust immune response. The most classic adjuvant in inactivated or recombinant vaccine platforms for COVID-19 is aluminum hydroxide. This adjuvant is safe for vaccines and has positive long-term effects in humans although it still carries possible risk in immunological serve disorders, such as brain inflammation or autoimmunity (Tomljenovic & A. Shaw, 2011). Other local and systemic adverse events of this adjuvant are also reported in other research (Petrovsky, 2015). There are stronger agents than aluminum hydroxide currently used in COVID-19 recombinant vaccine platforms, such as saponin-based Matrix-M adjuvants used in NVX-CoV2373 and AS03 CpG1018+Alum adjuvants formulated in SCB-2019. Problems of these adjuvants are their safety concerns which we already mentioned earlier. The risks and troubles with adjuvant-based formulation have been solved in the free-adjuvant platforms: viral vector vaccines (DNA as antigen) and mRNA vaccines. These platforms have proved their high immunogenicity without any adjuvant added. We suggested that the new formulation without adjuvants will be the future in vaccine developments because of the clear advantages of efficient immune response and safety when administered to humans—the fewer health risks, the better when it comes to vaccine formulation.

Last but not least, carriers are also essential components in the COVID-19 vaccine platforms that only contain Spike or RBD proteins as antigens. The most common carriers among COVID-19 vaccines are viral vector and lipid nanoparticles. In the viral vector vaccine platform, the virus-based vector protects the inside DNA molecule and is valuable in supporting the immunization of DNA-encoding viral particles. However, because of using another virus to design vaccines for the targeted virus, one problem people have to face is the potential pre-existing immunity against viral serotypes in the human population, which eventually reduces the vaccine efficiency (Fausther-Bovendo & Kobinger, 2014). Nevertheless, if this method is carried out in the long term, it might lead to concerns about a lack of vectors in the future whenever new severe diseases appear. At this point, researchers should consider an alternative way by using a less troublesome carrier. In the recent decade, thanks to the advancement in nanoscience many carriers have been developed with various components. The available two mRNA vaccines, BNT162b2 vaccine (Comirnaty-Pfizer/BioNTech) and mRNA-1273 (Moderna), successfully utilize the lipid nanoparticles (LNPs) as the delivery method. LNPs are very convenient because they can be formulated and adjusted for organ

selectivity and internalization pathways such as caveolae-mediated, clathrin-mediated endocytosis, and macropinocytosis (Hou, Zaks, Langer, & Dong, 2021) to enhance the host cell uptake and to protect the mRNA components. Once those LNPs get inside the cell, the endosomal escape of mRNA will start due to the ionized lipids in the LNPs structure. These advantages suggest mRNA vaccines could pave the way for the future of vaccines. The other factor that makes the new technology of mRNA vaccines more advanced than the other conventional methods is the production potency since it is completely cell-free and easy to scale up *in vitro*. Cell-based amplification systems make it more complicated when producing compared to the mRNA platform since the antigen amplified by these methods needs to be purified and processed further in many complicated steps. Furthermore, the mRNA can be synthesized by the cell-free process as compared to others.

3. Conclusion

The outbreak of the COVID-19 pandemic has led to a fierce vaccine race, yet it provides a “booster dose” for vaccine development. Many vaccine technologies from traditional to modern have been researched and developed for COVID-19 vaccines. However, we cannot conclude which vaccine technology is the best since each of them exhibited both pros and cons, and various factors also need to be considered. Different countries have discrepancies in geographic, economic, health conditions as well as the severity of the disease. Hence, only after carefully considering all the conditions, suitable vaccine platforms are then chosen. Many conventional technologies are suitable to utilize widely due to their availability in scientific literature, practice for a long time, and affordable prices. However, though mRNA vaccine requires more harsh storage conditions than other vaccines, it is the most striking technology thanks to the superior formula with high efficiency and safety compared to conventional technologies. The success of the mRNA technology has suggested the ability to replace the old ones in making vaccines for existing and any upcoming pandemics. Moreover, mRNA has the great potential to open a new path for vaccine development in the future while older methods have proved its failure on certain vaccine development, such as HIV (Satyanarayana, 2021). Furthermore, mRNA-based platforms combined with nanoscience are also promising approaches in personalized medicine, cancer treatment and vaccine development.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research is funded by International University, VNU-HCM under grant number T2020-01-BT.

References

- An, Y., Li, S., Jin, X., Han, J.-B., Xu, K., Xu, S., ... Gao, G. F. (2021). A tandem-repeat dimeric RBD protein-based COVID-19 vaccine ZF2001 protects mice and nonhuman primates. *BioRxiv*, 434–928. <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.434928>
- AstraZeneca. (2021). *COVID-19 AstraZeneca/COVISHIELD Vaccine*.
- Awadasseid, A., Wu, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2020). Current advances in the development of sars-cov-2 vaccines. *International Journal of Biological Sciences*, Vol. 17, pp. 8–19. <https://doi.org/10.7150/ijbs.52569>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
- Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., Stowe, J., Robertson, C., Tessier, E., ... Ramsay, M. (2021). Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *MedRxiv*, 2021.03.01.21252652.

- <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>
- Bharat Biotech, I. (2021). *Bharat Biotech and ICMR Announce Interim Results from Phase 3 trials of COVAXIN®; Demonstrates overall Interim Clinical Efficacy of 78% and 100% efficacy against Severe COVID-19 disease*. Retrieved from www.bharatbiotech.com.
- Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2020). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pp. 1–10. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
- Bueno, S. M., Abarca, K., González, P. A., Gálvez, N. M., Soto, J. A., Duarte, L. F., ... Kalgis, A. M. (2021). Interim report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in healthy Chilean adults in a phase 3 clinical trial. *MedRxiv*, 2021.03.31.21254494. Retrieved from <https://doi.org/10.1101/2021.03.31.21254494>
- Cannarozzi, G., Schraudolph, N. N., Faty, M., von Rohr, P., Friberg, M. T., Roth, A. C., ... Barral, Y. (2010). A role for codon order in translation dynamics. *Cell*, 141(2), 355–367. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.036>
- CDC, & Ncird. (2021a). *Moderna COVID-19 Vaccine: Storage and Handling Summary-August 24, 2021*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/vaccines/imz->
- CDC, & Ncird. (2021b). Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Storage and Handling Summary. *Cdc.Gov*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/index.html>
- Corbett, K. S., Edwards, D. K., Leist, S. R., Abiona, O. M., Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, R. A., ... Graham, B. S. (2020). SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*, 586(7830), 567–571. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>
- Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., ... Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1412–1423. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2101765>
- Dai, L., & Gao, G. F. (2021). Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 73–82. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>
- Delrue, I., Verzele, D., Madder, A., & Nauwynck, H. J. (2012). Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: Merits, risks and challenges. *Expert Review of Vaccines*, 11(6), 695–719. <https://doi.org/10.1586/erv.12.38>
- Ewer, K. J., Barrett, J. R., Belij-Rammerstorfer, S., Sharpe, H., Makinson, R., Morter, R., ... Stafford, E. (2021). T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nature Medicine*, 27(2), 270–278. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>
- Fausther-Bovendo, H., & Kobinger, G. P. (2014, October). Pre-existing immunity against Ad vectors: Humoral, cellular, and innate response, what's important? *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, Vol. 10, pp. 2875–2884. <https://doi.org/10.4161/hv.29594>
- FDA. (2021). Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine | FDA.
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., ... Yau, Y. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10249), 467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Forni, G., Mantovani, A., Forni, G., Mantovani, A., Moretta, L., Rappuoli, R., ... Vineis, P. (2021). COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death and Differentiation*, 28(2), 626–639. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9>
- Gallie, D. R. (1991). The cap and poly(A) tail function synergistically to regulate mRNA translational efficiency. *Genes and Development*, 5(11), 2108–2116. <https://doi.org/10.1101/gad.5.11.2108>
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., ... Qin, C. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 369(6499), 77–81. <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
- González, S., Olszevicki, S., Salazar, M., Calabria, A., Regairaz, L., Marín, L., ... Marsico, F. (2021). Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60–79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*, 40, 101126. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101126>
- Gram, M. A., Emborg, H.-D., Moustsen-Helms, I. R., Nielsen, J., Sølashrensen, A. K. B., Valentiner-Branth, P., ... Nielsen, K. F. (2021). Vaccine effectiveness when combining the ChAdOx1 vaccine as the first dose with an mRNA COVID-19 vaccine as the second dose. *MedRxiv*, 2021.07.26.21261130. <https://doi.org/10.1101/2021.07.26.21261130>
- Granados-Riveron, J. T., & Aquino-Jarquín, G. (2021). Engineering of the current nucleoside-modified mRNA-LNP vaccines against SARS-CoV-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 142, 111953. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111953>
- Guo, C. (2021). Oxford–AstraZeneca COVID-19 Vaccine (AZD1222), an Approved, Non-Replicating Chimpanzee Adenovirus-Vectored Vaccine for the COVID-19 Pandemic. *Journal of Applied Medical Sciences*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.47260/jams/1011>
- Gupta, D., Parthasarathy, H., Sah, V., Tandel, D., Reddy, S., & Harshan, K. H. (2021). Inactivation of SARS-CoV-2 by β -propiolactone Causes Aggregation of Viral 1 Particles and Loss of Antigenic Potential. *BioRxiv*, 2021.04.22.441045. Retrieved from <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.441045>

- Gupta, M. K., Vemula, S., Donde, R., Gouda, G., Behera, L., & Vadde, R. (2021). In-silico approaches to detect inhibitors of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(7), 2617–2627. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1751300>
- Gushchin, V. A., Dolzhikova, I. V., Shchetinin, A. M., Odintsova, A. S., Siniavin, A. E., Nikiforova, M. A., ... Gintsburg, A. L. (2021). Neutralizing activity of sera from sputnik v-vaccinated people against variants of concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow endemic SARS-CoV-2 variants. *Vaccines*, 9(7), 779. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070779>
- Gustafsson, C., Govindarajan, S., & Minshall, J. (2004). Codon bias and heterologous protein expression. *Trends in Biotechnology*, 22(7), 346–353. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2004.04.006>
- Haas, E. J., Angulo, F. J., McLaughlin, J. M., Anis, E., Singer, S. R., Khan, F., ... Alroy-Preis, S. (2021). Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*, 397(10287), 1819–1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
- Haas E, Angulo F, McLaughlin J, Anis E, Singer S, Khan F, ... Alroy-Preis S. (2021). Nationwide Vaccination Campaign with BNT162b2 in Israel Demonstrates High Vaccine Effectiveness and Marked Declines in Incidence of SARS-CoV-2 Infections and COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths. Retrieved September 23, 2021, from SSRN Electronic Journal website: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3811387
- Heath, P. T., Galiza, E. P., Baxter, D. N., Boffito, M., Browne, D., Burns, F., ... Toback, S. (2021). Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107659>
- Heymann, A. D., Zacay, G., Shasha, D., Bareket, R., Kadim, I., Sikron, F. H., ... Mossinson, D. (2021). BNT162b2 Vaccine Effectiveness in Preventing Asymptomatic Infection with SARS-CoV-2 Virus: A Nationwide Historical Cohort Study. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3796868>
- Hou, X., Zaks, T., Langer, R., & Dong, Y. (2021). Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature Reviews Materials*. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0>
- Hwang, S. S., Lim, J., Yu, Z., Kong, P., Sefik, E., Xu, H., ... Flavell, R. A. (2020). mRNA destabilization by BTG1 and BTG2 maintains T cell quiescence. *Science*, 367(6483), 1255–1260. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Irfan, U. (2021). Novavax vaccine: What it means for variants and the global fight against Covid-19 - Vox. Retrieved September 22, 2021, from Vox website: <https://www.vox.com/22533090/novavax-vaccine-trial-covid-19-coronavirus-variants>
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., ... Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 383(20), 1920–1931. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>
- Jara, A., Undurraga, E. A., González, C., Paredes, F., Fontecilla, T., Jara, G., ... Araos, R. (2021). Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *New England Journal of Medicine*, 385(10), 875–884. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107715>
- Jeewandara, C., Aberathna, I. S., Pushpakumara, P. D., Kamaladasa, A., Guruge, D., Jayathilaka, D., ... Malavige, G. N. (2021). Antibody and T cell responses to Sinopharm/BBIBP-CorV in naïve and previously infected individuals in Sri Lanka. *MedRxiv*, 2021.07.15.21260621. Retrieved from <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.15.21260621v1>
- Jones, I., & Roy, P. (2021). Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. In *The Lancet* (Vol. 397). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)
- Keech, C., Albert, G., Cho, I., Robertson, A., Reed, P., Neal, S., ... Glenn, G. M. (2020). Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(24), 2320–2332. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026920>
- Kirchdoerfer, R. N., Cottrell, C. A., Wang, N., Pallesen, J., Yassine, H. M., Turner, H. L., ... Ward, A. B. (2016). Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature*, 531(7592), 118–121. <https://doi.org/10.1038/nature17200>
- Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *Npj Vaccines*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w>
- Li, Y., Der, Chi, W. Y., Su, J. H., Ferrall, L., Hung, C. F., & Wu, T. C. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>
- Liang, J. G., Su, D., Song, T. Z., Zeng, Y., Huang, W., Wu, J., ... Liang, P. (2021). S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21634-1>
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. V., Dzharullaeva, A. S., ... Gintsburg, A. L. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*,

- 397(10275), 671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Zubkova, O. V., Tukhvatullin, A. I., Shcheblyakov, D. V., Dzharullaeva, A. S., ... Gintsburg, A. L. (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*, 396(10255), 887–897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
- Lundstrom, K. (2021). Viral vectors for COVID-19 vaccine development. *Viruses*, 13(2), 317. <https://doi.org/10.3390/v13020317>
- Maroof, S., Bakht, N., Saleem, S., Nisar, S., Rashid, Z., Mansoor, E., & Iftikhar, A. (2021). COVID-19 vaccine breakthrough infections among health care workers in military institutes of Pakistan – Till 30th June 2021. *PAFMJ*.
- Mendonça, S. A., Lorincz, R., Boucher, P., & Curiel, D. T. (2021). Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. *Npj Vaccines*, 6(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00356-x>
- MG, T., JL, B., AL, N., HL, T., SK, Y., Meece, J., ... Gaglani, M. (2021). Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(13), 495–500. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7013e3.htm>
- Monroy, G., Spencer, E., & Hurwitz, J. (1978). Purification of mRNA guanylyltransferase from vaccinia virions. *Journal of Biological Chemistry*, 253(12), 4481–4489. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)34745-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)34745-2)
- Normark, J., Vikström, L., Gwon, Y.-D., Persson, I.-L., Edin, A., Björnell, T., ... Forsell, M. (2021). Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmc2110716>
- Oduyayo, A., Juni, P., Stall, N., & Bobos, P. (2021). Risk of Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) following the AstraZeneca/COVISHIELD Adenovirus Vector COVID-19 Vaccines TIBDN surveillance for invasive and respiratory pneumococcal disease View project Angiography versus Hemodynamic Assessment. *Science Table*. <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.28.1.0>
- Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Gómez- Barreno, L., Rubio-Neira, Mario Guaman, Linda P. Kyriakidis, N. C., Muslin, C., Jaramillo, Ana María Gómez Barba-Ostria, Carlos Cevallos-Robalino, Doménica Sanches-SanMiguel, H., ... López-Cortés, A. (2020). Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 98(1), 115094. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>
- Oxford, U. of. (2021). Oxford University extends COVID-19 vaccine study to children (News). Retrieved September 20, 2021, from <https://www.ox.ac.uk/news/2021-02-12-oxford-university-extends-covid-19-vaccine-study-children>
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines-a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261–279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- Paris, C., Perrin, S., Hamonic, S., Bourget, B., Roué, C., Brassard, O., ... Tattevin, P. (2021). Effectiveness of mRNA-BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1 nCoV-19 vaccines against COVID-19 in healthcare workers: an observational study using surveillance data. *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.043>
- Park, J. W., Lagniton, P. N. P., Liu, Y., & Xu, R.-H. (2021). mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *International Journal of Biological Sciences*, 17(6), 1446–1460. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59233>
- Perrin, P., & Morgeaux, S. (1995). Inactivation of DNA by β -propiolactone. *Biologicals*, 23(3), 207–211. <https://doi.org/10.1006/biol.1995.0034>
- Petrovsky, N. (2015). Comparative Safety of Vaccine Adjuvants: A Summary of Current Evidence and Future Needs. *Drug Safety*, 38(11), 1059–1074. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0350-4>
- Petrovsky, N., & Aguilar, J. C. (2004). Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunology and Cell Biology*, 82(5), 488–496. <https://doi.org/10.1111/J.0818-9641.2004.01272.X>
- Pfizer. (2021). Pfizer and Biontech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to six months following second dose in updated topline analysis of landmark COVID-19 vaccine study. Retrieved September 23, 2021, from April 01, 2021 website: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>
- Pollet, J., Chen, W. H., & Strych, U. (2021, March 1). Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 170, pp. 71–82. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.001>
- Reimer, J. M., Karlsson, K. H., Lövgren-Bengtsson, K., Magnusson, S. E., Fuentes, A., & Stertman, L. (2012). Matrix-M™ adjuvant induces local recruitment, activation and maturation of central immune cells in absence of antigen. *PLoS ONE*, 7(7), e41451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041451>
- Richmond, P., Hatchuel, L., Dong, M., Ma, B., Hu, B., Smolenov, I., ... Clemens, R. (2021). Safety and

- immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 397(10275), 682–694. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00241-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00241-5)
- Rodgers, N. D., Wang, Z., & Kiledjian, M. (2002). Regulated α -globin mRNA decay is a cytoplasmic event proceeding through 3'-to-5' exosome-dependent decapping. *RNA*, 8(12), 1526–1537. <https://doi.org/10.1017/S1355838202029035>
- Ross, J., & Sullivan, T. D. (1985). Half-lives of beta and gamma globin messenger RNAs and of protein synthetic capacity in cultured human reticulocytes. *Blood*, 66(5), 1149–1154. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V66.5.1149.1149>
- Sadarangani, M., Marchant, A., & Kollmann, T. R. (2021). Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature Reviews Immunology*, 21(8), 475–484. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>
- Sahin, U., Karikó, K., & Türeci, Ö. (2014). mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 13, pp. 759–780. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd4278>
- Sanders, B., Koldijk, M., & Schuitemaker, H. (2015). Inactivated viral vaccines. In *Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control* (pp. 45–80). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45024-6_2
- Satyanarayana, M. (2021). Another HIV vaccine fails, highlighting longstanding challenges in the field. Retrieved September 24, 2021, from Chemical and Engineering News website: <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/vaccines/Another-HIV-vaccine-fails-highlighting/99/web/2021/09>
- Schultz, N. H., Sørvoll, I. H., Michelsen, A. E., Munthe, L. A., Lund-Johansen, F., Ahlen, M. T., ... Holme, P. A. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, 384(22), 2124–2130. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104882>
- Stepinski, J., Waddell, C., Stolarski, R., Darzynkiewicz, E., & Rhoads, R. E. (2001). Synthesis and properties of mRNAs containing the novel “anti-reverse” cap analogs 7-methyl(3'-O-methyl)GpppG and 7-methyl(3'-deoxy)GpppG. *RNA*, 7(10), 1486–1495.
- Svitkin, Y. V., Cheng, Y. M., Chakraborty, T., Presnyak, V., John, M., & Sonenberg, N. (2017). N1-methylpseudouridine in mRNA enhances translation through eIF2 α -dependent and independent mechanisms by increasing ribosome density. *Nucleic Acids Research*, 45(10), 6023–6036. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx135>
- Tian, J. H., Patel, N., Haupt, R., Zhou, H., Weston, S., Hammond, H., ... Smith, G. (2021). SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nature Communications*, 12(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20653-8>
- Tomljenovic, L., & A. Shaw, C. (2011). Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe? *Current Medicinal Chemistry*, 18(17), 2630–2637. <https://doi.org/10.2174/092986711795933740>
- Vaccine, S. V. (2021). *COVID-19 Vaccination Updated Sputnik V Vaccine Guidelines*.
- Van Gulck, E. R. A., Ponsaerts, P., Heyndrickx, L., Vereecken, K., Moerman, F., De Roo, A., ... Vanham, G. (2006). Efficient stimulation of HIV-1-specific T cells using dendritic cells electroporated with mRNA encoding autologous HIV-1 Gag and Env proteins. *Blood*, 107(5), 1818–1827. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0339>
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Voysey, M., Costa Clemens, S. A., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... Zuidewind, P. (2021). Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*, 397(10277), 881–891. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)
- Waite, D. C., Jacobson, E. W., Ennis, F. A., Edelman, R., White, B., Kammer, R., ... Kensil, C. R. (2001). Three double-blind, randomized trials evaluating the safety and tolerance of different formulations of the saponin adjuvant QS-21. *Vaccine*, 19(28–29), 3957–3967. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00142-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00142-6)
- Walsh, E. E., Frenck, R. W., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2439–2450. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027906>
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., ... Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713–721. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
- Wilson, M., & Wilson, P. J. K. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://doi.org/10.1007/978-3-030-56978-5_12
- World Health Organization. (2020). mRNA vaccines against COVID-19: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine BNT162b2 Prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 vaccines.
- World Health Organization. (2021a). *Background document on the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotech Group (CNBG), Sinopharm*.

- World Health Organization. (2021b). Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac. 2021, (May 24), 1–7. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341454/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1-eng.pdf>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.aax0902>
- Wu, K., Choi, A., Koch, M., Ma, L., Hill, A., Nunna, N., ... Edwards, D. K. (2021). Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. *MedRxiv*, 2021.05.05.21256716. <https://doi.org/10.1101/2021.05.05.21256716>
- Wu, K., Werner, A. P., Moliva, J. I., Koch, M., Choi, A., Stewart-Jones, G. B. E., ... Edwards, D. K. (2021). mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2021.01.25.427948. <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F., ... Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), 39–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
- Yang, S., Li, Y., Dai, L., Wang, J., He, P., Li, C., ... Gao, G. F. (2021). Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(8), 1107–1119. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4)
- Zeng, C., Zhang, C., Walker, P. G., & Dong, Y. (2020). *Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/82_2020_217
- Zhao, J., Zhao, S., Ou, J., Zhang, J., Lan, W., Guan, W., ... Zhang, Q. (2020). COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Frontiers in Immunology*, 11, 3435. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602256>
- Zhao, X., Zheng, A., Li, D., Zhang, R., Sun, H., Wang, Q., ... Dai, L. (2021). Neutralisation of ZF2001-elicited antisera to SARS-CoV-2 variants. *The Lancet Microbe*. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00217-2](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00217-2)
- Zimmer, B. C., Corum, J., & June, S. W. U. (2021). Covid-19 Vaccine Tracker: Latest Updates - The New York Times. Retrieved September 20, 2021, from The New York Times website: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

SARS-CoV-2: Nguồn gốc, đặc điểm và biện pháp kiểm soát dịch bệnh

SARS-CoV-2: Origin, properties and control methods

Nguyễn Tấn Hào^{1*}, Đàm Thanh Xuân¹, Nguyễn Khắc Tiệp¹

¹ Trường đại học dược Hà Nội

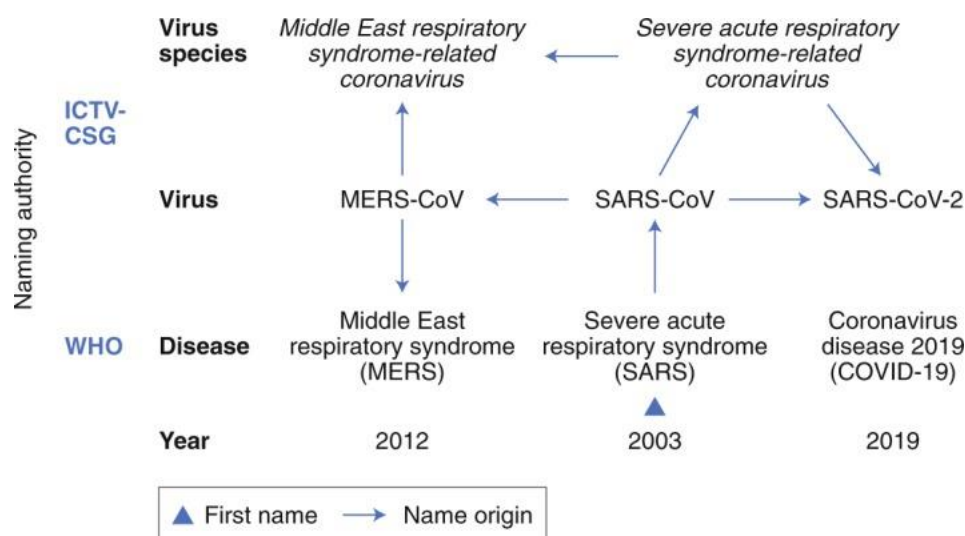
*Tác giả liên hệ: nguyentanhao1995@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI: Ngày nhận: Ngày nhận lại: Duyệt đăng: <i>Từ khóa:</i> SARS-CoV-2, COVID-19, nguồn gốc, đặc điểm, biện pháp kiểm soát	Vào cuối năm 2019, SARS-CoV-2, một virus betacorona mới đã bùng phát tại Vũ Hán (Trung Quốc), nhanh chóng lan rộng ra toàn thế giới và gây ra đại dịch với tên gọi COVID-19. SARS-CoV-2 có nhiều điểm tương đồng về đặc tính và bộ gen liên quan đến SARS-CoV và MERS-CoV, mà trước đó cũng đã gây nên những hiểm họa y tế toàn cầu. Nguồn gốc của SARS-CoV-2 vẫn đang còn tranh cãi do sự hạn chế tiếp cận các bằng chứng xác thực. Nhiều nỗ lực đã được thực hiện trong việc tìm hiểu cơ chế lây nhiễm nhằm phát triển liệu pháp điều trị và vaccin. Dựa trên những công bố gần đây, bài tham luận này tập trung về cấu trúc của SARS-CoV-2, đặc tính, nguy cơ các biến thể của virus, sự lây nhiễm cũng như các biện pháp đã được áp dụng để kiểm soát dịch bệnh.
Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, origin, properties, control methods	ABSTRACT At the end of 2019, a novel betacoronavirus designated as SARS-CoV-2 emerged in Wuhan, China, and has caused a pandemic outbreak, named ‘coronavirus disease 2019’ (COVID-19). SARS-CoV-2, which acquires many similar genomic characteristics associated with SARS-CoV and MERS-CoV, has posed an unprecedented threat to the global economy and healthcare systems. Huge efforts have been made to understand the mechanism of virus infection to develop antiviral drugs and vaccines. On the basis of recently published findings, this review covers the current knowledge of SARS-CoV-2 including the genome structure, the risks associated with the emergence of variants, mode of transmission, and current national public health measures to control the pandemic.

1. Bối cảnh đại dịch COVID-19

Vào cuối tháng 12 năm 2019, một số cơ sở y tế địa phương báo cáo các nhóm bệnh nhân bị viêm phổi không rõ nguyên nhân có liên quan đến dịch tễ học tại một chợ đầu mối thủy sản và thủy cầm ở Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc (Wuhan Municipal Health, 2019). Trong số 27 bệnh nhân nhập viện đầu tiên được ghi nhận, hầu hết các

trường hợp đều có liên quan đến dịch tễ học với chợ bán buôn hải sản Huanan, một khu chợ ẩm ướt nằm ở trung tâm thành phố Vũ Hán, nơi không chỉ bán hải sản mà còn cả động vật sống, bao gồm cả gia cầm và động vật hoang dã (Deng & Peng, 2020). Vào ngày 31 tháng 12 năm 2019, Trung tâm Dịch bệnh Trung Quốc Kiểm soát và Phòng ngừa (CDC Trung Quốc) đã cử một đội phản ứng nhanh đi cùng với các cơ quan y tế tỉnh Hồ Bắc và thành phố Vũ Hán và tiến hành một cuộc điều tra dịch tễ học và căn nguyên (Zhu et al., 2020). Trong vòng 1 tháng, nó đã lây lan ở 34 tỉnh thành của Trung Quốc. Số trường hợp được xác nhận tăng đột biến, với hàng nghìn trường hợp mới được chẩn đoán hàng ngày trong suốt cuối tháng (China, 2020). Vào ngày 30 tháng 1, WHO đã tuyên bố đợt bùng phát virus corona mới là tình trạng khẩn cấp về sức khỏe cộng đồng được quốc tế quan tâm (Eurosurveillance Editorial, 2020), Ủy ban quốc tế về phân loại virus (ICTV) đã đặt tên cho loại virus corona mới là “SARS-CoV-2” và WHO đặt tên cho căn bệnh này là “COVID-19” vào ngày 11 tháng 2 (Viruses, 2020). Vào ngày 9 tháng 1 năm 2020, kết quả xác định nguyên nhân này đã được công bố công khai. Trình tự bộ gen đầu tiên của virus corona mới được công bố vào ngày 10 tháng 1 và các trình tự bộ gen gần như hoàn chỉnh hơn được xác định bởi các viện nghiên cứu khác nhau, sau đó đã được công bố thông qua cơ sở dữ liệu GISAID vào ngày 12 tháng 1 (Gralinski & Menachery, 2020).



Hình 1: Việc đặt tên các virus Corona gây đại dịch ở người theo ICTV và WHO

Nguồn: (Viruses, 2020)

Thành phố Vũ Hán đã bị đóng cửa vào ngày 23 tháng 1 và mọi hoạt động đi lại và giao thông kết nối thành phố đã bị chặn. Trong vài tuần sau đó, tất cả các hoạt động ngoài trời và tụ tập đều bị hạn chế, và các cơ sở công cộng bị đóng cửa ở hầu hết các thành thị cũng như vùng nông thôn. Nhờ các biện pháp này, số ca mắc mới hàng ngày ở Trung Quốc bắt đầu giảm dần. Tuy nhiên, bất chấp xu hướng giảm ở Trung Quốc, sự lây lan trên quốc tế của COVID-19 đã tăng tốc từ cuối tháng hai. Các cụm ca nhiễm lớn đã được báo cáo từ một số quốc gia ngày càng tăng (Fisher & Heymann, 2020). Vào ngày 11 tháng 3 năm 2020, WHO đã chính thức xác định sự bùng phát COVID-19 toàn cầu là một đại dịch (WHO, 2020). Theo bảng điều khiển COVID-19 của Trung tâm Khoa học và Kỹ thuật Hệ thống tại Đại học Johns Hopkins, tính đến ngày 9 tháng 8 năm 2021 thì hơn 216 quốc gia và vùng lãnh thổ từ tất cả sáu châu lục đã báo cáo hơn 202 triệu ca

niễm COVID-19 và hơn 4,2 triệu bệnh nhân đã chết (Dong, Du, & Gardner, 2020). Tính đến thời điểm tháng 9 năm 2021, Hoa Kỳ là quốc gia có số ca nhiễm cao nhất thế giới với hơn 42 triệu ca.

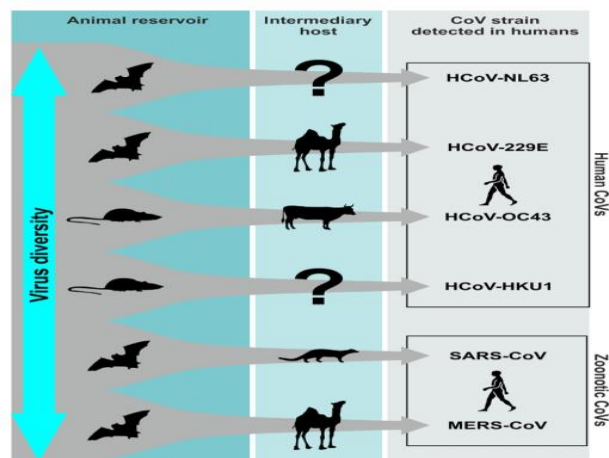
2. Nguồn gốc và đặc điểm của virus SARS-CoV-2

2.1. Danh pháp và nguồn gốc virus SARS-COV-2

Virus corona (CoV) là thuộc bộ *Nidovirales*, họ *Coronaviridae*, phân họ *Coronavirinae*, có cấu tạo là hạt virus chứa sợi RNA dương có lớp vỏ bọc (envelope) bên ngoài. Virus Corona có thể nói là virus có cấu trúc di truyền là RNA lớn nhất trong các chủng loại virus RNA, từ 27 đến 30 kb (Almazán et al., 2014). Bộ gen của các virus corona gồm chín khung đọc mở (ORF). Mặc dù tất cả các CoV đều mang các gen phụ đặc trưng cho ở các ORF của chúng, thứ tự của một số gen thiết yếu như sau: gen sao chép / enzym phiên mã (gen 1), gen mã hóa gai (Spike) (gen 2 trong SARS-CoV), gen mã hóa vỏ (envelope) (gen 4), gen màng (gen 5) và gen nucleocapsid (gen 9) - đều được bảo tồn đáng kể. Lớp vỏ lipid kép chứa ba protein, vỏ (E) và màng (M), cộng thêm protein gai (S) phối hợp việc lắp ráp và giải phóng virion. Vì sự có mặt của hàng loạt bản sao của glycoprotein S trên bề mặt của virion CoV tạo nên cấu trúc đặc trưng của virus như hình chiếc vương miện. Các gai protein S cũng đóng vai trò là trung gian chính của quá trình gắn và xâm nhập tế bào chủ, sử dụng các thụ thể của tế bào đặc hiệu của virus và vật chủ (Graham Rachel & Baric Ralph, 2010). Ngoài ra, protein S cần được phân cắt bởi các protease vật chủ trước khi thực hiện phản ứng hòa màng, khiến cho các protease này trở thành yếu tố quyết định thứ hai đối với nhiễm trùng (G. Lu, Wang, & Gao, 2015).

Phân họ *Coronavirinae* gồm 4 nhóm chính alpha-, beta-, gamma- và deltacoronavirus. Virus Corona thường truyền nhiễm trên các loài chim, chủ yếu bởi gamma- và deltacoronavirus) và một số động vật có vú, chủ yếu bởi alpha- và betacoronavirus. Trong hơn tám mươi năm trước khi đại dịch COVID-19 xảy ra thì đã có hơn sáu loài virus Corona gây bệnh trên người được phát hiện: HCoV-OC43 và -229E những năm 1960; HCoV-NL63 và -HKU1 được xác định vào 2004 và 2005. Bốn virus Corona trên gọi là Corona gây vùng dịch (endemic human CoV) còn hai chủng còn lại là virus Corona gây đại dịch (epidemic CoV) gồm virus Corona gây hội chứng viêm hô hấp cấp (severe acute respiratory syndrome) SARS-CoV và virus Corona gây hội chứng hô hấp Trung Đông MERS (Middle East respiratory syndrome). Hai virus trên đều thuộc nhóm *Betacoronavirus* và là nguyên nhân bùng nổ dịch bệnh với tỷ lệ tử vong cao (Corman, Muth, Niemeyer, & Drosten, 2018).

SARS-CoV gây nên đợt bùng phát vào năm 2003, ảnh hưởng đến ít nhất 8000 người với tỷ lệ tử vong xấp xỉ 10% (Cheng Vincent, Lau Susanna, Woo Patrick, & Yuen Kwok, 2007). Ổ truyền nhiễm (reservoir) được cho là từ cây hương mà bị nhiễm khởi phát từ dơi mũi hai lá (rhinolophid bat) (Yang et al., 2015). Còn MERS-CoV đầu tiên được phát hiện ở Ả Rập Saudi với tỷ lệ tử vong cao vào năm 2012 (Zaki, van Boheemen, Bestebroer, Osterhaus, & Fouchier, 2012). Lạc đà một bướu là nguồn chứa bệnh tự nhiên. MERS-CoV đã gây nên hơn 2000 ca bệnh và tỷ lệ tử vong lên đến 35% (World Health, 2018). Với các kiến thức về nguồn gốc của MERS- và SARS-CoV ở dơi có thể giả định gần đúng rằng tất cả các virus Corona gây bệnh trên người có nguồn gốc từ virus trên động vật và có lẽ phần lớn có nguồn gốc từ dơi (Drexler, Corman, & Drosten, 2014) và SARS-CoV-2 cũng không là ngoại lệ.



Hình 2: Nguồn gốc 6 virus HCoV trên động vật, nguồn trung gian truyền bệnh

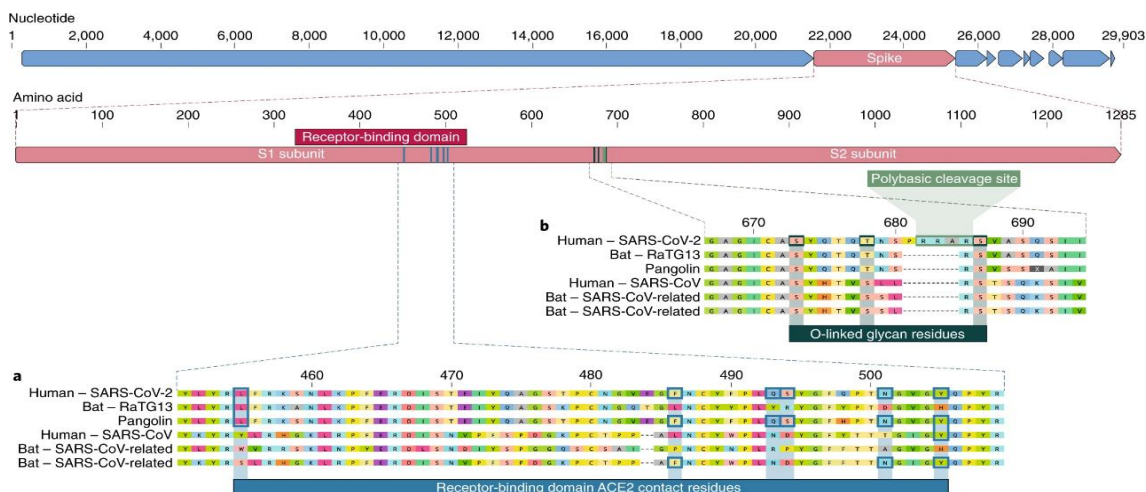
Nguồn: (Corman et al., 2018)

SARS-CoV-2 là virus Corona thứ bảy được biết tới thời điểm hiện tại gây bệnh trên người (Andersen, Rambaut, Lipkin, Holmes, & Garry, 2020). SARS-CoV-2 là một Betacoronavirus mới, có độ tương đồng trình tự bộ gen 79% với SARS-CoV và 50% với MERS-CoV (R. Lu et al., 2020). RBD của SARS-CoV-2 được tối ưu hóa để liên kết với ACE2 của người với một giải pháp hiệu quả khác với những giải pháp được dự đoán trước đây. Hơn nữa, nếu thao tác biến đổi di truyền được thực hiện, một trong số các hệ thống di truyền ngược (reverse-genetic systems) có sẵn cho Betacoronavirus có thể đã được sử dụng nhưng dữ liệu di truyền cho thấy bằng chứng không thể chối cãi rằng SARS-CoV-2 không có nguồn gốc từ bất kỳ virus nào đã được sử dụng trước đó (Almazán et al., 2014). Hai kịch bản có thể giải thích hợp lý nguồn gốc của SARS-CoV-2: (1) chọn lọc tự nhiên ở vật chủ động vật trước khi chuyển sang động vật; và (2) chọn lọc tự nhiên ở người sau khi chuyển giao từ động vật sang động vật.

Phân tích sự phát sinh loài của bộ gen hoàn chỉnh của virus (29.903 nucleotide) cho thấy rằng virus có liên quan chặt chẽ nhất (89,1% nucleotide tương tự) với một nhóm HCoV giống SARS-CoV (chi Betacoronavirus, phân chi Sarbecovirus) trước đây đã được tìm thấy ở dơi ở Trung Quốc (Wu et al., 2020). Tuy vậy RaTG13 được lấy mẫu từ dơi *Rhinolophus affinis*, về tổng thể giống đến 96% so với SARS-CoV-2, nhưng phân quy định gai lại có sự dị biệt trong RBD, điều này cho thấy rằng nó có thể không liên kết hiệu quả với ACE2 của con người (Wan et al., 2020). Theo một nghiên cứu, CoV trên tê tê (pangolin-CoV) được phát hiện trình tự toàn bộ bộ gen giống đến 91,02% với SARS-CoV-2, là họ hàng gần thứ hai của SARS-CoV-2 sau CoV dơi RaTG13 (Zhang, Wu, & Zhang, 2020b). Virus Corona trên những con tê tê Java cho thấy mức độ tương đồng cao về phần RBD (vùng gắn với receptor- receptor binding domain) với SARS-CoV-2 trên 6 phần dư trọng yếu của RBD (Zhang, Wu, & Zhang, 2020a). Điều này chỉ rõ rằng cho thấy rằng protein gai của SARS-CoV-2 được tối ưu hóa để liên kết với ACE2 giống người là kết quả của quá trình chọn lọc tự nhiên (Andersen et al., 2020) (minh họa trên hình 3). Các chứng cứ trên hỗ trợ giả thuyết về tê tê đóng vai trò là vật chủ trung gian trong quá trình chuyển SARS-CoV-2 từ dơi sang người. Tuy nhiên cả Pangolin-CoV và RaTG13 đều mất mô típ trình tự nhận dạng furin giả định tại vị trí phân cắt S1 / S2 mà lại có trong SARS-CoV-2 (Zhang et al., 2020b) nghĩa là sự chèn peptit (PRRA) chỉ duy nhất phát hiện trong virus SARS-CoV-2 mà có thể ảnh hưởng đến phạm vi vật chủ và

khả năng lây truyền, làm cho giả thuyết trên trở nên không vững (Xingguang Li et al., 2020). Nhiều loài động vật khác như mèo, bò, trâu, dê, cừu và chim bồ câu cũng có khả năng đóng vai trò là vật chủ trung gian trong việc truyền SARS-CoV-2 từ dơi sang người (Qiu et al., 2020).

Giả thuyết thứ hai cho rằng tổ tiên của SARS-CoV-2 đã truyền nhiễm trực tiếp trên người và thông qua quá trình lây từ người sang người không xác định được nó đã thu được các đặc tính nhất định và đến một thời điểm đã gây ra đại dịch và tạo sự lan truyền rộng rãi mà hệ thống giám sát dịch bệnh phát hiện được.



Hình 3: So sánh bộ gen của SARS-CoV-2 và các virus Corona khác

Nguồn: (Andersen et al., 2020)

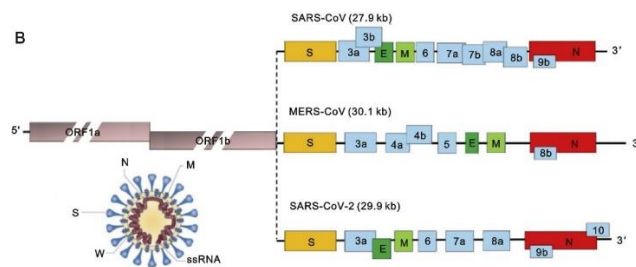
2.2. Phân tích bộ gen virus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 cũng như các virus Corona khác có bộ gen là một sợi RNA dương (R. Lu et al., 2020). Bằng cách dựa trên phương pháp phân tích giải trình tự mNSG (metagenomic next-generation sequencing) dựa trên RNA thì bộ gen SARS-CoV-2 có độ dài 29.881 bp, mã hóa cho 9860 acid amin (L. Chen et al., 2020). Cấu trúc bộ gen gồm các phần như sau: đầu 5'- trình tự dẫn đầu (leader) – UTR – replicase – S – E – M – N – 3'UTR – đuôi poly A. Trình tự dẫn đầu bao gồm 67 nucleotide và được theo sau bởi đoạn 5'UTR mà gồm khoảng 200 đến 600 nucleotide. Vùng 3' chứa vùng UTR gồm 280 đến 500 nucleotid theo sau đó và đuôi poly A, đuôi polyA là nơi có trình tự biến đổi nhiều nhất giữa các loài CoV (Lalchhandama, 2020). Những đoạn gen phân mảnh mã hóa cho cả protein cấu trúc và phi cấu trúc. Bộ gen của SARS-CoV-2 tương tự như bộ gen của các CoV điển hình và chứa mười một khung đọc mở. ORFs đầu tiên (ORF1a / b) chiếm khoảng hai phần ba RNA của virus sẽ được dịch mã thành hai polypeptide lớn. Các ORF khác của SARS-CoV-2 chiếm một phần ba bộ gen còn lại mã hóa bốn protein cấu trúc chính: gai (S), vỏ (E), nucleocapsid (N) và protein màng (M), cũng như một số protein phụ với các chức năng không xác định không tham gia vào quá trình nhân lên của virus.

Bốn protein cấu trúc chính: gai (S), màng (M), vỏ (E) và protein nucleocapsid (N), tất cả đều được mã hóa ở đầu 3' của bộ gen. Protein S sử dụng trình tự tín hiệu ở đầu N cung cấp khả năng kết nối với lưới nội chất, làm trung gian cho sự gắn kết của virus vào các thụ thể trên bề mặt tế bào chủ dẫn đến sự dung hợp và sự xâm nhập của virus sau đó. Protein M là protein nhỏ cỡ 25-30 kDa nhưng phong phú nhất và có chức năng xác

định hình dạng của vỏ virus. Protein E là protein cấu trúc nhỏ nhất cỡ 8-12 kDa, chiếm tỷ lệ thấp trong virus và tham gia vào quá trình lắp ráp và nảy chồi của virus. Protein N là protein duy nhất liên kết với bộ gen RNA và cũng tham gia vào quá trình lắp ráp và nảy chồi của virus. Các protein phi cấu trúc như là protease giống 3-chymotrysin, protease giống papain và RNA polymerase phụ thuộc RNA (Chan et al., 2020).

Sự sao chép của tất cả virus corona bắt đầu bằng sự gắn kết và nhập bào. Sự gắn kết của virus vào tế bào chủ được bắt đầu bởi sự tương tác giữa protein S và thụ thể cụ thể của nó. Khi protein S liên kết với thụ thể, TM protease serine 2 (TMPRSS2), một loại protease serine TM loại 2 nằm trên màng tế bào chủ, thúc đẩy sự xâm nhập của virus vào tế bào bằng cách kích hoạt protein S. Khi virus xâm nhập vào tế bào, RNA của virus được giải phóng, các polyprotein được dịch mã từ bộ gen RNA, quá trình sao chép và phiên mã của bộ gen RNA của virus xảy ra thông qua sự phân cắt protein và tổ hợp với phức hợp sao chép - phiên mã (Fehr & Perlman, 2015a). RNA của virus được sao chép và bước tiếp theo là dịch mã gen sao chép từ RNA bộ gen virion và sau đó là dịch mã và lắp ráp các phức hợp sao chép virus. Sau quá trình sao chép và tổng hợp RNA nhỏ, quá trình đóng gói xảy ra dẫn đến sự hình thành của hạt virus trưởng thành (Malik, 2020). Các glycoprotein vỏ mới được hình thành được chèn vào màng của lưới nội chất hoặc Golgi và nucleocapsid được hình thành do sự kết hợp của RNA và protein nucleocapsid. Sau đó, các hạt virus nảy mầm nhờ ngăn trung gian lưới nội chất- bộ máy Golgi (ERGIC). Cuối cùng, các túi chứa các virion sau đó hợp nhất, hòa màng với màng sinh chất để giải phóng virus (de Wit, van Doremalen, Falzarano, & Munster, 2016).



Hình 3: Cấu trúc bộ gen của SARS-CoV-2 , SARS-CoV và MERS-CoV

Nguồn:(X. Li, Geng, Peng, Meng, & Lu, 2020)

2.3. Vòng đời của SARS-CoV-2

Cũng như các virus corona khác, SARS-CoV-2 chủ yếu xâm nhập của vào tế bào vật chủ được thông qua trung gian bởi glycoprotein xuyên màng (S) tạo thành các gai cấu tạo bởi homotrimers nhô ra khỏi bề mặt virus (Tortorici & Veesler, 2019). S bao gồm hai tiểu đơn vị chức năng chịu trách nhiệm liên kết với thụ thể của tế bào chủ (tiểu đơn vị S1) và hợp nhất giữa virus và màng tế bào (tiểu đơn vị S2). Đối với nhiều virus corona, S bị phân cắt ở ranh giới giữa các tiểu đơn vị S1 và S2, chúng vẫn không liên kết cộng hóa trị trong cấu trúc sơ bộ (Walls et al., 2020). Phần xa tiểu đơn vị S1 bao gồm (các) miền liên kết thụ thể RBD và góp phần ổn định trạng thái trước hòa màng của tiểu đơn vị neo trên màng S2 mà có chứa bộ máy dung hợp (Gui et al., 2017). Tiểu đơn vị S1, đặc biệt là miền liên kết thụ thể RBD của nó là rất quan trọng trong việc xác định ái tính với tế bào, phạm vi vật chủ và sự lây truyền qua động vật của virus corona (Graham Rachel & Baric Ralph, 2010; G. Lu et al., 2015). Tiểu đơn vị S2 chứa phần vòng kỵ nước và hai vùng lặp lại heptad (HR1 và HR2) thể hiện cấu trúc xoắn cuộn của tiểu đơn vị S2 (Du et al., 2009). Sự liên kết của RBD với các thụ thể tế bào gây ra những thay đổi về cấu trúc

trong tiểu đơn vị S1 và S2, dẫn đến sự bộc lộ của vòng hợp nhất và sự chèn của nó vào màng tế bào đích. Các vùng HR1 và HR2 trong glycoprotein trimer S tạo thành lõi dung hợp sáu bó chuỗi xoắn làm cầu nối giữa màng virus và tế bào chủ thành vị trí gần nhau để tạo điều kiện dung hợp màng (Du et al., 2009). Tuy có những điểm tương đồng trong việc sử dụng thụ thể và các yêu cầu phân cắt, điều đáng ngạc nhiên là SARS-CoV và SARS-CoV-2 cho thấy sự khác biệt rõ rệt về hiệu quả sao chép và lây lan của virus. SARS-CoV tập trung chủ yếu đường hô hấp dưới nên khả năng truyền nhiễm thấp còn ngược lại SARS-CoV-2 tập trung trên đường hô hấp trên nên khả năng lây nhiễm tăng cao (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder, & Thiel, 2021).

Protein S có kích thước 180–200 kDa, dài 1273 acid amin bao gồm một đầu tận cùng N ngoại bào xuyên màng và neo trong màng virus và một đoạn đầu C ngắn quay vào bên trong (Bosch, van der Zee, de Haan, & Rottier, 2003). S thường tồn tại trong một cấu trúc có thể biến đổi, luôn sẵn có; một khi virus tương tác với tế bào chủ, sự sắp xếp lại cấu trúc rộng rãi của protein S sẽ xảy ra, cho phép virus dung hợp với màng tế bào chủ. Các gai được phủ bằng các phân tử polysaccharide để ngụy trang, tránh sự phát hiện, giám sát của hệ thống miễn dịch vật chủ trong quá trình xâm nhập (Watanabe, Allen, Wrapp, McLellan, & Crispin, 2020). Protein S của SARS-CoV-2 được xem là có tính bảo tồn cao trong số tất cả các virus Corona ở người (HCoV) và tham gia vào quá trình nhận dạng thụ thể, sự gắn kết virus và xâm nhập vào tế bào vật chủ. Do các chức năng quan trọng với virus, protein S đại diện cho một trong những mục tiêu quan trọng nhất đối với nghiên cứu thuốc điều trị và chế tạo vaccin COVID-19 (Huang, Yang, Xu, Xu, & Liu, 2020).

Bước kế tiếp là sự dịch mã của gen sao chép, các virus corona nói chung mã hóa hai hay ba protease có nhiệm vụ phân cắt các polyprotein sao chép. Gen sao chép mã hóa hai ORF lớn: rep1a và rep1b mà biểu hiện hai polyprotein đồng đầu tận: pp1a và pp1ab. Để biểu hiện cả hai polyprotein, virus sử dụng một trình tự trơn (slippery sequence) (5'-UUUAAAC-3') và một nút giả (pseudoknot) RNA gây ra hiện tượng chuyển khung ribosome từ khung đọc rep1a sang rep1b. Trong hầu hết các trường hợp, ribosome tháo xoắn cấu trúc pseudoknot và tiếp tục dịch mã cho đến khi nó gặp codon dừng của rep1a. Đôi khi, nút giả chặn không cho ribosome tiếp tục kéo dài khiến nó tạm dừng trên trình tự trơn, thay đổi khung đọc bằng cách di chuyển ngược lại một nucleotide trước khi ribosome có thể làm giải phóng cấu trúc nút giả và mở rộng quá trình dịch mã thành rep1b, dẫn đến dịch mã thành công pp1ab (Baranov et al., 2005). Polyprotein pp1a chứa các nsp 1–11 và pp1ab chứa các nsp 1–16. Các protein phi cấu trúc sẽ lắp ráp tạo thành phức hợp sao chép-phiên mã (replicase-transcriptase complex – RTC) để tạo nên môi trường thích hợp cho việc tổng hợp RNA nên sẽ tạo điều kiện cho tái bản RNA và phiên mã tạo các mRNA ngắn (subgenomic mRNA). Các nsp chứa các vùng chức năng khác nhau và đóng vai trò đa dạng (Bảng 1).

Bằng phức hệ sao chép-phiên mã việc tổng hợp RNA của virus tổng hợp sẽ được thực hiện: RNA đầy đủ và RNA dưới gen. RNA dưới gen đóng vai trò như là một mRNA của các gen cấu trúc và phi cấu trúc mà nằm xuôi dòng sau polyprotein sao chép. Tất cả các RNA dưới gen sợi dương có cùng đầu 3' với sợi RNA đầy đủ và do đó tạo nên một tổ (bộ) RNA, đây chính là đặc điểm đặc thù của bộ virus Nidovirales. Cả RNA đầy đủ và dưới gen đều được tổng hợp trung gian qua sợi RNA âm.

Sau khi tái bản tạo sợi RNA đầy đủ và tổng hợp nên các sợi RNA dưới gen, protein S, E và M mà được dịch mã và chèn vào hệ lưới nội chất. Những protein sẽ đi

vào con đường xuất bào (secretory pathway) qua hệ lưới nội chất-khoang trung gia của bộ máy Golgi. Trong khoang này bộ gen của virus được bọc lại bởi protein N sẽ nảy chồi vào hệ màng trên tạo nên hạt virion hoàn chỉnh (de Haan & Rottier, 2005). Protein M đóng vai trò điều chỉnh tương tác của các protein trong việc lắp ráp tạo nên hạt virion. Protein S được kết hợp vào virion ở bước này. Khả năng của protein S trong việc lưu thông đến ERGIC và tương tác với protein M là rất quan trọng đối với sự kết hợp của nó vào virion (Fehr & Perlman, 2015b). Tuy nhiên hạt virus chỉ được hình thành khi protein M được biểu hiện cùng với protein E vì hai protein này cần cho sự hình thành vỏ (envelope) virus. Thêm vào đó protein E có vai trò làm uốn cong màng (Raamsman et al., 2000) và ngăn chặn protein M kết tụ (Boscarino Joseph, Logan Hillary, Lacny Jason, & Gallagher Thomas, 2008). Sau khi lắp ráp hoàn chỉnh, hạt virion được chuyển đến bề mặt tế bào chủ trong các nội bào tử (endosome) và được giải phóng bằng xuất bào.

2.4. Các biến chủng của SARS-CoV-2

Tới thời điểm hiện tại thì vấn đề quan ngại trong đối phó với virus SARS-CoV-2 gần như khó khăn hơn với sự xuất hiện của hàng loạt các biến chủng mới. WHO chia thành hai nhóm chính là biến chủng đáng lo ngại (variant of concern) và biến chủng đáng quan tâm (variant of interest). Các biến chủng nổi lên đáng lo ngại hiện nay như: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) và đặc biệt là biến chủng Delta (B.1.617.2) vì khả năng lây nhiễm cao hơn chủng gốc và khả năng tránh né miễn dịch của vaccin tạo ra, đang là mối lo ngại cho chiến lược kiểm soát dịch bệnh của nhiều quốc gia và làm cho hy vọng xóa bỏ virus SARS-CoV-2 trở lên xa vời hơn. Cơ chế gây nên các biến chủng có nhiều nguyên nhân: (1) sự lây nhiễm cao trong quần thể người khiến virus được tái bản nhiều lần dẫn đến phát sinh nhiều đột biến; (2) virus RNA có tần suất phát sinh đột biến là rất cao (Denison, Graham, Donaldson, Eckerle, & Baric, 2011) dẫn đến tích lũy và sinh ra nhiều biến chủng; (3) sự tương tác với một số tác nhân trong tế bào người; và (4) áp lực tiến hóa do vaccin tạo ra.

Virus đột biến sinh ra hàng loạt các biến thể, đặc biệt là trên protein S bao gồm nhiều đột biến ở vùng liên kết thụ thể (RBD), gần vùng phân cắt furin một số đột biến trong, vùng nhạy cảm của miền tận cùng N và một số đột biến không phải trên protein S (Tao et al., 2021).

Một nghiên cứu gần đây khi nghiên cứu về bộ gen tại các tiểu vương quốc Ả Rập thống nhất đã tiết lộ về một nhóm đột biến lớn chuyển cytidine thành uracil do cơ chế chỉnh sửa RNA gây ra bởi phân tử APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like) mà là một phần trong cơ chế miễn dịch chống lại virus có cấu trúc di truyền RNA sợi đơn của cơ thể (R. Liu et al., 2021).

Việc kiểm soát dịch bệnh COVID-19 nên được thực hiện đồng bộ và tổng thể bằng nhiều biện pháp y tế và phi y tế để giảm sự lây nhiễm trong quần thể nhằm mục đích giảm sự chuyển biến và sinh ra nhiều biến chủng mới.

Bảng 1:

Chức năng của các protein phi cấu trúc (nsp) của SARS-CoV-2

Protein	Chức năng
nsp1	Liên quan đến giới hạn lây nhiễm vật chủ vật thúc đẩy sự phân hủy mRNA của tế bào và ngăn chặn sự dịch mã của tế bào dẫn đến ức chế đáp ứng miễn dịch bẩm sinh (innate immune)
nsp2	Liên quan đến việc làm gián đoạn tín hiệu nội bào trong suốt thời gian lây nhiễm
nsp3	Tạo điều kiện cho quá trình dịch mã của mRNA virus và ức chế sự tổng hợp protein của vật chủ.
nsp4	Vai trò trọng yếu trong tái bản và lắp ráp của phức hợp tái bản
nsp5	Mpro có chức năng phân cắt polyprotein
nsp6	Tạo nên các túi tự thực (autophagosome) từ lưới nội chất và tham gia vào quá trình tự thực (autophagy)
nsp7	RNA polymerase không phụ thuộc đoạn mồi (Primer-Independent RNA polymerase)
nsp8	Primase
nsp9	Protein gắn với RNA, tạo phức hợp với nsp8 tham gia vào tái bản RNA và độc lực của virus
nsp10	Đồng yếu tố (Cofactor) cho hoạt động 2'-O-MT của nsp16 và N7-guanine-methyltransferase/exoribonuclease của nsp14
nsp11	Tham gia vào tái bản
nsp12	RdRp
nsp13	RNA helicase, 5'triphosphatase
nsp14	N7 Mtase và 3'-5' exoribonuclease. ExoN; N7 Mtase thêm mũ vào đầu 5' của RNA của virus, hoạt động của ExoN quan trọng trong chức năng đọc sửa của bộ gen virus
nsp15	Endoribonuclease đặc hiệu uridyl của virus, NendoU
nsp16	2'-O-MT, bảo vệ RNA virus khỏi sự nhận biết của MDA5
Mpro : protease chính; RdRP: RNA polymerase phụ thuộc RNA; ExoN: exoribonuclease virus; NendoU: uridylate-specific endoribonuclease virus; 2'-O-MT: 2'-O-methyltransferase; MDA5: Protein liên quan đến biệt hóa hắc bào 5.	

Nguồn: (Fehr & Perlman, 2015b; Raj, 2021)

3. Sự lây nhiễm và biến chứng của SARS-CoV-2

3.1. Sự lây nhiễm của SARS-CoV-2

Bằng chứng cho thấy rằng sự lây truyền SARS-CoV-2 sang người có thể xảy ra bằng ba phương pháp: (1) dạng giọt bắn (droplet) trong phạm vi gần, (2) lây truyền qua tiếp xúc với bề mặt nhiễm và (3) dạng giọt sương (aerosol) trong phạm vi xa (Bourouiba, 2020). Dạng giọt bắn được tạo ra khi một người bị bệnh ho, hắt hơi hoặc thậm chí nói to và có thể lây nhiễm cho những người khác tiếp xúc gần ở tối đa 1,8 m. Một số chuyên gia cho rằng khoảng 1,8 m này có thể chưa phải là khoảng cách đủ an toàn để ngăn chặn sự lây lan của virus (Moriyama, Hugentobler, & Iwasaki, 2020). Các hướng dẫn của WHO khuyến khích giãn cách ít nhất 2 m dựa trên bằng chứng ban đầu cho thấy COVID-19 chủ yếu lây lan bởi các giọt lớn (trên 5 μ m) mà thường rơi xuống bề mặt trước khi đi được 2 m (Guo et al., 2020). Tuy nhiên, có một số bằng chứng cho thấy SARS-CoV-2

phân bố rộng rãi giọt sương và xa hơn 2 m bởi các giọt bắn. SARS-CoV-2 đã được phát hiện trong không khí 3 giờ sau khi tạo giọt sương nhân tạo và trong không khí cách 4 m từ phòng bệnh nhân COVID-19 (van Doremalen et al., 2020). Thông thường, virus lây lan qua tiếp xúc khi một người bị nhiễm làm ô nhiễm đồ vật, bề mặt và bị người mới nhiễm vô tình tiếp xúc. Theo một nghiên cứu về khả năng tồn tại SARS-CoV-2 được công bố trên Tạp chí Y học New England, SARS-CoV-2 vẫn tồn tại trong hơi sương ít nhất 3 giờ và ổn định trên hầu hết các vật thể như nhựa (72 giờ), thép không gỉ (48 giờ), bìa cứng (24 giờ) và đồng (4 giờ) trong thời gian dài (van Doremalen et al., 2020). SARS-CoV-2 ngoài ra còn được truyền nhiễm qua các dịch tiết như nước mắt, các chất tiết kết mạc (Xia, Tong, Liu, Shen, & Guo, 2020), phân (Y. Chen et al., 2020), máu (Wang et al., 2020) và nguy cơ nhiễm từ động vật (Newman et al., 2020). Tóm lại các yếu tố nguy cơ môi trường chính của SARS-CoV-2 bao gồm ô nhiễm bề mặt, lây truyền qua đường phân-miệng và lây truyền trong không khí.

Số cá thể trung bình mà một người bị ảnh hưởng có thể lây nhiễm (tức là hệ số lây nhiễm cơ bản- R_0) là khoảng 5,7 với khoảng tin cậy 95% là 3,8 đến 8,9 (Sanche et al., 2020). R_0 dựa trên giả định về tốc độ tăng trưởng theo cấp số nhân được thấy trong bối cảnh đại dịch, cũng như các yếu tố bao gồm cả giai đoạn tiềm ẩn trước đó và giai đoạn lây nhiễm. Delamater và cộng sự cho rằng giá trị R_0 về cơ bản là sự kết hợp của ba yếu tố: số lần tiếp xúc (trung bình) hàng ngày mà một người bị lây nhiễm có, xác suất lây truyền bệnh trong lần tiếp xúc đó và số ngày (trung bình) mà một người bị nhiễm bệnh có thể lây lan (Delamater, Street, Leslie, Yang, & Jacobsen, 2019). Hầu hết R_0 được báo cáo cho COVID-19 được ước tính bằng cách sử dụng dữ liệu của Trung Quốc. Một phân tích tổng quan hệ thống bao gồm 29 nghiên cứu về Trung Quốc báo cáo giá trị ước tính là $R_0 = 3,32$ (Khoảng tin cậy 95%: 2,81–3,82) (Alimohamadi, Taghdir, & Sepandi, 2020). Theo một tổng quan hệ thống mới đây phân tích trên 42 nghiên cứu cho R_0 là 2.87 với khoảng tin cậy 95% là 2.39–3.44 (Billah, Miah, & Khan, 2020).

3.2. Biện chứng do SARS-CoV-2

Phân tích 1,3 triệu trường hợp SARS-CoV-2 được báo cáo ở Hoa Kỳ cho đến tháng 5 năm 2020 cho thấy 14% bệnh nhân phải nhập viện, 2% nhập viện cần chăm sóc đặc biệt và tỷ lệ tử vong là 5%. Bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền có nguy cơ nhập viện cao hơn gấp 6 lần và có nguy cơ tử vong cao hơn 12 lần so với những người không có bệnh lý nền (Stokes et al., 2020). Các nghiên cứu đã ghi nhận trong nhóm có nguy cơ tử vong cao tỷ lệ hiện hành mắc bệnh tim mạch là 32%, bệnh tiểu đường là 30% và bệnh phổi mãn tính là 18%. Các tình trạng khác có nguy cơ cao bị nhiễm COVID-19 chuyển biến nặng bao gồm béo phì, bệnh thận, ung thư và các tình trạng suy giảm miễn dịch (Ashraf, Virani, & Cheema, 2021).

Có sự thay đổi đáng kể liên quan đến biểu hiện lâm sàng của COVID-19. Một phân tích meta của 61 nghiên cứu từ 11 quốc gia với 59 254 bệnh nhân báo cáo các trường hợp nhẹ là 81,4%, nặng là 13,9%, nguy kịch là 4,7% và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 0,3% (Borges do Nascimento et al., 2020). Hệ thống hô hấp là hệ thống chính bị ảnh hưởng trong SARS-CoV-2 và có thể có nhiều ổ thâm nhiễm ở cả hai phổi. Bệnh lý phổi cho thấy tổn thương vi thể lan tỏa hai bên phế nang, thâm nhiễm xơ hóa tế bào và thâm nhiễm viêm đơn nhân mô kẽ với sự chi phối của tế bào lympho (Tian et al., 2020). Cơ trơn mạch máu có cả thụ thể ACE2 và protease TMPRSS2 để tạo điều kiện cho virus xâm nhập và tăng sinh tại chỗ. Hệ thống mạch máu bị viêm dẫn đến những thay đổi sau: huyết khối vi lượng lan tỏa, viêm cơ tim và rối loạn nhịp tim, suy tim và hội

chứng mạch vành cấp tính. Những biến chứng tim mạch này có thể gây tử vong (Bansal, 2020; P. P. Liu, Blet, Smyth, & Li, 2020). ACE2 đã được tìm thấy biểu hiện trong các tế bào biểu mô của đường tiêu hóa, cho thấy sự xâm nhập của virus qua các thụ thể ACE2 và sự sao chép của nó gây ra những thay đổi về viêm và các triệu chứng của bệnh nhân. SARS-CoV-2 cũng gây tổn thương gan, biểu hiện là nồng độ alanin aminotransferase huyết thanh và aspartate aminotransferase tăng cao (Zhao et al., 2020). Trong hầu hết các trường hợp, tổn thương gan chỉ thoáng qua và nhẹ. Tuy nhiên, tình trạng tổn thương hoặc rối loạn chức năng gan nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng (Feng et al., 2020). Bằng chứng lâm sàng cho thấy SARS-CoV-2 có khả năng gây bệnh thần kinh tiềm ẩn. Một số triệu chứng liên quan đến thần kinh đã được báo cáo, bao gồm đau đầu, chóng mặt, co giật, giảm mức độ ý thức, viêm não hoại tử xuất huyết cấp tính, kích động và lú lẫn (Azer, 2020; Poyiadji et al., 2020).

Tuổi và giới tính là hai yếu tố đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của các biến chứng của COVID-19. Tỷ lệ nhập viện và tử vong dưới 0,1% ở trẻ em nhưng tăng lên 10% hoặc hơn ở bệnh nhân lớn tuổi. Nam giới có nhiều khả năng bị các biến chứng nặng hơn so với nữ giới do hậu quả của nhiễm trùng SARS-CoV-2 (Promislow, 2020). Vì tình trạng ức chế miễn dịch nên bệnh nhân ung thư và người ghép tạng có nguy cơ bị biến chứng COVID-19 nghiêm trọng.

Các biến chứng chủ yếu của COVID-19 được báo cáo: rối loạn đông máu; phù thanh quản và viêm thanh quản; viêm phổi hoại tử thường tử vong do bội nhiễm do nhiễm *Staphylococcus aureus* tiết độc tố Pantone-Valentine leukocidin (Duployez et al., 2020); suy hô hấp cấp; nhiễm trùng huyết dẫn đến suy đa tạng; tăng nguy cơ tử vong cao hơn, đặc biệt ở bệnh nhân nam bị bệnh nặng, có tổn thương tim và biến chứng tim, tăng đường huyết và bệnh nhân dùng corticosteroid liều cao (Xiaochen Li et al., 2020); viêm phổi do thở máy; thuyên tắc phổi nặng (Azer, 2020; Ullah, Saeed, Sarwar, Patel, & Fischman, 2020).

Một nghiên cứu tổng quan hệ thống trên 65 bài báo đã xác định 10 biến chứng muộn tiềm ẩn của COVID-19 bao gồm chấn thương thần kinh, phổi, gan, thận và tim, huyết khối tắc mạch, đột quỵ tim / não, bệnh não và suy nhược tâm lý. Hơn nữa, một số nghiên cứu đã chỉ ra các biến chứng khác như giảm protein máu, sốc nhiễm trùng và các hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan (SeyedAlinaghi et al., 2021).

4. Biện pháp phòng tránh và kiểm soát

Các chiến lược phòng ngừa được ủng hộ ở cấp hành chính có sự khác nhau giữa các quốc gia. WHO đã nhiều lần thúc giục các chính phủ theo đuổi việc tầm soát và truy vết như là xương sống của chiến lược hành động chống COVID-19 ở mọi quốc gia.

Người ta đã biết từ các đợt bùng phát MERS và SARS trước đây rằng việc phát hiện sớm bệnh nhiễm trùng là rất quan trọng để ngăn chặn sự lây truyền tiếp theo (Pang et al., 2003; Wiboonchutikul, Manosuthi, & Sangsajja, 2017). Giải trình tự bộ gen của SARS-CoV-2 cho phép phát triển nhanh chóng các phương pháp sàng lọc. Xét nghiệm lâm sàng đối với COVID-19 bao gồm RT-PCR, được sử dụng rộng rãi hơn, hoặc các xét nghiệm dựa trên kháng thể. Hiện nay, phần lớn các trường hợp trên toàn thế giới được xác nhận thông qua các xét nghiệm axit nucleic trong phòng thí nghiệm (H. Li et al., 2021).

Đại dịch COVID-19 đã gây ảnh hưởng lớn đến sức khỏe thể chất và tinh thần của con người, và nó vẫn là nguyên nhân gây tử vong cho nhiều người trên khắp thế giới. Để

ngăn chặn sự lây lan của nhiễm virus corona, các loại biện pháp y tế công cộng khác nhau (cách ly xã hội, cách ly, cô lập, phong tỏa và giới nghiêm) đã được các chính phủ áp dụng.

Đến ngày 10 tháng 3, 21 quốc gia hạn chế tụ tập và 18 quốc gia thực thi các biện pháp lưu trú tại nhà. Ba mươi lăm đề nghị hoặc yêu cầu đóng cửa các trường công lập. Đến ngày 1 tháng 4, có 131 quốc gia hạn chế tụ tập, trong đó 79 quốc gia hạn chế tụ tập dưới 10 người. Cùng ngày, 196 quốc gia đã thực thi các biện pháp lưu trú tại nhà, với 70 quốc gia thực thi biện pháp cách ly tại nhà ngoại trừ các hoạt động mua sắm tạp hóa, tập thể dục và “các chuyến đi hàng ngày”. Đến ngày 30 tháng 4, 83 quốc gia đã hạn chế tất cả các cuộc tụ họp, và 79 quốc gia chỉ cho phép các chuyến du ngoạn tại nhà cho những chuyến đi cần thiết. Mười sáu quốc gia giới hạn các chuyến du ngoạn trong nhà, bao gồm cả những chuyến đi cần thiết, chỉ vài ngày một lần cho mỗi hộ gia đình (trường hợp ngoại lệ tối thiểu) (H. Li et al., 2021).

Đến ngày 30 tháng 4, 122 quốc gia đã đóng cửa các cơ sở giáo dục, bao gồm cả các trường đại học. Hiệu quả của việc đóng cửa trường học trong việc giảm lây truyền bệnh dựa trên các đợt bùng phát cúm trước đó và dự kiến sẽ cao nhất nếu số lượng sinh sản dưới 2, nếu việc đóng cửa được thực hiện sớm và nếu tỷ lệ tấn công ở trẻ em cao hơn (Viner et al., 2020). Trong khi tỷ lệ tấn công ở trẻ em đối với cúm là 15,2% nhưng tỷ lệ tấn công của COVID-19 ở trẻ em được ước tính chỉ là 7,2% ở nam và 3,8% ở nữ (Jayasundara, Soobiah, Thommes, Tricco, & Chit, 2014). Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Viner và các đồng nghiệp đã tìm thấy rất ít bằng chứng cho thấy việc đóng cửa trường học trong thời kỳ dịch SARS và COVID-19 góp phần đáng kể trong việc hạn chế lây truyền, vì tỷ lệ lây truyền trong trường học đã thấp (Viner et al., 2020).

Một nghiên cứu quan sát trên số liệu của 27 quốc gia chỉ ra rằng 15 ngày sau khi phong tỏa (lockdown), số ca nhiễm COVID-19 hàng ngày và yếu tố tăng trưởng của bệnh cho thấy xu hướng giảm, nhưng không có sự suy giảm đáng kể về tỷ lệ hiện mắc và tử vong. Tỷ lệ tăng trưởng âm mỗi ngày ở hai hạng mục này (có nghĩa là sự gia tăng số ca bệnh đang giảm nhanh) cho thấy rằng từ quan điểm y tế công cộng việc đóng cửa có ảnh hưởng tích cực đến đại dịch. Tuy nhiên, tốc độ tăng trưởng ca nhiễm không bao giờ giảm xuống dưới 1 ngay sau khi phong tỏa xã hội vì vậy việc phong tỏa không đủ để ngăn chặn đại dịch mà được thể hiện bằng sự kéo dài dai dẳng trên toàn thế giới của dịch bệnh này và tỷ lệ tử vong ngày càng tăng trên toàn thế giới (Meo et al., 2020). Bằng cách sử dụng mô hình mô phỏng với dữ liệu trên 152 quốc gia thì việc phong tỏa xã hội đúng lúc có thể chia cao điểm của số lần nhập viện thành hai đỉnh ở khoảng cách xa hơn trong khi kéo dài thời gian tổng thể của đại dịch. Thời điểm giãn cách cho thấy có thể đạt được hiệu ứng “đào hầm” đối với tỷ lệ mắc bệnh để vượt qua đỉnh và ngăn chặn đại dịch vượt quá khả năng của hệ thống y tế (Oraby et al., 2021). Tóm lại việc phong tỏa có thể đóng một vai trò quan trọng khi các biện pháp tiêm chủng hoặc các điều trị dự phòng chưa sẵn có, như trường hợp đại dịch COVID-19.

Trong các khuyến nghị mới nhất của Tổ chức Y tế Thế giới đối với COVID-19, nhân viên y tế và các nhân viên khác nên giữ khoảng cách 1 m với người có triệu chứng bệnh, chẳng hạn như ho và hắt hơi. CDC Hoa Kỳ khuyến nghị khoảng cách 2 m. Tuy nhiên, những khoảng cách này dựa trên các ước tính về phạm vi chưa tính đến sự hiện diện có thể có của một đám mây xung lượng cao mang các giọt đi khoảng cách xa. Với mô hình động của đám mây phòng nhiễu loạn, các khuyến nghị về khoảng cách từ 1-2 m có thể đánh giá thấp khoảng cách, thời gian và độ bền mà đám mây và tải trọng gây bệnh

của nó di chuyển, do đó tạo ra phạm vi tiếp xúc tiềm ẩn mà chưa được đánh giá đúng mức, đặc biệt là với nhân viên chăm sóc sức khỏe. Hiệu quả của mặt nạ khi kiểm soát nguồn phụ thuộc vào khả năng của mặt nạ để bắt hoặc thay đổi sự phát xạ đám mây khí động lượng cao với trọng tải gây bệnh của nó. Tốc độ thổi ra cao nhất có thể lên tới 10-30 m/s mà tạo ra một đám mây có thể kéo dài khoảng 7-8 m. Kiểm soát khả năng bảo vệ và nguồn gốc mặt nạ cũng như các thiết bị bảo vệ khác phải có khả năng chịu được nhiều lần loại đám mây khí hỗn loạn nhiều pha có động lượng cao có thể bay ra khi hắt hơi hoặc ho và sự phơi nhiễm từ chúng. Mặt nạ phẫu thuật và khẩu trang N95 được sử dụng hiện nay không được kiểm tra về các đặc tính tiềm ẩn trên của khí thải hô hấp (Bourouiba, 2020).

Một phân tích tổng hợp 22 nghiên cứu liên quan đến virus corona ở người cho thấy virus có thể tồn tại trên các bề mặt như nhựa, kim loại và thủy tinh trong tối đa 9 ngày nhưng có thể bị vô hiệu hóa hiệu quả trong vòng 1 phút thông qua khử trùng bề mặt bằng 0,1% natri hypoclorit, 62% đến 71% etanol và 0,5% hydro peroxid (Kampf, Todt, Pfaender, & Steinmann, 2020).

Hầu hết các nhà chức trách đều cho rằng chiến thắng thực sự đối với COVID-19 có thể đạt được bằng cách tiêm phòng hàng loạt để tạo ra miễn dịch cộng đồng trong quần thể. Mặc dù các nhà khoa học đang nghiên cứu vaccin COVID-19 với tốc độ chưa từng có nhưng những hiểu biết về dịch tễ và khoa học kết hợp lại cho thấy rằng mặc dù vaccin COVID-19 ngày càng trở nên sẵn có, việc tiếp tục truyền thông và thực hiện các biện pháp an toàn COVID-19 (ví dụ: khẩu trang, vệ sinh cá nhân và giãn cách xã hội) vẫn là công cụ để kiểm soát và ngăn chặn đại dịch hiệu quả. Bất chấp những tin tức tích cực về vaccin COVID-19, các chuyên gia y tế và quan chức chính phủ vẫn phải tiếp tục truyền đạt yêu cầu vững chắc cho công chúng là tuân thủ các biện pháp an toàn COVID-19 cho đến khi đại dịch không còn là mối đe dọa rõ ràng đối với sức khỏe cá nhân hoặc cộng đồng (Su et al., 2021).

5. Kết luận và kiến nghị

SARS-CoV-2 xuất hiện và lan truyền với tốc độ nhanh chóng trên phạm vi toàn thế giới. Chính virus mới này đã khiến cả thế giới phải điều chỉnh, mất đi nhiều sinh mạng và tổn hại sâu sắc lên nhiều mặt của xã hội. Nguồn gốc thực sự của SARS-CoV-2 vẫn còn nhiều giả thuyết và trong vòng tranh cãi vì hạn chế về tiếp cận các thông tin và chứng cứ xác thực.

Là một virus corona mới trong họ virus corona, SARS-CoV-2 có nhiều đặc điểm tương đồng về bộ gen và đặc tính so với các đại diện chính trong họ virus corona gây bệnh trên người như SARS-CoV và MERS-CoV. Bên cạnh đó vẫn tồn tại những điểm khác biệt chính yếu của SARS-CoV-2 tạo nên sự riêng biệt của nó. Kiểm soát nhanh dịch bệnh đang là cuộc đua không cân sức khi hàng loạt biến chủng xuất hiện và khiến mục tiêu xóa sổ hoàn toàn SARS-CoV-2 gần như khó khả thi.

Nhiều biện pháp y tế cũng như phi y tế đã được thực hiện trong kiểm soát dịch bệnh này. Tuy vaccin là công cụ mạnh mẽ nhưng vẫn không phải là “viên đạn bạc” trong chiến lược kiểm soát dịch bệnh COVID-19 (Su et al., 2021). Sự kết hợp hợp lý, đồng bộ của các biện pháp phi y tế và y tế có thể là kế hoạch chung mà phần lớn các quốc gia đang nhắm đến và thực hiện.

LỜI CẢM ƠN

Xin gửi lời cảm ơn đến các đồng góp về nhận xét và chỉnh sửa của văn bản này. Văn bản này và các tác giả không có bất kỳ xung đột về lợi ích nào.

Tài liệu tham khảo

- Alimohamadi, Y., Taghdir, M., & Sepandi, M. (2020). Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*, 53(3), 151-157. doi:10.3961/jpmph.20.076
- Almazán, F., Sola, I., Zuñiga, S., Marquez-Jurado, S., Morales, L., Becares, M., & Enjuanes, L. (2014). Coronavirus reverse genetic systems: Infectious clones and replicons. *Virus Research*, 189, 262-270. doi:<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.05.026>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
- Ashraf, O., Virani, A., & Cheema, T. (2021). COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive, and Therapeutic Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Critical Care Nursing Quarterly*, 44(1). Retrieved from https://journals.lww.com/ccnq/Fulltext/2021/01000/COVID_19_An_Update_on_the_Epidemiological.14.aspx
- Azer, S. A. (2020). COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections*, 37, 100738. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>
- Bansal, M. (2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(3), 247-250. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
- Baranov, P. V., Henderson, C. M., Anderson, C. B., Gesteland, R. F., Atkins, J. F., & Howard, M. T. (2005). Programmed ribosomal frameshifting in decoding the SARS-CoV genome. *Virology*, 332(2), 498-510. doi:10.1016/j.virol.2004.11.038
- Billah, M. A., Miah, M. M., & Khan, M. N. (2020). Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PloS one*, 15(11), e0242128-e0242128. doi:10.1371/journal.pone.0242128
- Borges do Nascimento, I. J., Cacic, N., Abdulazeem, H. M., von Groote, T. C., Jayarajah, U., Weerasekara, I., . . . Marcolino, M. S. (2020). Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 941. doi:10.3390/jcm9040941
- Boscarino Joseph, A., Logan Hillary, L., Lacny Jason, J., & Gallagher Thomas, M. (2008). Envelope Protein Palmitoylations Are Crucial for Murine Coronavirus Assembly. *Journal of Virology*, 82(6), 2989-2999. doi:10.1128/JVI.01906-07
- Bosch, B. J., van der Zee, R., de Haan, C. A. M., & Rottier, P. J. M. (2003). The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of virology*, 77(16), 8801-8811. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
- Bourouiba, L. (2020). Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*, 323(18), 1837-1838. doi:10.1001/jama.2020.4756
- Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D., & Drosten, C. (2018). Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. In (Vol. 100, pp. 163-188): Academic Press.
- Chan, J. F.-W., Kok, K.-H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K.-W., Yuan, S., & Yuen, K.-Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 221-236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902
- Chen, L., Liu, W., Zhang, Q., Xu, K., Ye, G., Wu, W., . . . Liu, Y. (2020). RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 313-319. doi:10.1080/22221751.2020.1725399
- Chen, Y., Chen, L., Deng, Q., Zhang, G., Wu, K., Ni, L., . . . Cheng, Z. (2020). The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 833-840. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.25825>
- Cheng Vincent, C. C., Lau Susanna, K. P., Woo Patrick, C. Y., & Yuen Kwok, Y. (2007). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), 660-694. doi:10.1128/CMR.00023-07

- China, N. H. C. o. t. P. s. R. o. (2020). *Briefing on the latest situation of the novel coronavirus pneumonia epidemic*. China Retrieved from http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/list_gzbd.shtml
- de Haan, C. A. M., & Rottier, P. J. M. (2005). Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in virus research*, 64, 165-230. doi:10.1016/S0065-3527(05)64006-7
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
- Delamater, P. L., Street, E. J., Leslie, T. F., Yang, Y. T., & Jacobsen, K. H. (2019). Complexity of the Basic Reproduction Number (R(0)). *Emerging infectious diseases*, 25(1), 1-4. doi:10.3201/eid2501.171901
- Denison, M. R., Graham, R. L., Donaldson, E. F., Eckerle, L. D., & Baric, R. S. (2011). Coronaviruses. *RNA biology*, 8(2), 270-279. doi:10.4161/rna.8.2.15013
- Deng, S.-Q., & Peng, H.-J. (2020). Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 575. doi:10.3390/jcm9020575
- Dong, E., Du, H., & Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*, 20, 533-534. doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1
- Drexler, J. F., Corman, V. M., & Drosten, C. (2014). Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Research*, 101, 45-56. doi:<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.10.013>
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B.-J., & Jiang, S. (2009). The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 7(3), 226-236. doi:10.1038/nrmicro2090
- Duployez, C., Le Guern, R., Tinez, C., Lejeune, A.-L., Robriquet, L., Six, S., . . . Wallet, F. (2020). Pantone-valentine leukocidin-secreting staphylococcus aureus pneumonia complicating COVID-19. *Emerging infectious diseases*, 26(8), 1939.
- Eurosurveillance Editorial, T. (2020). Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(5), 200131e. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015a). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1282, 1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015b). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In H. J. Maier, E. Bickerton, & P. Britton (Eds.), *Coronaviruses: Methods and Protocols* (pp. 1-23). New York, NY: Springer New York.
- Feng, G., Zheng, K. I., Yan, Q.-Q., Rios, R. S., Targher, G., Byrne, C. D., . . . Zheng, M.-H. (2020). COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *Journal of clinical and translational hepatology*, 8(1), 18-24. doi:10.14218/JCTH.2020.00018
- Fisher, D., & Heymann, D. (2020). Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. *BMC medicine*, 18(1), 57-57. doi:10.1186/s12916-020-01533-w
- Graham Rachel, L., & Baric Ralph, S. (2010). Recombination, Reservoirs, and the Modular Spike: Mechanisms of Coronavirus Cross-Species Transmission. *Journal of Virology*, 84(7), 3134-3146. doi:10.1128/JVI.01394-09
- Gralinski, L. E., & Menachery, V. D. (2020). Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12(2), 135. doi:10.3390/v12020135
- Gui, M., Song, W., Zhou, H., Xu, J., Chen, S., Xiang, Y., & Wang, X. (2017). Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding. *Cell Research*, 27(1), 119-129. doi:10.1038/cr.2016.152
- Guo, Z.-D., Wang, Z.-Y., Zhang, S.-F., Li, X., Li, L., Li, C., . . . Chen, W. (2020). Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1583-1591. doi:10.3201/eid2607.200885
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X.-f., Xu, W., & Liu, S.-w. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9), 1141-1149. doi:10.1038/s41401-020-0485-4
- Jayasundara, K., Soobiah, C., Thommes, E., Tricco, A. C., & Chit, A. (2014). Natural attack rate of influenza in unvaccinated children and adults: a meta-regression analysis. *BMC infectious diseases*, 14, 670-670. doi:10.1186/s12879-014-0670-5

- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *The Journal of hospital infection*, 104(3), 246-251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
- Lalchhandama, K. (2020). The chronicles of coronaviruses: the electron microscope, the doughnut, and the spike. *Science Vision*, 20(2), 78-92. doi:10.33493/SCIVIS.20.02.03
- Li, H., Burm, S. W., Hong, S. H., Ghayda, R. A., Kronbichler, A., Smith, L., . . . Shin, J. I. (2021). A Comprehensive Review of Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Transmission, Risk Factors, and International Responses. *Yonsei medical journal*, 62(1), 1-11. doi:10.3349/ymj.2021.62.1.1
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
- Li, X., Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., . . . Yang, Z. (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 110-118.
- Li, X., Zai, J., Zhao, Q., Nie, Q., Li, Y., Foley, B. T., & Chaillon, A. (2020). Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *Journal of medical virology*, 92(6), 602-611. doi:10.1002/jmv.25731
- Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D., & Li, H. (2020). The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*, 142(1), 68-78.
- Liu, R., Wu, P., Ogrodzki, P., Mahmoud, S., Liang, K., Liu, P., . . . Zaher, W. A. (2021). Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in the UAE reveals novel virus mutation, patterns of co-infection and tissue specific host immune response. *Scientific Reports*, 11(1), 13971. doi:10.1038/s41598-021-92851-3
- Lu, G., Wang, Q., & Gao, G. F. (2015). Bat-to-human: spike features determining ‘host jump’ of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends in Microbiology*, 23(8), 468-478. doi:10.1016/j.tim.2015.06.003
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., . . . Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Malik, Y. A. (2020). Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaysian Journal of Pathology*, 42(1), 3-11.
- Meo, S. A., Abukhalaf, A. A., Alomar, A. A., AlMutairi, F. J., Usmani, A. M., & Klonoff, D. C. (2020). Impact of lockdown on COVID-19 prevalence and mortality during 2020 pandemic: observational analysis of 27 countries. *European Journal of Medical Research*, 25(1), 56. doi:10.1186/s40001-020-00456-9
- Moriyama, M., Hugentobler, W. J., & Iwasaki, A. (2020). Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annual Review of Virology*, 7(1), 83-101. doi:10.1146/annurev-virology-012420-022445
- Newman, A., Smith, D., Ghai, R. R., Wallace, R. M., Torchetti, M. K., Loiacono, C., . . . Barton Behravesh, C. (2020). First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals - New York, March-April 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(23), 710-713. doi:10.15585/mmwr.mm6923e3
- Oraby, T., Tyshenko, M. G., Maldonado, J. C., Vatcheva, K., Elsaadany, S., Alali, W. Q., . . . Al-Zoughool, M. (2021). Modeling the effect of lockdown timing as a COVID-19 control measure in countries with differing social contacts. *Scientific Reports*, 11(1), 3354. doi:10.1038/s41598-021-82873-2
- Pang, X., Zhu, Z., Xu, F., Guo, J., Gong, X., Liu, D., . . . Feikin, D. R. (2003). Evaluation of Control Measures Implemented in the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak in Beijing, 2003. *JAMA*, 290(24), 3215-3221. doi:10.1001/jama.290.24.3215
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., & Griffith, B. (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*, 296(2), E119-E120. doi:10.1148/radiol.2020201187
- Promislow, D. E. L. (2020). A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(9), e30-e33. doi:10.1093/gerona/glaa094
- Qiu, Y., Zhao, Y.-B., Wang, Q., Li, J.-Y., Zhou, Z.-J., Liao, C.-H., & Ge, X.-Y. (2020). Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. *Microbes and Infection*, 22(4), 221-225. doi:<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.03.003>

- Raamsman, M. J., Locker, J. K., de Hooge, A., de Vries, A. A., Griffiths, G., Vennema, H., & Rottier, P. J. (2000). Characterization of the coronavirus mouse hepatitis virus strain A59 small membrane protein E. *Journal of virology*, 74(5), 2333-2342. doi:10.1128/jvi.74.5.2333-2342.2000
- Raj, R. (2021). Analysis of non-structural proteins, NSPs of SARS-CoV-2 as targets for computational drug designing. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 25, 100847. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100847>
- Sanche, S., Lin, Y. T., Xu, C., Romero-Severson, E., Hengartner, N., & Ke, R. (2020). High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1470-1477. doi:10.3201/eid2607.200282
- SeyedAlinaghi, S., Afsahi, A. M., MohsseniPour, M., Behnezhad, F., Salehi, M. A., Barzegary, A., . . . Dadras, O. (2021). Late Complications of COVID-19: a Systematic Review of Current Evidence. *Archives of academic emergency medicine*, 9(1), e14-e14. doi:10.22037/aaem.v9i1.1058
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., . . . Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(24), 759-765. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
- Su, Z., Wen, J., McDonnell, D., Goh, E., Li, X., Šegalo, S., . . . Xiang, Y.-T. (2021). Vaccines are not yet a silver bullet: The imperative of continued communication about the importance of COVID-19 safety measures. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 12, 100204. doi:10.1016/j.bbih.2021.100204
- Tao, K., Tzou, P. L., Nouhin, J., Gupta, R. K., de Oliveira, T., Kosakovsky Pond, S. L., . . . Shafer, R. W. (2021). The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nature Reviews Genetics*. doi:10.1038/s41576-021-00408-x
- Tian, S., Hu, W., Niu, L., Liu, H., Xu, H., & Xiao, S.-Y. (2020). Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(5), 700-704. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
- Tortorici, M. A., & Vesler, D. (2019). Chapter Four - Structural insights into coronavirus entry. In F. A. Rey (Ed.), *Advances in virus research* (Vol. 105, pp. 93-116): Academic Press.
- Ullah, W., Saeed, R., Sarwar, U., Patel, R., & Fischman, D. L. (2020). COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure. *Case Reports*, 2(9), 1379-1382.
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., . . . Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
- Viner, R. M., Russell, S. J., Croker, H., Packer, J., Ward, J., Stansfield, C., . . . Booy, R. (2020). School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *The Lancet. Child & adolescent health*, 4(5), 397-404. doi:10.1016/S2352-4642(20)30095-X
- Viruses, C. S. G. o. t. I. C. o. T. o. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536.
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Vesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e286. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric Ralph, S., Li, F., & Gallagher, T. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*, 94(7), e00127-00120. doi:10.1128/JVI.00127-20
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
- Watanabe, Y., Allen, J. D., Wrapp, D., McLellan, J. S., & Crispin, M. (2020). Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6501), 330-333. doi:10.1126/science.abb9983
- WHO. (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 51*. Retrieved from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10

- Wiboonchutikul, S., Manosuthi, W., & Sangsajja, C. (2017). Zero Transmission of Middle East Respiratory Syndrome: Lessons Learned From Thailand. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(suppl_2), S167-S170. doi:10.1093/cid/cix074
- World Health, O. (2018). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Disease outbreak news. *World Health Organization*.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., . . . Zhang, Y.-Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269. doi:10.1038/s41586-020-2008-3
- Wuhan Municipal Health, C. (2019). Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. *Wuhan Municipal Health Commission: Wuhan City health committee*.
- Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y., & Guo, D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 589-594. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
- Yang, X.-L., Hu, B., Wang, B., Wang, M.-N., Zhang, Q., Zhang, W., . . . Shi, Z.-L. (2015). Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of virology*, 90(6), 3253-3256. doi:10.1128/jvi.02582-15. (Accession No. 26719272)
- Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E., & Fouchier, R. A. M. (2012). Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820. doi:10.1056/NEJMoa1211721
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020a). Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv*, 2020.2002.2019.950253. doi:10.1101/2020.02.19.950253
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020b). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346-1351.e1342. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
- Zhao, D., Yao, F., Wang, L., Zheng, L., Gao, Y., Ye, J., . . . Gao, R. (2020). A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 756-761. doi:10.1093/cid/ciaa247
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., . . . Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017

Sức khỏe tâm thần trong đại dịch COVID-19 và Hội chứng COVID kéo dài: Tổng quan

Mental health in COVID-19 pandemic and Long COVID Syndrome: Overview

Phạm Quang Anh^{1*}, Nguyễn Ngọc Yến Linh¹, Trần Nguyên Thảo Nhi¹, Lương Nguyễn Thiện Ý¹, Nguyễn Trung Nghĩa²

¹Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Đơn vị Tâm lý – Tâm thần Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn

*Tác giả liên hệ: pquanh899@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Đại dịch COVID-19 đã gây nên một cơn khủng hoảng trên phạm vi toàn cầu. Khi đại dịch xảy ra, cuộc sống của mọi người bị ảnh hưởng nhiều khía cạnh, con người phải đối mặt với nhiều nỗi sợ, mức độ căng thẳng gia tăng, sự kiệt quệ là điều dễ hiểu. Chính vì vậy các vấn đề sức khỏe tâm thần được ghi nhận cao hơn bình thường ở nhiều quốc gia là điều có thể dự đoán trước. Với những bệnh nhân mắc COVID-19, sức khỏe của họ không chỉ bị ảnh hưởng trong khi mắc bệnh mà tác động thậm chí còn kéo dài sau khi khỏi bệnh, “Hội chứng COVID kéo dài” là một thuật ngữ được sử dụng để mô tả tình trạng này. Ảnh hưởng lâu dài của COVID-19 đến sức khỏe tâm thần cũng như sức khỏe thể chất đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu nhưng hiện nay vẫn chưa được chú trọng. Vì vậy chúng tôi tiến hành tổng hợp các nghiên cứu, bài báo có liên quan đến những vấn đề này để làm rõ tác động của COVID-19 trước, trong và sau khi nhiễm, cung cấp cái nhìn toàn diện, từ đó đưa ra một số đề xuất, kiến nghị giúp nâng cao sức khỏe tâm thần và thể chất của người dân, kể cả sau họ đã khỏi bệnh.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa: sức khỏe tâm thần, COVID kéo dài, toàn xã hội, trầm cảm, lo âu	
Keywords: mental health, long COVID, whole of society, depressed, anxious	ABSTRACT The COVID-19 pandemic is seen as a cataclysmic event, bringing about a crisis on a global scale. Since its occurrence, normal daily lives have been tremendously affected, resulting in fear, rising levels of stress and fatigue. Hence, the number of mental health issues experiencing a surge in quantity is but a predictable matter. Among COVID-19 patients, not only is their well-being influenced negatively during the course of infection but also in the long term after recovery, namely the “long COVID syndrome”. Prolonged ramifications of COVID-19 on human’s physical and mental statuses have been seen in multiple records and articles but

haven't quite gotten sufficient attention and research. Therefore, we conducted a meta-analysis of relevant research papers and articles to shed more light on the subject of COVID-19 impact before, during and after infection and provide a comprehensive view on the topic, thus offering suggestions to enhance people's physical and mental conditions, even after recuperation.

1. Giới thiệu COVID-19

COVID-19 (bệnh viêm đường hô hấp cấp gây ra bởi virus SARS-CoV-2) ban đầu xuất hiện ở thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc vào cuối năm 2019 (Muralidar, Ambi, Sekaran, & Krishnan, 2020). Với sự lây lan nhanh chóng của virus SARS-CoV-2, COVID-19 đã được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) tuyên bố là tình trạng khẩn cấp về sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới (WHO, 2020). Tính đến ngày 18/9/2021, theo thống kê của bộ y tế, tại Việt Nam có khoảng 667,650 ca nhiễm trong đó có 16,637 ca tử vong. Phương thức lây truyền của COVID-19 chủ yếu là trực tiếp qua đường hô hấp từ người sang người (Meyerowitz, Richterman, Gandhi, & Sax, 2021). Bệnh diễn tiến nặng có thể xảy ra ở những người khỏe mạnh nhưng có nguy cơ cao hơn đối với người lớn tuổi hoặc có một số bệnh nền cơ bản (Stokes et al., 2020). COVID-19 và bệnh cúm mùa đều là bệnh lây truyền qua đường hô hấp nhưng COVID-19 dễ lây lan hơn bệnh cúm, gây ra diễn biến bệnh nghiêm trọng hơn ở một số người và có thể mất nhiều thời gian hơn để hồi phục trở lại (CDC, 2021).

2. COVID-19 và sức khỏe tâm thần

"Sức khỏe tâm thần là trạng thái hạnh phúc mà khi đó, mỗi cá nhân nhận ra khả năng của chính mình, có thể đối phó với các trạng thái căng thẳng thông thường của cuộc sống, làm việc hiệu quả và năng suất, có khả năng tạo ra đóng góp cho cộng đồng của mình". Các rối loạn tâm thần là một trong những nguyên nhân tăng tỷ lệ tàn tật và tử vong sớm trên toàn thế giới. Tuy nhiên ở nhiều quốc gia, nguồn lực phân bổ cho vấn đề này không đủ, không công bằng và đôi khi là không sử dụng hiệu quả. Vì vậy, có đến hơn 70% bệnh nhân không được tiếp cận điều trị. Kì thị, cô lập xã hội, phân biệt đối xử xảy ra xung quanh người rối loạn tâm thần làm vấn đề này ngày càng trở nên phức tạp (PAHO, 2013)

Các vấn đề tâm-sinh-xã hội tác động đến trạng thái tâm thần của mỗi người tại mọi thời điểm. Chẳng hạn, bạo lực và áp lực kinh tế-xã hội, cũng như sự thay đổi xã hội nhanh chóng, điều kiện làm việc căng thẳng, phân biệt giới tính, cô lập xã hội, lối sống không lành mạnh, bệnh lý thể chất và bạo lực quyền con người là những yếu tố ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe tâm thần (PAHO, 2013)

Trước khi đại dịch COVID-19 xuất hiện, số liệu thống kê về tình trạng sức khỏe tâm thần (bao gồm rối loạn thần kinh và sử dụng chất kích thích, nguy cơ tự tử và khuyết tật tâm lý xã hội) cho thấy đây là vấn đề vốn đã rất cần được quan tâm: nền kinh tế toàn cầu mất hơn 1 nghìn tỷ đô la Mỹ mỗi năm do trầm cảm và lo lắng; trầm cảm ảnh hưởng đến 264 triệu người trên thế giới; khoảng một nửa số người có vấn đề về sức khỏe tâm thần từ 14 tuổi, trong đó tự tử là nguyên nhân gây tử vong thứ 2 ở thanh thiếu niên từ 15-29 tuổi; hơn 1/5 người sống trong môi trường xảy ra xung đột có vấn đề về sức khỏe tâm thần; tuổi thọ của những người có vấn đề sức khỏe tâm thần nặng ngắn hơn dân số chung

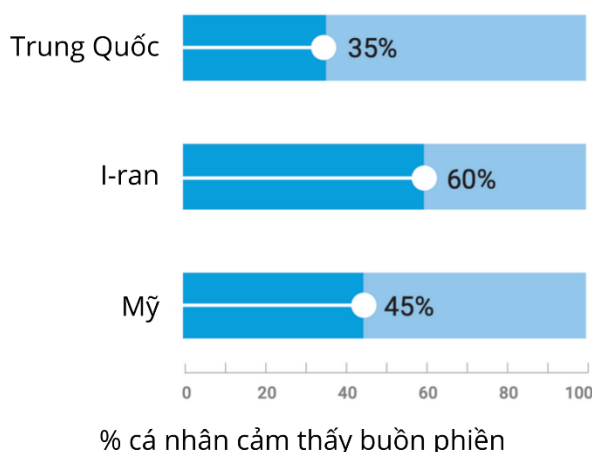
từ 10-20 năm (UN, 2020). Ngay cả khi những hậu quả đáng quan ngại về sức khỏe tâm thần đã quá rõ ràng, nó vẫn chưa thật sự được cả thế giới chú trọng, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng: chưa đến một nửa các quốc gia báo cáo rằng họ có các chính sách về sức khỏe tâm thần phù hợp với quy ước nhân quyền (WHO, 2019); ở các quốc gia có thu nhập từ thấp đến trung bình có đến 76% đến 85% người có vấn đề về sức khỏe tâm thần không được điều trị, mặc dù có bằng chứng cho thấy trong bất kì bối cảnh tài nguyên nào cũng có các biện pháp can thiệp hiệu quả (WHO, 2019); trên toàn cầu, cứ mỗi 10,000 người thì có ít hơn 1 chuyên gia về sức khỏe tâm thần; vi phạm nhân quyền đối với những người có vấn đề nghiêm trọng về sức khỏe tâm thần đang phổ biến trên toàn thế giới.

Đại dịch COVID-19 là một mối đe dọa lớn đối với cả sức khỏe thể chất và tinh thần cũng như hạnh phúc của toàn bộ xã hội ở nhiều mức độ khác nhau, một cách trực tiếp và gián tiếp như: nỗi sợ về việc nhiễm và lây truyền virus cho những người xung quanh, giãn cách xã hội, gián đoạn các dịch vụ y tế nói chung và việc chăm sóc sức khỏe tâm thần nói riêng, khó khăn trong việc cung cấp thuốc liên tục,...(PAHO, 2020). Sức khỏe tâm thần của hàng triệu người dân trên toàn thế giới đã và đang chịu tác động nặng nề bởi nhiều lý do, đại dịch COVID-19 là một trong những nguyên nhân chính yếu xuất hiện trong thời gian gần đây, nó tác động đến mọi khía cạnh cuộc sống: lương thực thực phẩm, không gian sống, thói quen sinh hoạt và chăm sóc sức khỏe, giao tiếp xã hội,...

3. Đối tượng

3.1. Trước nhiễm

Ngay cả khi chưa nhiễm virus SARS-COV-2, sức khỏe tinh thần của nhiều đối tượng trong xã hội đều bị tác động theo nhiều chiều hướng và mức độ nhất định. (xem Hình 1).

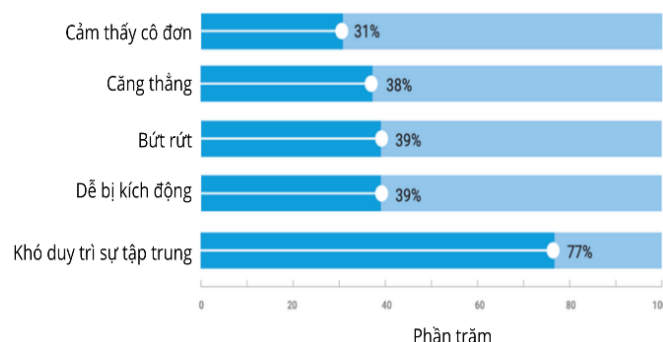


Hình 1: Khảo sát các quốc gia năm 2020 về tỷ lệ đau buồn trong dân số

Nguồn: (United Nations, 2020)

Trẻ em khi không được đến trường sẽ có nhiều câu hỏi đặt ra cho cha mẹ và người chăm sóc chúng. Không phải mọi đứa trẻ và các ông bố bà mẹ đều có cách phản ứng với căng thẳng giống nhau. Những đứa trẻ có thể bị lo lắng, phiền muộn, cô lập xã hội, phải sống trong môi trường bị lạm dụng sẽ tác động ngắn hạn hoặc dài hạn đến sức khỏe tâm thần của chúng. Các biểu hiện có thể là: khóc quá mức và có nhiều hành động khó chịu; hay buồn bã, trầm cảm và lo lắng; khó khăn khi duy trì sự tập trung và chú ý; thay đổi sở

thích; đau đầu hoặc đau toàn bộ cơ thể; thay đổi thói quen ăn uống (UN, 2020). Theo báo cáo của Ý và Tây Ban Nha, chúng ta có thể thấy sự thay đổi trong hành vi của các em trong thời kì giãn cách xã hội (UN, 2020) (xem Hình 2).



Hình 2: Báo cáo từ phụ huynh về tình trạng của những đứa trẻ trong suốt thời kỳ giãn cách xã hội (Ý và Tây Ban Nha)

Nguồn: (United Nations, 2020)

Tác động của đại dịch lên thanh thiếu niên thường do những lo lắng về sức khỏe của gia đình, đóng cửa trường học, không thể duy trì các thói quen trước đây, mất đi các mối quan hệ trong xã hội. Một nghiên cứu được thực hiện ở những người trẻ tuổi có tiền sử vấn đề về sức khỏe tâm thần tại Vương quốc Anh báo cáo rằng 32% trong số họ cảm thấy tồi tệ hơn so với trước đây (United Nations, 2020). Bên cạnh đó, kết quả 1 cuộc khảo sát được công bố bởi Quỹ Nhi đồng Liên Hợp Quốc vào tháng 9 năm 2020 với sự tham gia 8,444 người có độ tuổi từ 13-29 tuổi ở 9 quốc gia và vùng lãnh thổ cho ta thấy những cảm xúc mà họ phải đối mặt trong tình hình đại dịch (UNICEF, 2020). Có 27% người tham gia cảm thấy lo âu và 15% cảm thấy tuyệt vọng trong vòng 7 ngày vừa qua, 30% trong số họ cho rằng vấn đề tâm lý của mình gây ra bởi tình trạng kinh tế, 46% cảm thấy ít hào hứng khi làm các hoạt động mình thích, 36% cảm thấy không có động lực làm công việc nhà, 43% phụ nữ cảm thấy bị quan về tương lai của họ, con số này ở nam giới là 31%. Một tình huống đáng quan ngại là có đến 73% người tham gia cảm thấy họ cần được giúp đỡ về sức khỏe thể chất lẫn tinh thần. Mặc dù vậy, tỷ lệ người chọn cách im lặng thay vì tìm kiếm sự giúp đỡ từ mọi người xung quanh là 40% nói chung và 43% nói riêng đối với phụ nữ. Các trung tâm sức khỏe và bệnh viện chuyên khoa (50%), tiếp theo là các trung tâm thờ cúng (26%) và dịch vụ trực tuyến (23%) là những nơi họ tìm đến khi cần sự giúp đỡ.

Theo Báo Cáo về tình trạng Căng thẳng Tâm Lý tại Mỹ do Hiệp Hội Tâm Lý Học Hoa Kỳ thực hiện thì có đến 46% người Mỹ trưởng thành có con dưới 18 tuổi ghi nhận mức độ căng thẳng rất cao trong thời gian đại dịch. Trong đó 66% phụ nữ bị căng thẳng so với 34% nam giới theo 1 khảo sát tại Ấn Độ, cho thấy họ là một bộ phận cần được quan tâm đặc biệt. Trong suốt đại dịch COVID-19, những thai phụ và phụ nữ mới sinh cảm thấy lo lắng về khó khăn khi tiếp cận dịch vụ, hỗ trợ xã hội, và cả nỗi sợ nhiễm bệnh. Ở một số gia đình, gánh nặng thêm trên vai người phụ nữ có thể là dạy học tại nhà, chăm sóc người lớn tuổi. Tình trạng căng thẳng và hạn chế di chuyển khiến cho những người phụ nữ trở nên bạo lực hơn, kết quả có thể kể đến là bạo hành trẻ em. Ước tính trên toàn cầu, sẽ có thêm 31 triệu tình huống bạo lực giới tính xảy ra nếu giãn cách xã hội kéo dài ít nhất 6 tháng (APA, 2020; UN, 2020).

Người cao tuổi là đối tượng nguy cơ cao của COVID-19 bởi nhiều lý do xã hội và y học như hệ miễn dịch yếu, các vấn đề sức khỏe tiềm ẩn và tình trạng sống một mình. Biểu hiện của sự thay đổi về sức khỏe tâm thần người cao tuổi trong thời kỳ dịch bệnh có thể là: hay khó chịu và la hét; thay đổi thói quen ăn uống và nghỉ ngơi, dễ bộc phát cảm xúc (Armitage & Nellums, 2020).

Nhân viên y tế là lực lượng nòng cốt trong cuộc chiến này, họ gánh trên vai trọng trách lớn khiến sức khỏe tinh thần dễ bị tổn thương hơn. Bên cạnh việc lo sợ nhiễm bệnh, thời gian làm việc kéo dài và nỗi lo về thiếu thốn đồ bảo hộ và vật tư, số lượng bệnh nhân quá đông, không có thuốc điều trị đặc hiệu, đồng nghiệp tử vong sau khi nhiễm bệnh, phải xa cách gia đình,... đều tác động tiêu cực đến sức khỏe tâm thần của họ (CDC, May 03 2020). Nhiều cuộc khảo sát và nghiên cứu đã chỉ ra tác động của đại dịch đến nhân viên y tế: ở Canada, 47% nhân viên y tế cần hỗ trợ (Potloc, 16 Apr 2020); tại Trung Quốc, tỷ lệ cao các trường hợp như trầm cảm (50%), lo lắng (45%), mất ngủ (34%); ở Pakistan, các nhân viên y tế báo cáo rằng họ cảm thấy trầm cảm với tỉ lệ rất cao, từ 26-42% (UN, 2020).

3.2. Đang nhiễm

Như vậy, với rất nhiều người, việc biết tin bản thân nhiễm COVID-19 có thể là một sang chấn đối với họ. Theo Hiệp hội Tâm thần Hoa Kỳ, sang chấn là một trải nghiệm khiến cho cá nhân, nạn nhân đó cảm thấy sự đe dọa, chấn thương nghiêm trọng đến rất gần, có thể về mặt tính mạng và cả tinh thần. Ví dụ cụ thể cho sang chấn đó là những trận thiên tai, lũ lụt, cá nhân có thể trực tiếp trải qua hay chứng kiến sự kiện đó, biết được sang chấn đang xảy ra với một thành viên gia đình hoặc bạn bè thân thiết (APA, 2013). Những trải nghiệm bất ổn này còn diễn ra trong suốt quá trình điều trị và có thể kéo dài kể cả sau khi đã hồi phục trở lại. Một nghiên cứu vào tháng 5/2021 cho thấy một phần ba số bệnh nhân COVID-19 đã được chẩn đoán với các triệu chứng thần kinh hoặc tâm lý, bao gồm trạng thái lo lắng, trầm cảm, căng thẳng, rối loạn tâm thần trong 6 tháng sau khi họ nhiễm COVID-19 (Taquet, Geddes, Husain, Luciano, & Harrison, 2021). Những trường hợp phải đi cách ly, rời khỏi gia đình, xa cách người thân có mức độ lo lắng, rối loạn tâm thần và trạng thái căng thẳng đáng kể. Họ bị tách biệt, hạn chế di chuyển trong thời gian dài và mất tự do. Bên cạnh đó, tâm trạng không chắc chắn về tình trạng bệnh của bản thân, tâm lý tự ti cùng với sự kỳ thị của những người khác, môi trường cách ly không cung cấp đủ những nhu cầu cơ bản thường ngày hay sự thất vọng, chán nản có thể gây ra những tác động tâm lý nặng nề (Brooks et al., 2020).

Mọi đối tượng đều có nguy cơ chịu ảnh hưởng từ COVID-19, nhưng một số nhóm đối tượng dễ bị tổn thương ảnh hưởng từ đại dịch này. Người lớn tuổi và những người đã có bệnh lý nền từ trước có nguy cơ cao các biến chứng nặng do COVID-19. Bệnh nặng có nghĩa là người lớn tuổi có thể cần nhập viện, chăm sóc đặc biệt hoặc sử dụng máy thở để giúp họ thở, hoặc thậm chí họ có thể tử vong. Nguy cơ gia tăng đối với những người ở độ tuổi 50 và tăng lên ở độ tuổi 60, 70 và 80 (CDC, August 02 2021). Sự lo lắng về nguy cơ nhiễm trùng trong môi trường cách ly cùng với lo ngại về tình trạng bệnh nền của bản thân, khiến cho sức khỏe tâm thần của đối tượng này bị ảnh hưởng đáng kể. Thường ngày, người cao tuổi phụ thuộc vào những người trẻ cho các nhu cầu cá nhân và cả sự chăm sóc sức khỏe của họ. Việc cách ly tại nhà giữa các thành viên trong gia đình có thể khiến người già và người tàn tật gặp rủi ro nghiêm trọng về sức khỏe tâm thần. Người già và người tàn tật sống trong viện dưỡng lão, có thể phải đối mặt với các vấn đề

sức khỏe tâm thần cực kỳ nghiêm trọng. COVID- 19 cũng có thể dẫn đến gia tăng căng thẳng, lo lắng và trầm cảm ở những người cao tuổi đã có các vấn đề sức khỏe tâm thần trước đó (Javed, Sarwer, Soto, & Mashwani, 2020). Một số trường hợp, có thể gặp khó khăn trong việc tiếp cận lời khuyên, thông tin về phòng chống lây nhiễm và có nguy cơ bị cô lập cao hơn. Bên cạnh đó, cô đơn cũng được ghi nhận là một trong những yếu tố nguy cơ gây tử vong ở người lớn tuổi (Rico-Urbe et al., 2018).

Phụ nữ là một nhóm dân số khác ảnh hưởng từ đại dịch COVID-19. Trong một nghiên cứu của Guo và cộng sự, bệnh nhân nữ mắc COVID-19 có tình trạng bất lực, thất vọng cao hơn so với bệnh nhân nam mắc COVID-19 (Guo et al., 2020). Trong tình hình diễn ra đại dịch, phụ nữ mang thai và phụ nữ sau sinh đặc biệt lo lắng do họ khó tiếp cận dịch vụ y tế, đi kèm với nỗi lo nhiễm trùng ảnh hưởng đến họ và con cái của họ. Theo trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ CDC, những người đang mang thai hay mới mang thai có nguy cơ bị bệnh nặng do COVID-19 cao hơn so với những người không mang thai. COVID-19 khiến cho người mẹ tăng nguy cơ sinh non, đứa trẻ sinh ra sớm hơn 37 tuần tuổi và có những ảnh hưởng xấu đến kết cục thai kỳ như sẩy thai (CDC, August 16 2021).

Trẻ em khi bị tách khỏi người chăm sóc cần được chú ý đặc biệt, bao gồm trẻ bị nhiễm hoặc nghi ngờ bị nhiễm COVID-19, được cách ly tại các bệnh viện địa phương, các trung tâm y tế, bệnh viện dã chiến, những trẻ có người chăm sóc bị nhiễm COVID-19 hoặc đã chết vì căn bệnh này do đó đang được các nhóm từ thiện xã hội chăm sóc. Những đứa trẻ này có nguy cơ cao gặp các vấn đề về sức khỏe tâm thần vì khả năng nhiễm bệnh cao hơn cùng với sự sang chấn tâm lý và sợ hãi do cha mẹ mất vì đại dịch. Rời xa khỏi người chăm sóc, người thân đẩy trẻ em vào trạng thái khủng hoảng và có thể làm tăng nguy cơ rối loạn tâm thần (Wang, G., Zhang, Y., Zhao, J., Zhang, J., & Jiang, F. 2020).

3.3. Sau nhiễm

Các vấn đề về sức khỏe tâm thần không chỉ xảy ra trong khi bệnh nhân mắc COVID-19 mà có thể diễn tiến kéo dài sau khi bệnh nhân đã khỏi bệnh (Galea, Merchant, & Lurie, 2020). Sau khi nhiễm COVID-19, nhiều cơ quan trong cơ thể bị tổn thương, đặc biệt là não (Norouzi, M., Miar, P., Norouzi, S., & Nikpour, P. 2021). Thêm vào đó các phản ứng viêm thần kinh trung ương và ngoại vi có thể bị kích hoạt do nhiễm trùng, dẫn đến các vấn đề về cơ xương, suy giảm nhận thức và đau khổ tâm lý kéo dài (Ellul, M. A., Benjamin, et. 2020; Wostyn P, 2021; Komaroff, A. L., & Bateman, L. 2021; Disser, N. P., De Micheli, et, 2020).

Đối với các bệnh nhân hồi phục sau mắc COVID-19. Một nghiên cứu thực hiện trên 58 bệnh nhân mắc COVID-19 đã khỏi bệnh, kết quả sau 2-3 tháng cho thấy bệnh nhân có những thay đổi ở đồi thị, bức xạ sau đồi thị và lát cắt đứng dọc (sagittal) trên MRI não và cho thấy khả năng nhận thức bị suy giảm, đặc biệt là trong chức năng thi hành và thị giác không gian (Raman, B., Cassar, M. P., Tunnicliffe, et, 2021). Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu với 236,379 bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc COVID-19, tỷ lệ được chẩn đoán có rối loạn về thần kinh hoặc tâm thần trong 6 tháng tiếp theo là 33.62%, đối với những bệnh nhân từng vào Đơn vị điều trị tích cực (ITU) thì tỷ lệ còn cao hơn, ở mức là 46.42%. So với 2 nhóm chứng là các bệnh nhân nhiễm cúm và bệnh nhiễm trùng hô hấp khác cùng thời điểm thì những bệnh nhân mắc COVID-19 có tỷ lệ chẩn đoán rối loạn về thần kinh và tâm thần cao hơn (Taquet et al., 2021). Trong một

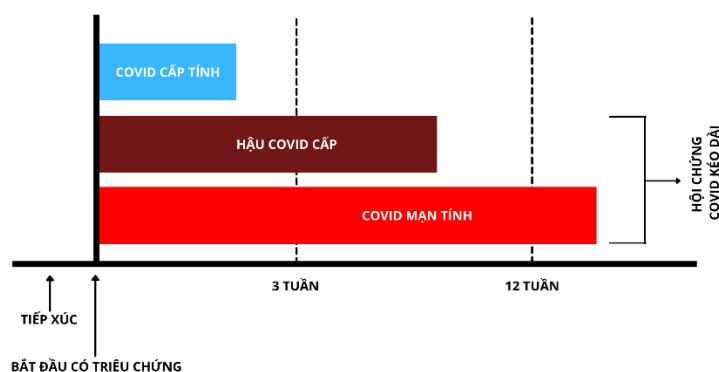
bài đánh giá tổng quan 34 nghiên cứu theo dõi bệnh nhân 3 tháng sau khi khỏi COVID-19 ghi nhận các vấn đề sức khỏe tâm thần phổ biến là lo âu (6.5%-63%), trầm cảm (4%-31%), PTSD (12.1%-46.9%) và các triệu chứng mệt mỏi, đau, lo âu, trầm cảm gặp nhiều, cũng như trầm trọng hơn ở bệnh nhân nữ, những người từng được điều trị ở Đơn vị chăm sóc tích cực (ICU) (Shanbehzadeh, S., Tavahomi, M., Zanjari, et, 2021). Các triệu chứng PTSD được ghi nhận trong hội chứng hậu ICU gây ra bởi nhiều yếu tố như nỗi sợ chết, các biện pháp điều trị xâm lấn, đau đớn, mê sảng, không thể giao tiếp, bất động, suy nhược, thiếu ngủ, các vấn đề về giấc quan khi bệnh nhân được điều trị ở ICU (McNally, R. J., Robinaugh, D. J., Wu, G. W. Y., Wang, L., et, 2015). Trong những nghiên cứu khác ghi nhận 1/3 bệnh nhân mắc COVID-19 ở Italy và 41.3% bệnh nhân mắc COVID-19 ở Iran gặp cả trầm cảm và lo âu sau khi xuất viện (Arab-Zozani, M., Hashemi, F., et, 2020; Tomasoni, D., Bai, F., Castoldi, R., Barbanotti, et, 2021). Những tham số về thần kinh nhận thức bao gồm trí nhớ lời nói tức thời và sự trôi chảy ngữ nghĩa trong lời nói bị suy giảm mức độ vừa ở 58.7%, mức độ nghiêm trọng ở 18.4% bệnh nhân sau nhiễm COVID-19 (Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., et, 2021). Một số nghiên cứu ghi nhận hơn một nửa bệnh nhân sau mắc COVID-19 có ít nhất một triệu chứng liên quan đến stress (lo âu, trầm, cảm, PTSD) hoặc suy giảm nhận thức thần kinh và ngay cả những người không mắc bệnh tâm thần trước đó cũng được báo cáo có các triệu chứng lo âu, trầm cảm sau nhiễm COVID-19 (Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, et, 2021; Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., et, 2021; Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Conte, et, 2020). Điều này phù hợp với 2 phân tích gộp nghiên cứu những người sống sót sau COVID-19 cho thấy 1/3 bệnh nhân trải qua ít nhất một vấn đề sức khỏe tâm thần như trầm cảm, lo âu, PTSD trong hơn 6 tháng sau khi xuất viện (Ahmed, H., Patel, K., Greenwood, D. C., Halpin, et, 2020; Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, et, 2020). Các vấn đề tâm lý có thể làm gia tăng tỷ lệ suy giảm nhận thức thần kinh, thậm chí là tăng tỷ lệ tử vong (Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., et, 2021; Hatch, R., Young, D., Barber, et, 2018; Yuan, B., Li, W., Liu, et, 2020), do đó việc phục hồi sức khỏe tâm thần cho những người sống sót sau COVID-19 là rất quan trọng.

Đối với lực lượng tuyến đầu chống dịch. Các triệu chứng như lo âu, trầm cảm, mất ngủ gặp ở 60% bác sĩ, y tá, nhân viên y tế tham gia chống dịch COVID-19 và có thể kéo dài trong vài năm (Que, J., Shi, L., Deng, et, 2020). Ngoài ra các nhân viên y tế và những người sống sót sau nhiễm COVID-19 còn gặp phải sự kỳ thị dẫn đến việc bị quấy rối, phân biệt đối xử, cô lập xã hội thậm chí là bị bạo hành và chính điều này đó có thể gây nên các rối loạn cảm xúc, trầm cảm, lo âu (Bagcchi S., 2020; CDC, July 22 2021).

4. Hội chứng COVID-19 kéo dài

4.1. Định nghĩa

Bên cạnh những tác động đến hệ hô hấp cũng như sức khỏe tâm thần của bệnh nhân, COVID-19 còn có những ảnh hưởng rộng và kéo dài đến những hệ cơ quan khác trong cơ thể bằng các cơ chế bệnh sinh khác nhau. “Hội chứng COVID kéo dài” là một thuật ngữ được sử dụng để mô tả sự hiện diện của các triệu chứng kéo dài vài tuần hoặc vài tháng sau khi bị nhiễm SARS-CoV-2 bất kể nồng độ virus. Tùy thuộc vào thời gian của các triệu chứng, có thể được chia thành hai giai đoạn là “Hậu COVID cấp” khi các triệu chứng kéo dài hơn 3 tuần nhưng dưới 12 tuần và “COVID mạn tính” khi các triệu chứng kéo dài hơn 12 tuần (Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S., 2021) (xem Hình 3).

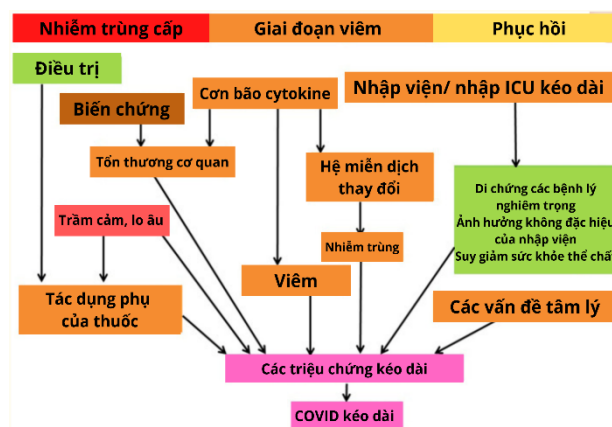


Hình 3: Phân loại hội chứng COVID kéo dài

Nguồn: (Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S., 2021)

4.2. Sinh lý bệnh “Hội chứng COVID kéo dài”

Cơ chế chính xác đằng sau các triệu chứng vẫn cần được xác định rõ ràng. Nguyên nhân có thể là do di chứng của tổn thương cơ quan, các mức độ tổn thương và thời gian cần thiết để phục hồi khác nhau của từng hệ cơ quan; tình trạng viêm mạn tính (giai đoạn phục hồi) hoặc đáp ứng miễn dịch; sự hiện diện của vi rút trong cơ thể; ảnh hưởng của việc nhập viện, di chứng của bệnh lý nghiêm trọng, hội chứng sau chăm sóc đặc biệt; các biến chứng liên quan đến nhiễm SARS-CoV-2 hoặc liên quan đến bệnh tật, tác dụng phụ của thuốc sử dụng. Sự lây nhiễm dai dẳng có thể do virus hiện diện dai dẳng trong máu ở những người có khả năng miễn dịch bị thay đổi, tái nhiễm hoặc tái phát. Suy giảm trí nhớ, các vấn đề tâm lý như căng thẳng sau sang chấn (PTSD) cũng góp phần vào các triệu chứng. Tác động về xã hội và tài chính của COVID-19 cũng góp phần vào các vấn đề hậu COVID bao gồm cả các vấn đề tâm lý. Phân biệt các triệu chứng còn sót lại với tái nhiễm là điều quan trọng đối với sức khỏe cộng đồng. Các dấu hiệu viêm tăng cao liên tục hướng đến tình trạng viêm kéo dài mạn tính. Hãy nhớ rằng ở bất kỳ bệnh nhân nào, có thể có nhiều cơ chế góp phần gây ra các triệu chứng COVID kéo dài (Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S., 2021) (xem Hình 4).

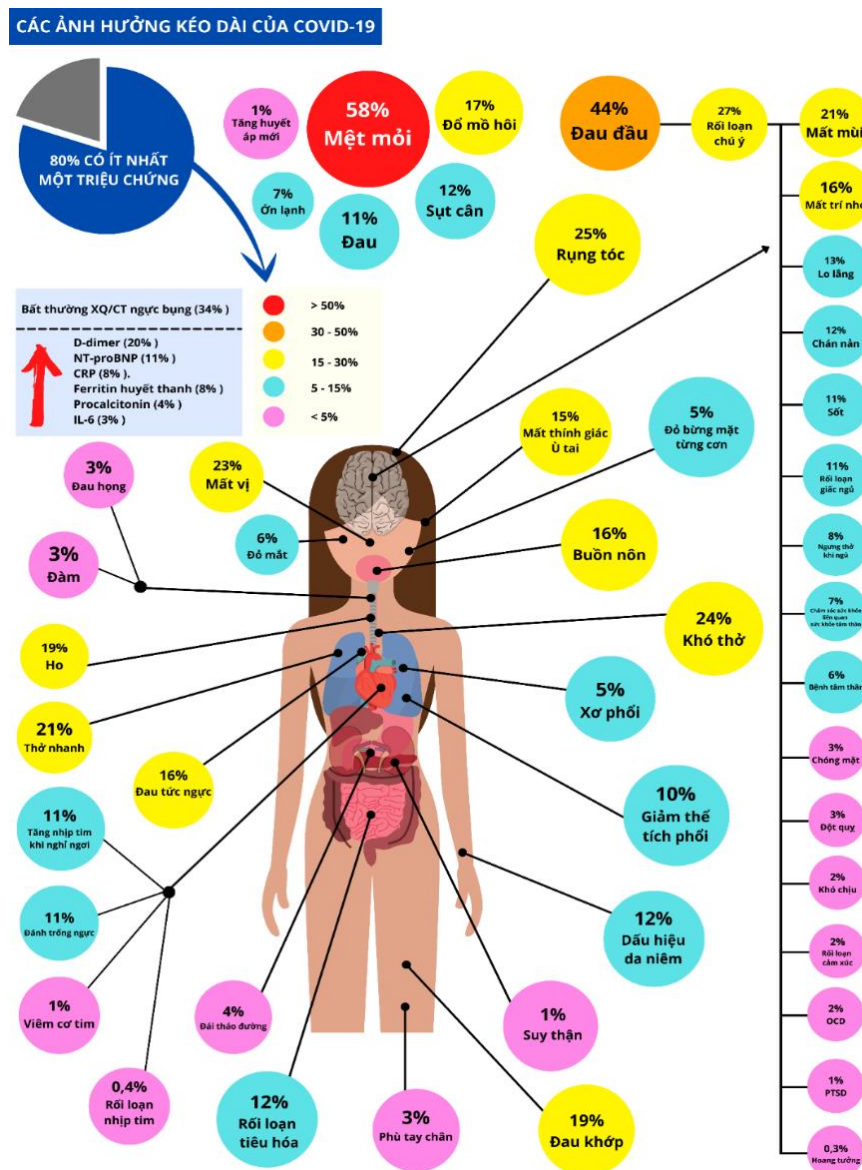


Hình 4: Các cơ chế COVID kéo dài

Nguồn: (Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S., 2021)

4.3. Triệu chứng có thể có của hội chứng COVID-19 kéo dài

Phân tích tổng hợp của các nghiên cứu bao gồm ước tính cho một hoặc nhiều triệu chứng báo cáo rằng 80% bệnh nhân mắc COVID-19 có các triệu chứng lâu dài. 5 biểu hiện thường gặp nhất là mệt mỏi (58%, KTC 95% 42–73), nhức đầu (44%, KTC 95% 13–78), rối loạn chú ý (27%, KTC 95% 19–36), rụng tóc (25% , KTC 95% 17–34), khó thở (24%, KTC 95% 14–36) Các triệu chứng khác liên quan đến bệnh phổi (ho, tức ngực, giảm khả năng khuếch tán phổi, ngưng thở khi ngủ và xơ phổi), tim mạch (loạn nhịp tim, viêm cơ tim), thần kinh (sa sút trí tuệ, trầm cảm, lo âu, rối loạn chú ý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế), và những triệu chứng khác không đặc hiệu như rụng tóc, ù tai và đổ mồ hôi ban đêm (Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S., 2021) (xem Hình 5).



Hình 5. Ảnh hưởng của Hội chứng COVID kéo dài

Nguồn: (Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S., 2021)

5. Biện pháp

5.1. Xã hội

Trong tình hình đại dịch COVID-19 diễn biến khó lường như hiện nay, việc duy trì một sức khỏe tâm thần tốt là yếu tố then chốt để người dân có thể đương đầu với những khủng hoảng y tế, xã hội nghiêm trọng. Do đó trong năm 2020, Liên hợp quốc đã đề nghị 3 nhóm giải pháp hướng đến giúp mọi người dân đặc biệt là các nhóm yếu thế như phụ nữ, trẻ em, người lớn tuổi, người khuyết tật,... đều được tạo điều kiện đảm bảo an sinh xã hội, chăm sóc sức khỏe tâm thần phù hợp với nhu cầu, có thể dễ dàng tiếp cận các dịch vụ hỗ trợ cả trong và sau đại dịch, đó cũng là tiền đề cho các quốc gia đối phó và phục hồi sau đại dịch COVID-19.

Dưới đây là các nhóm giải pháp mà Liên hợp quốc đưa ra.

5.1.1. *Áp dụng cách tiếp cận toàn xã hội để thúc đẩy, bảo vệ và chăm sóc sức khỏe tâm thần*

Việc đưa sức khỏe tâm thần và tâm lý xã hội vào chương trình phản ứng quốc gia đối với COVID-19 là điều cần thiết vì nó cải thiện chất lượng chương trình, nâng cao kỹ năng ứng phó của người dân trong cuộc khủng hoảng, giảm đau khổ và có khả năng tăng tốc độ phục hồi và xây dựng lại cộng đồng.

Tại Việt Nam đã có những chương trình chăm sóc sức khỏe tâm thần cho người dân như cung cấp thông tin liên hệ của các bác sĩ tâm thần tư vấn miễn phí, lập ra các phòng tư vấn tâm lý cho sinh viên tại Đại học Y dược TP.HCM, cung cấp các đường dây nóng để hỗ trợ người dân như 1022,...

Trong thời gian xảy ra đại dịch, các nhà hoạch định chính sách trong các lĩnh vực (y tế, an ninh, dịch vụ xã hội, giáo dục, truyền thông) phải xem xét các hành động của họ ảnh hưởng như thế nào đến sức khỏe tâm thần của người dân.

Các biện pháp an sinh xã hội và kinh tế là cần thiết để bảo vệ người dân khỏi tác động của việc mất sinh kế, càng làm sâu sắc thêm bất bình đẳng trong xã hội.

Có thể thấy chính phủ Việt Nam đã quan tâm đến những vấn đề này qua việc thực hiện các gói hỗ trợ hàng nghìn tỷ đồng dành cho những người thất nghiệp, kinh tế khó khăn trong đại dịch, cử các lực lượng như quân đội để giúp cung cấp thực phẩm cho người dân trong khu phong tỏa.

Cần tìm biện pháp cho trẻ em và thanh thiếu niên có thể học ngoài trường học.

Phòng ngừa và giải quyết bạo lực gia đình - đối với phụ nữ, trẻ em, người lớn tuổi hoặc người khuyết tật - phải là một phần quan trọng trong các kế hoạch ứng phó COVID-19 quốc gia.

Giải quyết sự phân biệt đối xử đối với nhân viên chăm sóc sức khỏe và những người đã hoặc đang mắc COVID-19 phải được đặt ra và thực hiện ở các quốc gia có sự phân biệt đối xử đó.

Điều quan trọng là chính phủ và các tổ chức phải có phương pháp truyền thông về COVID-19 theo những cách khác nhau để giúp người dân nâng cao sức khỏe tâm thần và hạnh phúc tâm lý xã hội. Để giảm sự lây lan của vi-rút và sự lo lắng trong dân chúng cần phải thường xuyên cập nhật về đại dịch, cung cấp thông tin dựa trên bằng chứng với

ngôn ngữ đơn giản mà mọi người có thể hiểu được, có thể tiếp cận toàn diện thông qua các kênh mà họ sử dụng.

5.1.2. Đảm bảo các dịch vụ cấp cứu tâm thần và hỗ trợ tâm lý luôn sẵn có và bao phủ rộng đến mọi người

Cần hỗ trợ các hoạt động cộng đồng nhằm tăng cường sự gắn kết xã hội, đoàn kết và ứng phó lành mạnh, giảm bớt sự cô đơn và nâng cao sức khỏe tâm lý xã hội.

Cần tăng cường các cơ chế hỗ trợ cộng đồng và tình nguyện viên đã có từ trước hoặc mới đây nhằm vào những người dễ bị tổn thương. Điều này bao gồm hỗ trợ cho người lớn tuổi, nhân viên y tế tuyến đầu và những người mất kế sinh nhai.

Cần nỗ lực giúp những người bị cô lập được kết nối với mọi người, giảm sự cô đơn (đặc biệt là ở người lớn tuổi) và giảm sự buồn chán (đặc biệt ở trẻ em và thanh thiếu niên).

Khi mọi người buộc phải ở nhà, có thể hỗ trợ từ xa (ví dụ: qua điện thoại, tin nhắn văn bản hoặc video), tùy thuộc vào bối cảnh và nhu cầu của người đó.

Phải có dịch vụ chăm sóc trực tiếp cho những người bị rối loạn tâm thần, thần kinh hoặc sử dụng chất kích thích nghiêm trọng (ví dụ, rối loạn tâm thần, trầm cảm nặng, mê sảng, động kinh, lệ thuộc vào chất kích thích) và khuyết tật tâm lý xã hội. Dịch vụ chăm sóc cần được thực hiện một cách an toàn với các thiết bị bảo hộ cá nhân.

Đảm bảo rằng những người mắc cả COVID-19 và các vấn đề sức khỏe tâm thần phải được tiếp cận bình đẳng với các dịch vụ chăm sóc sức khỏe, xã hội như những người mắc COVID-19 khác, không bị phân biệt đối xử.

Để mọi người dân Việt Nam dễ dàng tiếp cận các dịch vụ chăm sóc sức khỏe tâm thần, ngoài sự trợ giúp của các tổ chức chính phủ còn có nhiều nhóm tình nguyện tư vấn tâm lý miễn phí được lập ra như đội ngũ Hỗ trợ tâm lý xã hội (PSFA), chương trình “Vaccine tinh thần” do Đại học Khoa học Xã hội và Nhân văn tổ chức, đường dây nóng tư vấn tâm lý Ngày mai,...

5.1.3. Hỗ trợ phục hồi sau mắc COVID-19 bằng cách xây dựng các dịch vụ sức khỏe tâm thần

Các quốc gia trung bình chỉ dành 2% ngân sách y tế cho sức khỏe tâm thần. Do nhu cầu dài hạn gia tăng bởi đại dịch, đây là thời điểm để giải quyết sự thiếu công bằng và tổ chức các dịch vụ chăm sóc sức khỏe tâm thần dựa vào cộng đồng với giá cả phải chăng, hiệu quả và bảo vệ quyền con người như một phần của kế hoạch phục hồi sau COVID-19 ở bất kỳ quốc gia nào.

Chăm sóc sức khỏe tâm thần phải được nằm trong các gói quyền lợi chăm sóc sức khỏe và các chương trình bảo hiểm để đảm bảo các nhu cầu sức khỏe tâm thần thiết yếu của người dân cũng được hưởng bảo hiểm.

Các khoản đầu tư sẽ làm giảm tác động của COVID-19 đến sức khỏe tâm thần và sẽ giúp các quốc gia đảm bảo có sự chuẩn bị tốt hơn để giúp người dân của mình luôn khỏe mạnh về tinh thần, dù trong trường hợp khẩn cấp hay không.

5.2. Cá nhân

Trong một nghiên cứu về sự biểu hiện hô hấp trong COVID-19 và “Long Covid” của tác giả Vinod Nikhra và cộng sự cho rằng bên cạnh những nỗ lực của xã hội, thì mỗi người bệnh cũng cần ý thức tự chăm sóc bản thân cả về thể chất lẫn tinh thần, đặc biệt cần lưu ý “Hội chứng COVID kéo dài”. Người ta thấy rằng, các bệnh nhân hồi phục sau khi mắc bệnh COVID-19 đều cần được theo dõi lâm sàng! Sau khi đánh giá lâm sàng và làm các xét nghiệm cần thiết, bệnh nhân cần được quản lý theo biểu hiện lâm sàng, mức độ tổn thương cơ quan và các biến chứng kèm theo. Theo nguyên tắc, những người có các triệu chứng liên tục hoặc tiền sử COVID-19 nặng cần đánh giá tim - phổi trước khi được khuyến trở lại hoạt động thể chất. Đối với đánh giá di chứng có liên quan đến tim – phổi, bệnh nhân cần hạn chế hoạt động thể chất, sau đó là được đánh giá sức khỏe định kỳ. Vì vậy, những người có các triệu chứng nhẹ trong thời gian bị bệnh COVID-19 đồng thời không có triệu chứng trong thời gian khỏi bệnh, họ nên trở lại hoạt động thể chất với ít nhất một tuần mỗi giai đoạn. Các giai đoạn đã được phác thảo như:

Giai đoạn 1: Tập thở, vươn vai nhẹ, đi bộ nhẹ nhàng.

Giai đoạn 2: Đi bộ cường độ thấp, các công việc gia đình và làm vườn nhẹ nhàng, tập yoga nhẹ.

Giai đoạn 3: Thể dục nhịp điệu cường độ vừa phải và thử thách sức bền.

Giai đoạn 4: Thể dục nhịp điệu cường độ vừa phải và thử thách sức mạnh với các kỹ năng phối hợp và vận hành.

Giai đoạn 5: Trở lại mô hình tập thể dục và hoạt động thể chất thường xuyên.

Bệnh nhân cũng cần máy đo nồng độ oxy trong máu theo mạch đập để theo dõi chỉ số SpO2 mỗi ngày. Đối với COVID-19, có một hiện tượng mới là “giảm oxy mô thâm lặn” – oxy tới mô giảm xuống mức mà đáng lý ra bệnh nhân phải có triệu chứng, nhưng thực tế thì họ cảm thấy hoàn toàn khỏe mạnh cho đến khi đột ngột rơi vào tình trạng nguy kịch. Chính vì vậy, việc theo dõi chỉ số SpO2 hàng ngày là vô cùng cần thiết.

5.3. Cộng đồng

Việc ngăn chặn sự lây lan của COVID-19 đã dẫn đến sự thay đổi mạnh mẽ từ việc tư vấn trực tiếp sang tư vấn từ xa. Một nghiên cứu khảo sát cho thấy những bệnh nhân COVID-19 mong đợi nhiều hơn từ dịch vụ chăm sóc sức khỏe ban đầu, vì vậy việc theo dõi thường xuyên rất có ích cho khả năng hồi phục lại của gia đình họ. Nhiều bệnh nhân cảm thấy thiếu thốn về các nguồn hỗ trợ từ cộng đồng cũng như lời khuyên từ hỗ trợ tư vấn y tế an toàn. Họ mong muốn có ai đó lắng nghe và thừa nhận tác động của dịch bệnh gây ra các triệu chứng đối với họ (Razai, M. S., Al-Bedaery, R., Anand, L., Fitch, K., Okechukwu, H., Saraki, T. M., & Oakeshott, P., 2021). Một báo cáo khác cho thấy bệnh nhân có các triệu chứng tâm lý không giải thích được về mặt y tế đã giảm các triệu chứng lo âu và trầm cảm khi liệu pháp tâm lý được cung cấp qua internet so với điều trị trực tiếp thông thường (Chavooshi, B., Mohammadkhani, P., & Dolatshahi, B., 2016).

Tuy nhiên, việc sử dụng hiệu quả tham vấn qua video và các công nghệ dựa trên web khác có thể bị hạn chế ở các khu vực thiếu thốn cơ sở vật chất hoặc nông thôn, ở các nhóm dân cư có trình độ sức khỏe thấp và một số người lớn tuổi. Tại TPHCM, trong thời điểm dịch bùng phát, ngoài những bệnh viện đã chiến được thành lập để điều trị trực tiếp cho bệnh nhân COVID-19 có nguy cơ cao còn có các tổ chức hỗ trợ tư vấn y tế từ xa qua

các công cụ trực tuyến như chương trình “Theo dõi F0” tại nhà của ĐHY Dược TPHCM tại quận 10, quận 8, quận Bình Tân hay “Đội y tế từ xa” của ĐHY Khoa Phạm Ngọc Thạch,...Ngoài ra, còn có những tổ chức hỗ trợ cho mượn bình oxy miễn phí trong và ngoài TPHCM cho những gia đình đang chờ đợi sự hỗ trợ từ địa phương hoặc cách ly tại nhà.

6. Kết luận và kiến nghị

Đại dịch COVID-19 đã ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe thể chất của con người đi kèm với những di chứng kéo dài do COVID-19 để lại. COVID-19 cũng là mầm mống của một cuộc khủng hoảng lớn về sức khỏe tâm thần. Có một sức khỏe tâm thần tốt là vô cùng quan trọng để có thể vượt qua thời gian khó khăn của dịch bệnh hiện tại. Do đó, điều cần thiết là phải bảo vệ sức khỏe tâm thần của người dân và phát triển các biện pháp can thiệp tâm lý kịp thời, đẩy mạnh các biện pháp an sinh xã hội, xây dựng hệ thống điều trị bệnh COVID-19 đi kèm với sự cung ứng những nhu cầu thiết yếu trong cuộc sống hàng ngày cho người dân. Từ đó, mọi người có thể an tâm tập trung điều trị COVID-19 và cải thiện được sức khỏe tâm thần, đặc biệt là các nhóm đối tượng dễ bị tổn thương trong đại dịch COVID-19. Đây là vấn đề cần được chính quyền quan tâm, và có vai trò rất quan trọng đối với mỗi quốc gia trong khả năng ứng phó và phục hồi lại đất nước sau đại dịch COVID-19. Sự đầu tư dịch vụ, hỗ trợ sức khỏe tâm thần ngay từ bây giờ sẽ càng giảm đi phần nào tác động của COVID-19 đến sức khỏe tâm thần trên toàn xã hội, giúp người dân phục hồi nhanh hơn từ đại dịch. Bên cạnh những nỗ lực của xã hội, thì mỗi người bệnh cũng cần ý thức tự chăm sóc bản thân cả về thể chất lẫn tinh thần thông qua những biện pháp đã được nêu trên, đặc biệt cần lưu ý “Hội chứng COVID kéo dài”. Tuy nhiên, điều cần thiết và khó khăn đó là phải xác định được những đối tượng, cá nhân nào dễ bị tổn thương, có nhu cầu được chăm sóc sức khỏe tâm thần - thể chất và cách thức giúp họ tiếp cận điều trị nhanh chóng.

LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian nghiên cứu và hoàn thành bài tham luận. Chúng tôi xin cảm ơn bạn Châu Hào Nam Y16 – Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thiện nội dung bài viết này.

Tài liệu tham khảo

- Armitage, R., & Nellums, L. B. (2020). COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *Lancet Public Health*, 5(5), e256. doi:10.1016/S2468-2667(20)30061-X
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, 395(10227), 912-920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8
- Galea, S., Merchant, R. M., & Lurie, N. (2020). The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med*, 180(6), 817-818. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1562
- Guo, Q., Zheng, Y., Shi, J., Wang, J., Li, G., Li, C., . . . Yang, Z. (2020). Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain Behav Immun*, 88, 17-27. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.038
- Javed, B., Sarwer, A., Soto, E. B., & Mashwani, Z. U. (2020). The coronavirus (COVID-19) pandemic's impact on mental health. *Int J Health Plann Manage*, 35(5), 993-996. doi:10.1002/hpm.3008
- Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*, 174(1), 69-79. doi:10.7326/M20-5008

- Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., & Krishnan, U. M. (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*, 179, 85-100. doi:10.1016/j.biochi.2020.09.018
- Rico-Uribe, L. A., Caballero, F. F., Martin-Maria, N., Cabello, M., Ayuso-Mateos, J. L., & Miret, M. (2018). Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One*, 13(1), e0190033. doi:10.1371/journal.pone.0190033
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., . . . Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(24), 759-765. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 8(5), 416-427. doi:10.1016/S2215-0366(21)00084-5
- Raman, B., Cassar, M. P., Tunnicliffe, E. M., Filippini, N., Griffanti, L., Alfaro-Almagro, F., Okell, T., Sheerin, F., Xie, C., Mahmood, M., Mózes, F. E., Lewandowski, A. J., Ohuma, E. O., Holdsworth, D., Lamlum, H., Woodman, M. J., Krasopoulos, C., Mills, R., McConnell, F., Wang, C., . . . Neubauer, S. (2021). Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*, 31, 100683. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>
- Shanbehzadeh, S., Tavahomi, M., Zanjari, N., Ebrahimi-Takamjani, I., & Amiri-Arimi, S. (2021). Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *Journal of psychosomatic research*, 147, 110525. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110525>
- McNally, R. J., Robinaugh, D. J., Wu, G. W. Y., Wang, L., Deserno, M. K., & Borsboom, D. (2015). Mental Disorders as Causal Systems: A Network Approach to Posttraumatic Stress Disorder. *Clinical Psychological Science*, 3(6), 836-849. <https://doi.org/10.1177/2167702614553230>
- Arab-Zozani, M., Hashemi, F., Safari, H., Yousefi, M., & Ameri, H. (2020). Health-Related Quality of Life and its Associated Factors in COVID-19 Patients. *Osong public health and research perspectives*, 11(5), 296-302. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.5.05>
- Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., Estrada, I., Latorre, A., González-Jiménez, P., Feced, L., Bouzas, L., Yépez, K., Ferrando, A., Hervás, D., Zaldívar, E., Reyes, S., Berk, M., & Menéndez, R. (2021). Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *Journal of internal medicine*, 290(3), 621-631. <https://doi.org/10.1111/joim.13262>
- Tomasoni, D., Bai, F., Castoldi, R., Barbanotti, D., Falcinella, C., Mulè, G., Mondatore, D., Tavelli, A., Vegni, E., Marchetti, G., & d'Arminio Monforte, A. (2021). Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy. *Journal of medical virology*, 93(2), 1175-1179. <https://doi.org/10.1002/jmv.26459>
- Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*, 93(2), 1013-1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., Melloni, E., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, & Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, behavior, and immunity*, 89, 594-600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
- Ahmed, H., Patel, K., Greenwood, D. C., Halpin, S., Lewthwaite, P., Salawu, A., Eyre, L., Breen, A., O'Connor, R., Jones, A., & Sivan, M. (2020). Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *Journal of rehabilitation medicine*, 52(5), jrm00063. <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The lancet. Psychiatry*, 7(7), 611-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Hatch, R., Young, D., Barber, V., Griffiths, J., Harrison, D. A., & Watkinson, P. (2018). Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Critical care (London, England)*, 22(1), 310. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2223-6>

- Yuan, B., Li, W., Liu, H., Cai, X., Song, S., Zhao, J., Hu, X., Li, Z., Chen, Y., Zhang, K., Liu, Z., Peng, J., Wang, C., Wang, J., & An, Y. (2020). Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.062>
- Que, J., Shi, L., Deng, J., Liu, J., Zhang, L., Wu, S., Gong, Y., Huang, W., Yuan, K., Yan, W., Sun, Y., Ran, M., Bao, Y., & Lu, L. (2020). Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: a cross-sectional study in China. *General psychiatry*, 33(3), e100259. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100259>
- Bagcchi S. (2020). Stigma during the COVID-19 pandemic. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(7), 782. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30498-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30498-9)
- Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(3), 869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
- Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. June 2021. Respiratory Manifestations in COVID-19 and ‘Long Covid’: The Morbidity, Complications and Sequelae: Vinod Nikhra.
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2021.01.27.21250617. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
- Chavooshi, B., Mohammadkhani, P., & Dolatshahi, B. (2016). A Randomized Double-Blind Controlled Trial Comparing Davanloo Intensive Short-Term Dynamic Psychotherapy as Internet-Delivered Vs Treatment as Usual for Medically Unexplained Pain: A 6-Month Pilot Study. *Psychosomatics*, 57(3), 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2016.01.001>
- Razai, M. S., Al-Bedaery, R., Anand, L., Fitch, K., Okechukwu, H., Saraki, T. M., & Oakeshott, P. (2021). Patients' Experiences of "Long COVID" in the Community and Recommendations for Improving Services: A Quality Improvement Survey. *Journal of primary care & community health*, 12, 21501327211041846. <https://doi.org/10.1177/21501327211041846>
- World Health Organization WHO. (2020). Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020
- Centers for Disease Control and Prevention CDC. (2021). Difference between COVID-19 & Flu
- Pan American Health Organization PAHO. (2013). Mental Health
- United Nations. (2020). Policy Brief: COVID-19 and the Need for Action on Mental Health
- World Health Organization WHO. (2019). Mental disorders
- Pan American Health Organization PAHO. (2020). COVID-19 Recommended interventions in mental health and psychosocial support (MHPSS) during the pandemic
- United Nations International Children’s Fund UNICEF. (2020). The impact of COVID-19 on the mental health of adolescents and youth
- American Psychological Association APA. (May 2020). Stress in America 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention CDC. (May 03, 2020). Mental health and coping during COVID- 19
- Potloc. 16 Apr, 2020. Insights from the Canadian front lines of the COVID-19 pandemic: Reinaldo Calcano
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Centers for Disease Control and Prevention CDC. (August 02, 2021). COVID-19 Risks and Vaccine Information for Older Adults
- Centers for Disease Control and Prevention CDC. (August 16, 2021). Pregnant and Recently Pregnant People
- Centers for Disease Control and Prevention CDC. (July 22, 2021). Reducing Stigma

The formation mechanisms and treatment of cytokine storm in COVID-19

Nguyen Dac Duy Nghiem^{1*}

¹Hue University of Medicine and Pharmacy

*Corresponding author: nddnghiem@huemed-uni.edu.vn

ARTICLE INFO	ABSTRACT
DOI:	The Covid-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has become a global crisis and impacted not only the health and the spirits but also the socio-economic status of the affected countries. Hematologic and immunological changes in the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus infection have been studied such as thrombocytopenia; coagulation disorders, leukocyte, hemoglobin and red blood cell abnormalities; especially, cytokine storm (CS). CS is the result of an overproduction of proinflammatory cytokines secreted by cells of the immune system that are stimulated by various causes such as malignancy, autoimmune diseases, organ transplantation especially infections and infection with the SARS virus-CoV-2 is one of the causes of CS. It is these cytokines that act on cells and tissues causing symptoms of fever, cough, shortness of breath, respiratory failure, coagulation disorders, multiple organ failure and can be fatal in severe cases. Therefore, clinicians and paraclinicalists are very interested in the mechanism of cytokine storm formation so that they can have the right strategy and treatment regimen for the patient. In this review, we aim to provide the most basic knowledge in the process of formation and basic treatment of CS.
Received:	
Revised:	
Accepted:	
Keywords:	
COVID-19, cytokine storm, interleukin (IL),	

1. Introduction

The Covid-19 pandemic is a pandemic of infectious diseases caused by the virus SARS-CoV-2 and its variants that appeared at the end of December 2019 until now, taking place on a global scale. The SARS-CoV-2 virus that causes coronavirus disease 2019 (COVID-19) has the ability to spread very quickly and cause death because of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multi-organ failure. In severe cases, clinical symptoms deteriorate rapidly and are mainly due to an overstimulated systemic inflammatory response, which is called a cytokine storm (Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H et al, 2020).

Although though a variety of treatments to mitigate cytokine storm have been introduced, no concrete treatment recommendations have been issued so far for COVID-19. In recent studies, cytokine blockades targeting specific cytokines, such as interleukin (IL)-1 and IL-6 or Janus kinase (JAK) pathway have shown promising potential for the

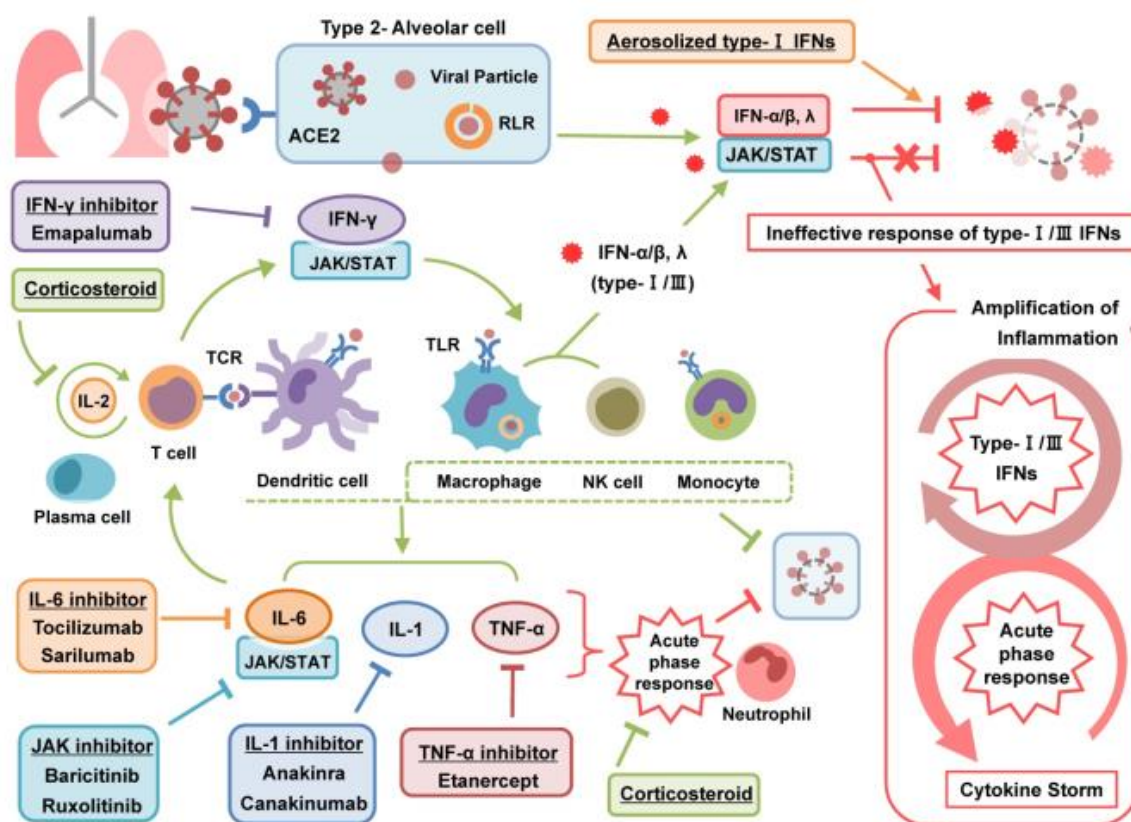
treatment of COVID-19. In addition, traditional anti-inflammatory drugs, including corticosteroids and colchicine, are also being studied for treating COVID-19 [Jae Seok Kim¹, Jun Young Lee¹, Jae Won Yang¹, Keum Hwa Lee, et al, 2020). Understanding the pathogenesis of cytokine storms plays an important role in accurate diagnosis and effective treatment.

2. Immunopathogenesis of cytokin storm

The SARS-CoV-2 virus enters host cells through the angiotensin converting enzyme 2 receptor, the ACE2 receptor is present on the respiratory epithelial cell membranes. Upon entering the host cell, the antigen-independent innate immune response occurs first to fight the microorganism with the participation of neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes, macrophages, mast cells, natural killer cells, and bronchial epithelial cells (Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG, 2016). Following initial COVID-19 infection, lung-resident dendritic cells (DCs) become activated and change to antigen-presenting cells (APCs). In the lung, DCs reside in and below the airway epithelium, the alveolar septa, pulmonary capillaries, and airway spaces (Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, Walker J, 2009). Then, the APCs present the viral antigen and migrate to the lymph node, where they present the antigen to the naive helper T cells (Th0) through the MHC complex (Major Histocompatibility Complex) and peptides. After the Th0 receptor is stimulated by MHC and peptide complex, Th0 becomes activated, proliferates, and differentiates into Th1 and Th2 cells. In addition, APC also presents antigens to cytotoxic T cells (Tc) through MHC and peptide complex; Tc secretes cytotoxic molecules such as granzyme B to destroy infected epithelial cells (Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B, 2012).

Th1 cells stimulate cellular immunity and release proinflammatory cytokines such as IFN- γ , IL-1 β , IL-12 and TNF- α . IFN- γ inhibits viral replication and enhances antigen presentation. In contrast, Th2 cells activate humoral immunity to produce antibodies and release anti-inflammatory cytokines such as TGF- β , IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 and IL-13. And in fact, a balance between Th1 (inflammatory) and Th2 (anti-inflammatory) lymphocyte activity is observed in healthy adults infected with COVID-19 (Gholam Hossein Meftahi, Zohreh Jangravi, Hedayat Sahraei, Zahra Bahari, 2020).

It was observed that ARDS, pneumonia and multiple organ dysfunction are the main immune-clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. The severe multi-organ damage was caused by the cytokine storm and not by the direct damaging effects of the virus itself. It is noteworthy that when infected with SARS-CoV-2 in adults and people with chronic diseases, the immune response becomes strong and uncontrollable (Gholam Hossein Meftahi, Zohreh Jangravi, Hedayat Sahraei, Zahra Bahari, 2020). Several studies reporting in most patients infected with SARS-CoV-2 showed markedly increased serum levels of proinflammatory cytokines, including IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, IP10, C-reactive protein (CRP), MCP1, and MIP1 α (Schett G, Sticherling M, Neurath MF, 2020). For example, autopsies in patients who died from SARS-CoV-2 showed atrophy and necrosis of the spleen, lymph node necrosis, hemorrhage in the kidneys, hepatomegaly, and degeneration of the neurons in the nervous system (Gholam Hossein Meftahi, Zohreh Jangravi, Hedayat Sahraei, Zahra Bahari, 2020).



Picture 1: The mechanism of cytokine storm formation (Jae Seok Kim, Jun Young Lee, Jae Won Yang, Keum Hwa Lee et al, 2020).

Among various cytokines related to cytokine storm, IL-1 and IL-6 have been described as key cytokines in some patients, along with TNF- α , that play an important role in acute phase responses of inflammation. IL-1, IL-6, and TNF- α are produced by dendritic cells, monocytes and macrophages that are activated by PRRs, and initiate a series of acute inflammatory reactions through activation of innate immunity (Jae Seok Kim, Jun Young Lee, Jae Won Yang, Keum Hwa Lee et al, 2020).

A recent article presented an interesting concept of a cytokine storm in COVID-19. The study argued that the cytokine storm in COVID-19 is the result from a failure of the immune system to remove the virus. McGonagle D et al divided the CS into two phases: the first is a temporary immune-deficient condition and the second is an overactive immune system to compensate for the first and is the clinical manifestation of CS (McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C, 2020).

3. Treatment

The consequences of CS are mainly due to over-secreted cytokines that act on cells, tissues, and organs. Therefore, to treat CS, it is necessary to use measures to inhibit these cytokines.

Inhibition of IL-1 signaling

IL-1 is one of the major pro-inflammatory cytokines. It is comprised of two types of ligands, IL-1 α and IL-1 β , of which IL-1 β plays a major role with systemic effects. IL-

IL-1 is primarily produced by innate immune cells such as macrophages and monocytes. IL-1 is anti-inflammatory to select immune cells and induce acute phase responses.

Anakinra is an IL-1 receptor inhibitor, which has been used effectively to treat inflammatory diseases ranging from rheumatoid arthritis to cytokine storm (Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, 2011). Another IL-1 inhibitor, canakinumab, a human monoclonal antibody that neutralizes IL-1 β , has also been shown to be useful in the treatment of various types of rheumatic diseases (Cavalli G, Dinarello CA, 2018). A few studies have suggested beneficial effects with the use of anakinra in COVID-19. A recent retrospective cohort study of patients with COVID-19 and ARDS showed that high-dose anakinra could be used safely and improved respiratory function (Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, et al, 2020).

Inhibition of IL-6 signaling

IL-6 is an important pro-inflammatory cytokine that has pleiotropic effects. It is induced by infection or tissue injury and rapidly elicits acute reactions. IL-6 promotes the production of various acute phase proteins in hepatocytes and is involved in the metabolism of iron by regulating hepcidin to fight infection. Thus, IL-6 plays a role in promoting the inflammatory responses and activating immunity against infection or injury (Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T, 2014).

Many studies have demonstrated that IL-6 is significantly elevated in patients with COVID-19. One study showed that non-survivors had higher IL-6 levels than survivors (Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al, 2020), and another recent study suggested that a high level of IL-6 predicted the risk of requiring mechanical ventilation (Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, et al, 2020).

A few IL-6 inhibitors have been used in treating auto-immune disorders and related cytokine storm. Tocilizumab (TCZ), an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, has been used to treat various types of rheumatologic diseases, including rheumatoid arthritis, with excellent efficacy. Sarilumab and tocilizumab have shown beneficial effects in reducing severity and mortality in severe COVID-19. A recent retrospective cohort study of 1,351 patients with COVID-19 and pneumonia showed that tocilizumab significantly reduced the mechanical ventilation risk or death (Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, et al, 2020). In an observational study of 154 patients requiring mechanical ventilation, tocilizumab reduced the risk of death by 45%. However, this study also showed that, with tocilizumab, the risk of superinfection significantly increased (Somers E, Eschenauer G, Troost J, Golob J, et al, 2020).

Inhibition of JAK pathway

JAK is an intracellular tyrosine kinase that mediates signals from cytokines, hormones, and growth factors. JAK inhibitors, including ruxolitinib and baricitinib, have been used to treat a variety of autoimmune and hematology diseases. JAK inhibition is thought to be able to effectively suppress cytokine storm because it can non-selectively inhibit the activity of many cytokines. However, nonselective inhibitors of cytokines have a risk of secondary infection, because they also suppresses the innate immune system's defenses against pathogenic microorganisms such as viruses, bacteria, or fungi.

JAK inhibition in COVID-19 appears to offer two clinical advantages. JAK inhibitors block cytokine signaling, thereby reducing excessive inflammatory responses, as well as the entry of SARS-CoV-2, in the early phase of infection (Seif F, Aazami H, Khoshmirsafa M, Kamali M, et al, 2020) and JAK inhibitors can impede the entry and proliferation of SARS-CoV-2 (Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, et al, 2020). A 2020 multicenter study demonstrated that baricitinib reduced ICU admissions, mortality, and increased hospital discharges (Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, et al, 2020).

Other anti-inflammatory or immunosuppressive agents

In addition to drugs that inhibit cytokine signaling, anti-inflammatory and immunosuppressive drugs are also used to treat CS. This shows that anti-inflammatory treatment is as important as anti-viral treatment in the treatment of COVID-19. Glucocorticoids are not only immunosuppressive but also anti-inflammatory by inhibiting the production of prostaglandins and leukotrienes. Evidence supporting the use of glucocorticoids in severe COVID-19, however, is lacking (Russell CD, Millar JE, Baillie JK, 2020).

Therapeutic plasma exchange (TPE) or therapeutic plasmapheresis.

The procedure of therapeutic plasmapheresis is based on the fact that removal of abnormal accumulated substances such as cytokines or autoantibodies from the plasma can be therapeutic in certain situations. The American Society for Apheresis 2019 guidelines define sepsis with multi-organ dysfunction as category 3 and grade 2B recommendation for TPE .TPE is a therapeutic approach to control cytokine storm and coagulopathy during respiratory viral pandemics. The main factor in the success of plasmapheresis is to start in the early stages of inflammation, in which there is a very high concentration of inflammatory cytokines (Sahar Balagholi, Rasul Dabbaghi, Peyman Eshghi, Seyed Asadollah Mousavi, 2021).

Plasma transfusion of recovered COVID-19 patients

COVID-19 Convalescent plasma (CCP) has been widely used to treat patients infected with Covid-19 because it contains antibodies against the virus SARS-CoV-2. CCP is safe and may confer clinical benefits, including faster viral clearance, particularly when administered early in the disease course. The vast majority of patients who recover from COVID-19 illness develop circulating antibodies to various SARS-CoV-2 proteins as early as one to three weeks following infection, which are detectable by ELISA or other quantitative assays and often correlate with the presence of neutralizing antibodies. In a retrospective study of a subset of COVID-19 patients with data available on titer of neutralizing antibodies in the administered CPP, the relative risk of mortality was lower in hospitalized but non-ventilated patients receiving high-titer versus low-titer CPP (Joyner MJ et al, 2021).

4. Conclusion

Cytokine storm is a serious clinical condition caused by an excessive systemic inflammatory responses, resulting in severe damage in multiple organs such as lung, cardiovascular, brain, digestive system, kidney, liver and even dead. The main treatments are anti-inflammatory, antiviral therapy, which remains an important part of COVID-19

treatment. Currently, many anti-inflammatory agents have been tried to treat cytokine storms and some positive results are being reported. In this review, I have introduced TPE and CCP as two alternative approaches in the treatment of cytokine storm that offer practical results. It is hoped that in the future, these methods will be further studied and widely applied in the medical industry. Hope the COVID-19 pandemic will soon pass and life will return to normal as before.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank the organizers for allowing me as well as young researchers to participate in the Workshop "Scientific research and understanding of VACXIN COVID - 19". For me, this is a valuable experience when participating in writing this review. Once again I sincerely thank you.

References

- Campochiaro, C., Della-Torre, E., Cavalli, G., De, L. G., Ripa, M., Boffini, N.,...Lorenzoc, D. (2020). Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*, 76:43-49.
- Cavalli, G., De, L. G., Campochiaro, C., Della-Torre, E., Ripa, M., Canetti, D.,... Lorenzo, D. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2(6):e325-e31. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2.
- Cavalli, G., & Dinarello, C. A. (2018). Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*, 9:1157.
- Gholam, H. M., Zohreh, J., Hedayat, S., & Zahra, B. (2020). The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. *Inflammation Research*, <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>.
- Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., Hellmuth, J. C., Bergwelt-Baildon, M. V.,...Tobias, W. M. D. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*, 146(1):128-36.e4.
- Joyner, M. J., Carter, R. E., Senefeld, J. W., Klassen, S. A., Mills, J. R., Johnson, P. W.,... Casadevall, A. (2021). Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19, *New Eng J Med*, 10.1056/NEJMoa2031893.
- Luckheeram, R.V., Zhou, R., Verma, A.D., & Xia, B. (2012). CD4+ T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol*, 2012:1–12.
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*, p:102537.
- Miettunen, P. M., Narendran, A., Jayanthan, A., Behrens, E. M., & Cron, R. Q. (2020). Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 50(2):417-419.
- Moldoveanu, B., Otmishi, P., Jani, P., Walker, J., Sarmiento, X., Guardiola, J.,... Yu, J. (2009). Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res*, 2:1-11.
- Richardson, P., Griffin, I., Tucker, C., Smith, D., Oechsle, O., Phelan, A.,...Stebbing, J. (2020). Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 395(10223 e): 30-31. doi:10.1016/S0140- 6736(20)30304-4.
- Robb, C. T., Regan, K. H., Dorward, D. A., & Rossi, A. G. (2016). Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin Immunopathol*, 38:425–48.

- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* 109, p:102433.
- Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 395(10223):473-475.
- Sahar, B., Rasul, D., Peyman, E., Seyed, A. M., Farhad, H., & Saeed, M. (2020). Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfusion and Apheresis Science*, 59: 102993.
- Schett, G., Sticherling, M., & Neurath, M. F. (2020). COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases?. *Nat Rev Immunol*, 20:271–272.
- Seif, F., Aazami, H., Khoshmirsafa, M., Kamali, M., Mohsenzadegan, M., Pornour, M.,...Davood, M. (2020). JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol*, 181(6):467-475.
- Somers, E., Eschenauer, G., Troost, J., Golob, J., Gandhi, T., Wang, L.,...Jason M. P. (2020). Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*, ciaa954. Doi: 10.1093/cid/ciaa954.
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 6(10):a016295.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H.,...You, S. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 8(5):475-81.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z.,...Bin, C. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229):1054-1062.

Tiên lượng mức độ trầm trọng của bệnh nhân nhiễm Covid-19 bằng chỉ số CD24-CSF1R

Prediction of severity of COVID-19-infected patients using CD24-CSF1R index

Nguyễn Tấn Thanh Giang¹, Lê Tâm Vy¹, Nguyễn Thành Đạt¹, Trương Ngọc Minh²,
Ngô Thanh Vân³, Nguyễn Minh Nam^{3*}

¹Trường Đại học Tân Tạo, Việt Nam

²Trường Đại học Quốc Tế - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

³ Khoa Y – Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: nmnam@medvnu.edu.vn

THÔNG TIN

TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

Duyệt đăng:

Từ khóa:

SARS-CoV-2, COVID-19, dấu ấn sinh học, chỉ số CD24-CSF1R, miễn dịch

Keywords:

SARS-CoV-2, COVID-19, biomarker, CD24-CSF1R Index, immunity

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) do coronavirus 2 gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng và đang là đại dịch toàn cầu. Hầu hết bệnh nhân không có triệu chứng; tuy nhiên, những bệnh nhân nặng vẫn phải đối mặt với nguy cơ tổn thương tạng, thậm chí tử vong. Do tiến triển nặng bất thường và các biến chứng hô hấp không dự đoán trước, hệ thống chăm sóc sức khỏe trở nên quá tải. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm tìm chỉ thị dự đoán mức độ nghiêm trọng của COVID-19. Dữ liệu lâm sàng và biểu hiện gen của 126 bệnh nhân được lấy từ Gene Expression Omnibus database. Dữ liệu thô được xử lý bằng phương pháp Transcripts Per Million (TPM) và được chuyển thành log₂ (TPM + 1). Đồ thị Violin, Kaplan-Meier plot, ROC curve và phân tích hồi quy tỷ lệ Cox được thực hiện để đánh giá giá trị tiên lượng của chỉ số đã thiết lập. Kết quả cho thấy, chỉ số CD24-CSF1R dự đoán chính xác bệnh nhân chuyển vào ICU với AUC là 0,8524. Bệnh nhân có chỉ số cao có số ngày không thở máy ít hơn. Chỉ số này có khả năng tiên lượng tốt đối với nguy cơ dùng máy thở. Tóm lại, chúng tôi đã chứng minh chỉ số CD24-CSF1R có thể dự đoán mức độ nghiêm trọng của bệnh nhân COVID-19, từ đó giúp cải thiện hiệu quả phân tầng mức độ nặng của bệnh nhân.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic causes serious clinical manifestations. Most patients are asymptomatic; however, critically ill patients still face a high risk of organ injury and/or worsening death. Due to asymptotia and unexpected respiratory complications, healthcare systems have been overloaded. Thus, this study aimed to identify a predictor that can predict the COVID-19 severity. Clinical and gene expression data were retrieved from the Gene Expression

Omnibus database, which consists of 126 patients. Raw data were processed using the Transcripts Per Million (TPM) method and then transformed using $\log_2(\text{TPM}+1)$ for normalization. Violin plots, Kaplan-Meier curves, ROC curves, and multivariate proportional Cox regression analyses were performed to evaluate the prognostic value of the established index. We found that the CD24-CSF1R Index was significantly associated with ICU admission and ventilatory status. The ROC curve produced a relatively accurate prediction of ICU admission with an AUC of 0.8524. In addition, patients with a high index had significantly fewer ventilator-free days than patients with a low index. Furthermore, the established index showed a strong prognostic ability for the risk of using machine ventilation in multivariate Cox regression analysis. In conclusion, we investigated the CD24-CSF1R Index as a novel predictor of COVID-19 severity. A high index score was associated with COVID-19 severity. The established index could be considered as a potential biomarker that improves the effectiveness of patients' severe stratification, prognostic methods, and lightens the healthcare system load in COVID-19.

1. Introduction

In the last months of 2019, a novel virus is known as coronavirus disease 2019 (COVID-19) which appeared as an epidemic that hit China with many patients with pneumonia of unknown etiology (Corman et al., 2020). It then spreads out as a global pandemic. After new cases started developing common signs of fever, cough, dyspnea, and by the same token, having fewer common symptoms of headache, sore throat, and runny nose. Currently, COVID-19 does not appear to slow down. Not only do many deaths increase, but people are also affected by more serious consequences, such as the economy (Susilawati, Falefi, & Purwoko, 2020), education (Tadesse & Muluye, 2020), psychology (Keshky, El Sayed, Basyouni, & Al Sabban, 2020), and especially the healthcare system (Lasater et al., 2021).

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is transferred by the respiratory system, and various new mutant strains are more dangerous (Machhi et al., 2020). Although a high percentage of infected patients have good prognoses, 5-10% still develop severe symptoms and require assistance in ICU and about 88% of them have been supported by mechanical ventilation because of acute hypoxemic respiratory failure (ARDS) (Lim et al., 2021). Due to airborne infections, overcrowding and understaffing have been created in numerous hospitals (Scales, 2020). Consequently, the current health system is paralyzed. Most patients are asymptomatic and do not require hospitalization (McIntosh, Hirsch, & Bloom, 2020). However, there is still a critical list characterized by respiratory dysfunction and/or various organ injuries. Currently, the investigation of the disease progression of COVID-19 mainly depends on clinical manifestations (da Rosa Mesquita et al., 2021). Meanwhile, as part of the screening

process, a quick test is crucial to classify patients' symptoms before considering them to be hospitalized. However, the classification methods remain constrained, and no effective methods have been proposed. This highlights that the start of the first symptoms, including mild and atypical symptoms, should be commenced by isolation practices (Cevik et al., 2020). However, with delays in the stratification of patients, the effectiveness of SARS-CoV-2 prevention might be challenging with early detection. Therefore, it is necessary to develop a potent approach for problem-solving.

Although there are several classification methods for COVID-19 patients, they remain limited. To begin with viral loads of SARS-CoV-2, several related studies have considered it to be associated with systemic inflammation, disease progression, and increased risk of death (Fajnzylber et al., 2020). The SARS-CoV-2 viral loads are similar in asymptomatic and symptomatic patients (He et al., 2020), and asymptomatic carrier popularity was greater than 50% among those who tested positive (Crisanti & Cassone, 2020). Thus, SARS-CoV-2 viral loads correlated with disease progression need to be determined in further studies. Recently, TMPRSS2 was found to be a potential biomarker for COVID-19 outcomes which exhibited sex differences in COVID-19 patients' outcomes and correlated with disease severity (Strope & Chau, 2020). Nonetheless, these results are a literature review and website statistics and are on the list of future direction studies (Strope & Chau, 2020). Furthermore, smell dysfunction was also considered to label infected cases at an early stage, but meaningful relationships between disease severity and comorbidities were not found (Moein et al., 2020). Although proteinuria was used to test the correlation of COVID-19 severity in the urine samples as a biomarker, the kidney involvement in COVID-19 infection seems multifactorial and not only because of viral infection (Ouahmi et al., 2021). In short, there is a demand for assisting the previous methods and optimizing the estimated prevalence of infection in COVID-19 patients at the early stage of diagnosis and prognosis, thereby reducing healthcare workers' deficiencies.

Despite the consent of SARS-CoV-2 vaccine utilization, its variants still appear to be more dangerous and resist vaccines. However, the effectiveness of vaccine protection remains limited. Thus, a biomarker is necessary to support patient stratification, especially in Vietnam. To discover novel biomarkers for predicting disease severity in COVID-19 patients, we identified two genes, CD24 (small cell lung carcinoma cluster 4 antigen) and CSF1R (Colony Stimulating Factor 1 Receptor), which were significantly correlated with clinical information. In this study, we hypothesized that a two-gene expression difference (CD24-CSF1R) might be a novel biomarker for predicting disease severity in COVID-19 patients.

2. Materials and methods

2.1 Data collection and reprocessing

RNA-Seq datasets of COVID-19 patients were retrieved from the National Center for Biotechnology Information Gene Expression Omnibus database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). The criteria for screening data were that the dataset must contain information related to COVID-19 severity, such as admission into the intensive care unit (ICU), disease severity, Charlson comorbidity index score, mechanical ventilatory status, and some other clinical information (age, sex). Finally, we collected a dataset with accession number GSE157103 for our study. A total of 126

samples were collected from 100 COVID-19 patients and 26 non-COVID-19 patients. The raw data were normalized using the Transcripts Per Million (TPM) method and then transformed using $\log_2(\text{TPM} + 1)$. Normalized data were used to calculate the differential gene expression between CD24 and CSF1R to establish the CD24-CSF1R Index for further analysis.

2.2 Correlation between the CD24-CSF1R Index and the COVID-19 severity-related clinical information

Normalized data from 126 patients were analyzed to compare the difference in the established index between two patient groups who were admitted to the ICU and those who were not admitted to the ICU, as well as ventilator-requiring and no ventilator-requiring groups. The mRNA expression levels of CD24 and CSF1R alone were also analyzed. All data were represented as violin plots.

2.3 Evaluate the established index's ability to predict ICU admission in COVID-19 patients

To assess the performance of the CD24-CSF1R Index, an ROC curve analysis was conducted using an online web tool named easyROC (<http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>) (Goksuluk, Korkmaz, Zararsiz, & Karaagaoglu, 2016). The file containing information about the ICU admission, CD24-CSF1R Index, and Charlson score was uploaded to the website. We set up ICU as the status variable, yes as the category for cases, and used the ROC01 method to determine the optimal cut-off values.

2.4 Correlation between the CD24-CSF1R Index and the clinical information in COVID-19 patients

The patients were divided into two groups based on the cut-off value of the CD24-CSF1R Index in the ROC analysis. Then, Kaplan-Meier curve analysis was carried out to compare the machine ventilation-free days between these two groups of COVID-19 patients. Univariate analysis was used to evaluate the correlation between the established index and clinical variables in COVID-19 patients. Multivariate proportional Cox regression analysis was performed to evaluate the impact of covariates including age, sex, and Charlson score on the independent prognostic ability of the CD24-CSF1R Index.

2.5 Network analysis of protein interactions

The search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) database v11.5 (<http://www.stringdb.org/>) was used to predict the protein interaction network of CD24 and CSF1R with other proteins. The network between proteins was built based on information from many sources, such as experimental data and computational prediction methods. The analytical parameters were set according to the default indicators.

2.6 Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using the R version 3.6.3 and Python version 3.9.6 programming language software (<https://www.r-project.org/>, <https://www.python.org/>) and their corresponding packages to assess the prognostic value of the established index. T-tests were used to compare the difference between two groups of clustered data, while ANOVA tests were used to compare more than two

groups, and all data were displayed using violin plots by seaborn Python package. Kaplan-Meier curve analysis was performed using the log-rank test from the survminer R package. The Chi-squared tests were used in the univariate analysis. All significance tests were two-sided, and a p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1 A high index score was associated with COVID-19 severity

The GSE157103 cohort included 126 patients and was used to identify whether there was any difference in the mRNA expression levels of *CD24* and *CFS1R* between patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit (ICU) (n = 50) and those not admitted to the ICU (n = 50). The results represented as violin plots showed that the mRNA expression level of *CD24* was significantly higher in patients with ICU settings than in patients without ICU (p = 1.102e-05, Fig.1A). In addition, *CSF1R* was highly expressed in the COVID-19/non-ICU group compared to the COVID-19/ICU group (p = 1.155e-09; Fig. 1B). Due to the distinct expression patterns between *CD24* and *CSF1R* in the context of ICU settings in COVID-19 patients, we integrated these two immune-related genes into an index so-called “CD24-CSF1R Index” and determined whether there is better discrimination based on this established index between two patient groups. The violin plot indicated a significant difference between the patients with COVID-19 admitted to the ICU and those not admitted to the ICU (p = 4.186e-11, Fig. 1C).

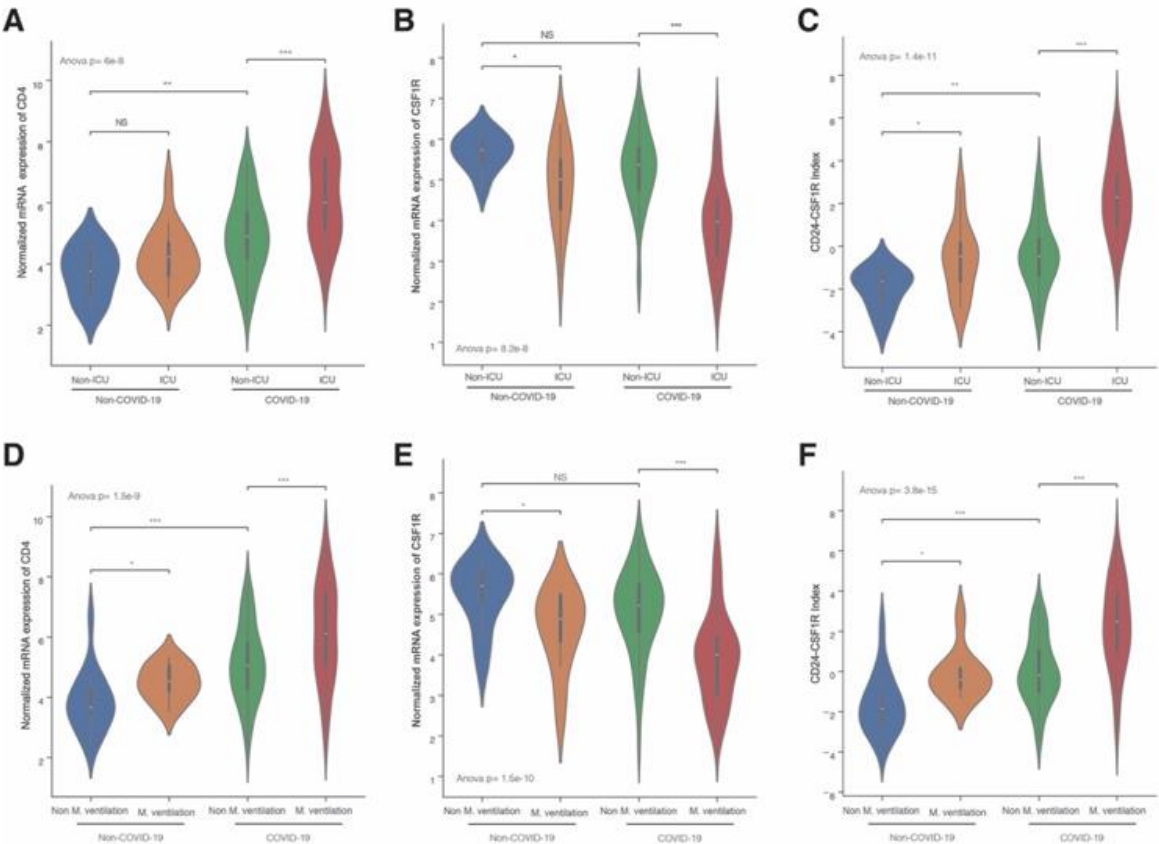


Figure 1: The violin plots of the mRNA expression levels of CD24, CSF1R

and CD24-CSF1R Index

Note: Violin plots of the mRNA expression levels of CD24 (A, D), CSF1R (B, E), and CD24-CSF1R Index (C, F) between non-COVID and COVID patients with or without ICU admission and mechanical ventilation.

The mRNA expression levels of *CD24* and *CSF1R* were also analyzed to identify the correlation with clinical information regarding the COVID-19 patient's ventilatory status. Similarly, the mRNA level of *CD24* was significantly overexpressed in the COVID-19 patients requiring ventilatory support compared to patients not requiring mechanical ventilation while the *CSF1R* exhibited a higher expression level in the non-ventilator group (Fig. 1D, 1E). The p-values based on the t-test in the analysis were 4.175e-04 and 5.859e-07, respectively. In addition, the CD24-CSF1R Index also showed an obvious distinction between the two groups in terms of ventilatory status ($p = 1.278e-07$; Fig. 1F). Taken together, these results indicate that the “CD24-CSF1R Index” could be a potential indicator of COVID-19 severity.

3.2 The CD24-CSF1R Index correctly classified COVID-19 severity

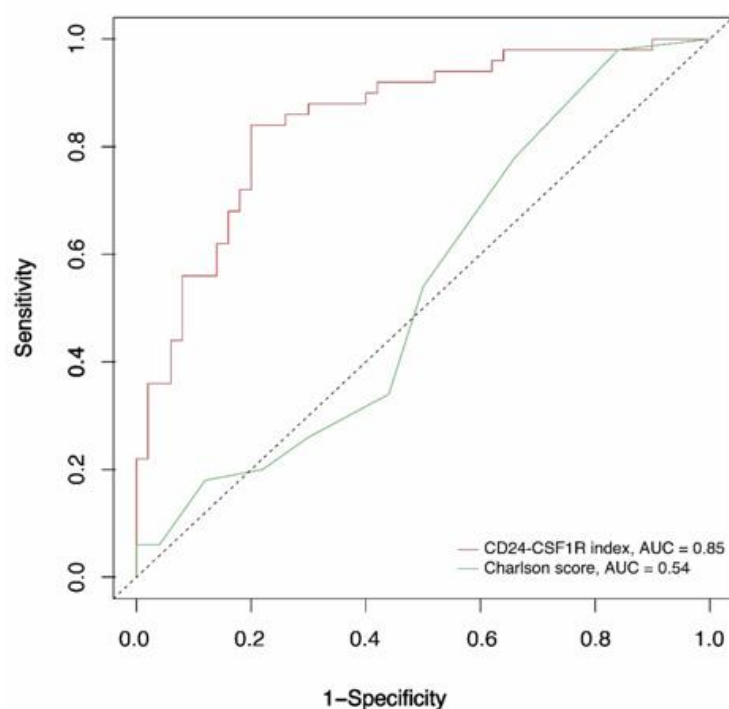


Figure 2: ROC curve analysis of the CD24-CSF1R Index and Charlson score

Note: The red line represents for the established index, and the green line represents for the Charlson score.

To identify how well the “CD24-CSF1R Index” can classify COVID-19 patients, a web tool for ROC curve analysis was utilized to evaluate the ability to accurately predict COVID-19 severity of the established index. The 100 COVID-19 patients with the CD24-CSF1R Index were designated as a high or low risk of the ICU admission based on the COVID-19 patients' ICU admission status. The Area Under the Curve

(AUC) is a useful summary of the Receiver operating characteristic (ROC) curve that can measure a classifier's ability to distinguish between groups. The AUC indicates how efficiently the model distinguishes between positive and negative classes, in which the greater the AUC, the better the performance of the model. We identified an optimal cut-off index of 0.6922305 based on the ROC01 method as a potential inclusion standard for ICU admission of COVID-19 patients (AUC 0.8524, 95% CI 0.777- 0.927). Sensitivity versus 1-specificity was plotted to build an ROC curve (Fig. 2). Interestingly, the model based on the CD24-CSF1R Index showed a significantly better prediction of disease severity compared to the model based on Charlson score (AUC 0.5402, 95% CI 0.426-0.655) (Richardson et al., 2020). The ROC curve produced a sensitivity of 84% (95% CI 71-93), a specificity of 80% (95% CI 66-90), a positive predictive value of 80.8% (95% CI 67-91), and a negative predictive value of 83.3% (95% CI 70-92) with this cut-off index. These performance measures were superior to the Charlson score (Table 1). ROC curve analysis again insisted on a good discriminatory power of the established index compared to patient classification based on Charlson score.

Table 1

Performance Measures of the CD24-CSF1R Index and Charlson score in ROC curve analysis

Performance Measures	Charlson score	CD24-CSF1R Index
Sensitivity	0.54 (0.39-0.68)	0.84 (0.71-0.93)
Specificity	0.5 (0.36-0.65)	0.8 (0.66-0.90)
Positive Predictive Value	0.52 (0.37-0.66)	0.808 (0.67-0.91)
Negative Predictive Value	0.52 (0.38-0.66)	0.833 (0.70-0.92)

Note: The values in brackets are the values within the 95% confidence interval

3.3 The CD24-CSF1R Index is an evaluable determinant for the requirement of mechanical ventilation in COVID-19 patients

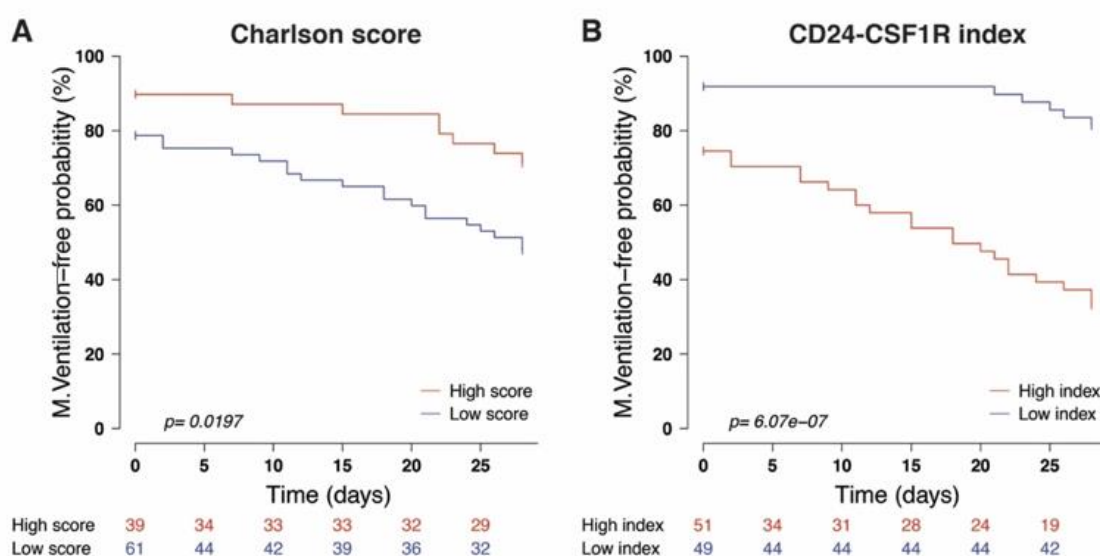


Figure 3: Kaplan-Meier curves of the CD24-CSF1R Index and Charlson score based on ventilation status of COVID-19 patients

Note: KM plots of Charlson score (A) and CD24-CSF1R Index (B) of COVID-19 patients. The p-value was calculated by log-rank tests.

For further analysis, 100 COVID-19 patients were divided into two risk groups (low index group versus high index group) based on the above cut-off value of the CD24-CSF1R Index. Kaplan Meier curve analysis was then performed on two groups of COVID-19 patients to confirm whether the established index was associated with ventilatory status. The KM curve on two groups divided according to the cut-off value of the Charlson score was also obtained for comparison. The findings showed a significant correlation between the Charlson score and the ventilatory status of COVID-19 patients in which a low score showed a higher risk leading to ventilatory necessity ($p = 0.0197$, Fig. 3A). This seems to be contradictory since a high Charlson score was expected to result in a poor outcome. This inconsistency implied that the Charlson score could not predict the risk of a patient requiring ventilatory support. In contrast, the established index is significantly associated with ventilatory support in COVID-19 patients. Patients with a high index, in particular, had significantly fewer ventilator-free days than those with a low index ($p = 6.07e-07$, Fig. 3B).

3.4 The CD24-CSF1R Index was found to be a reliable predictor of COVID-19 diagnosis

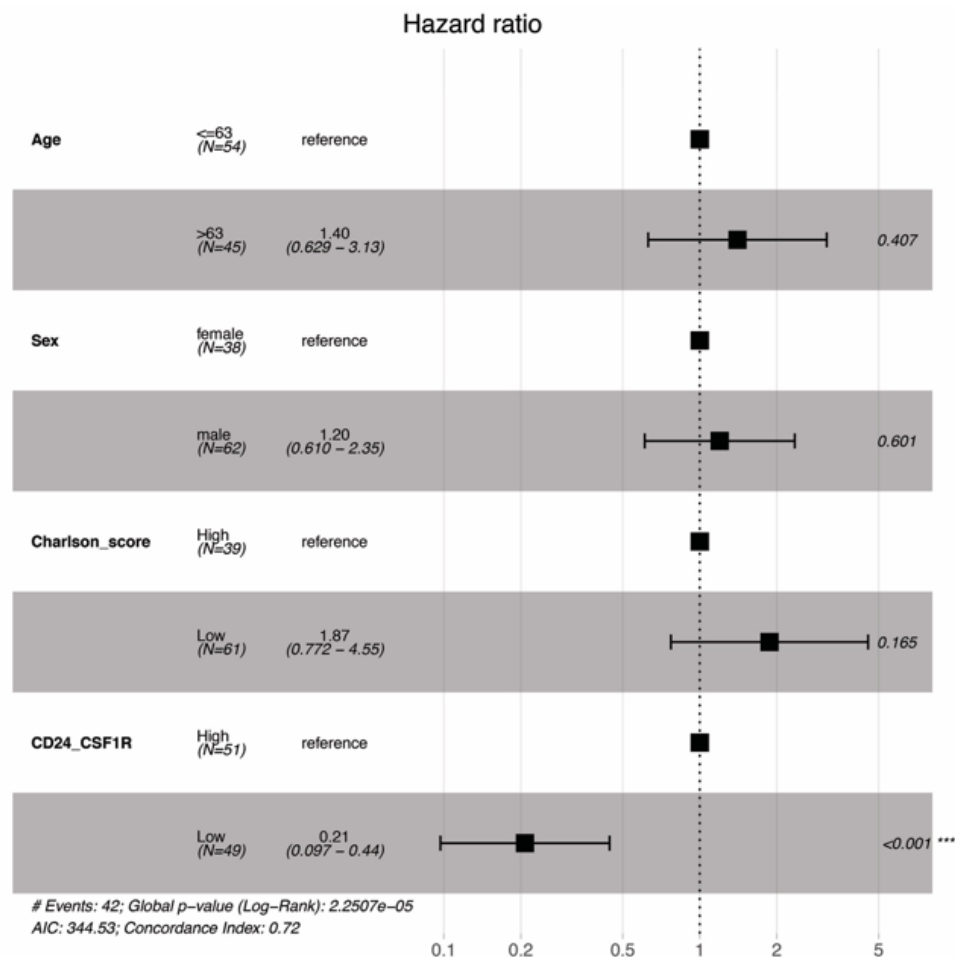


Figure 4: Multivariate hazard regression analysis of clinical variables

Note: N is the number of COVID-19 patients in each group. The hazard ratio in brackets is the value within the 95% CI. The p-value was calculated based on the log-rank test.

One of the most crucial analyses of CD24-CSF1R Index was its capacity to predict clinical outcomes. The established index was significantly associated with mechanical ventilation status and the Charlson score ($p < 0.005$, Table 2). Multivariate Cox regression analysis was performed to confirm whether the CD24-CSF1R Index could provide independent prognostic information for the machine ventilator requirement. Covariates, including age, sex, and Charlson score, were added to the model to evaluate factors related to the independent prognostic ability of the established index. As shown in figure 4, the results indicated that age, sex, and Charlson score showed no significant correlation with ventilatory support of COVID-19 patients, while the established index displayed a strong prognostic ability for the risk of using mechanical ventilator ($p < 0.001$). This suggests that the CD24-CSF1R Index could be an independent predictor of the need for mechanical ventilation in COVID-19 patients.

Table 2.
Clinical information of COVID-19 patients in two patient groups classified by the CD24-CSF1R Index

Variables		Total	<i>CD24-CSF1R Index</i>		<i>p</i> -value
			High	Low	
Number of patients (%)		100	51 (51.00)	49 (49.00)	
Age	<=63	54 (54.00)	24 (24.00)	30 (30.00)	0.1324
	>63	45 (45.00)	27 (27.00)	18 (18.00)	
	NA	1 (1.00)	0 (0.00)	1 (1.00)	
Sex	female	38 (38.00)	19 (19.00)	19 (19.00)	1
	male	62 (62.00)	32 (32.00)	30 (30.00)	
Machine ventilation	no	50 (50.00)	10 (10.00)	40 (40.00)	0.0005
	yes	50 (50.00)	41 (41.00)	9 (9.00)	
Charlson score	0	9 (9.00)	2 (2.00)	7 (7.00)	0.012
	1	19 (19.00)	9 (9.00)	10 (10.00)	
	2	20 (20.00)	11 (11.00)	9 (9.00)	
	3	13 (13.00)	10 (10.00)	3 (3.00)	
	4	11 (11.00)	5 (5.00)	6 (6.00)	
	5	7 (7.00)	0 (0.00)	7 (7.00)	
	6	6 (6.00)	2 (2.00)	4 (4.00)	
	7	10 (10.00)	7 (7.00)	3 (3.00)	
	8	2 (2.00)	2 (2.00)	0 (0.00)	
	9	2 (2.00)	2 (2.00)	0 (0.00)	
	11	1 (1.00)	1 (1.00)	0 (0.00)	

Note: *p* -values were obtained from the χ^2 -test.

3.5 Interactions and relationships of CD24 and CSF1R with other proteins

The protein–protein interaction network analysis was predicted using the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) database v11.5. The interactions between proteins are built based on information from many sources, including experimental data and computational prediction methods with high reliability. The analysis revealed an interactive network of CD24 and CSF1R with ten other proteins,

including SLGLEC10, SELP, HMGB1, TYROBP, GRB2, TNFSF11, SPI1, IL34, CSF1, and CBL (Fig. 5). Therein, CD24 was observed to interact with SELP, which was detected through a pull-down assay by BioGRID (Goksuluk et al., 2016), whereas CSF1R was demonstrated to interact with GRB2, CBL, and CSF1 from experimental information. Furthermore, CSF1R also co-expressed with TYROBP, IL34, and SPI1.

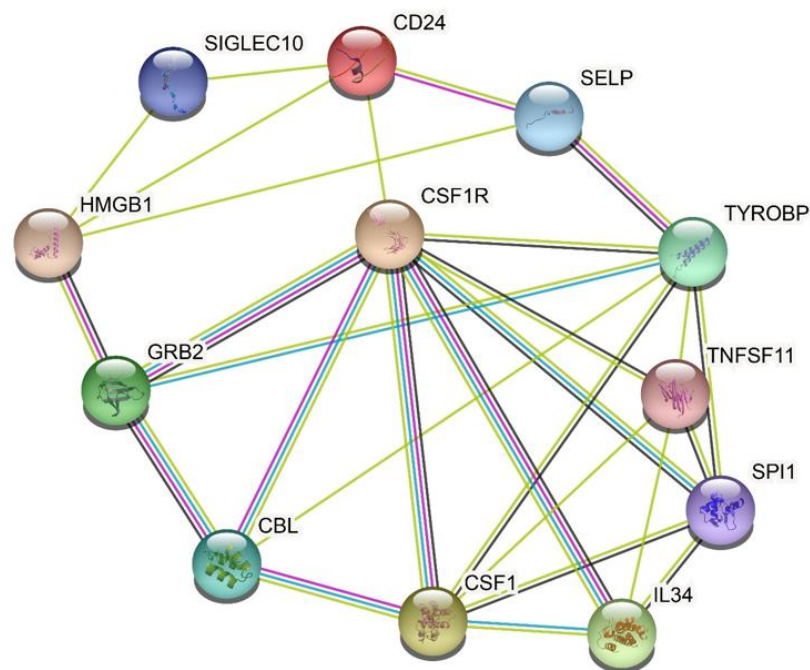


Figure 5: Protein interaction networks of CD24 and CSF1R

Note: This protein network was generated by STRING.

4. Discussion

COVID-19, this year, is still an obstacle to our lives which is invisible and transmits through the airborne. As a result, human activities are stuck and lead to numerous serious consequences in income, the economy (Bank, 2020), education (Wayne, Green, & Neilson, 2020), psychology (Wang, Wang, & Yang, 2020), transportation, and an overloaded healthcare system (Lasater et al., 2021). Although several studies on COVID-19 have been conducted, vaccine protection still faces the rapid evolution of new mutant strains (Moore & Offit, 2021). Adults who have been fully vaccinated can carry the same viral load of coronavirus variants as unvaccinated people (Griffin, 2021). Even after receiving the vaccine, the healthcare system still faces understaffed and overcrowded front-line forces in pandemic prevention (Scales, 2020). In this study, we determined a CD24-CSF1R Index that could be considered as a new way to lighten the healthcare load. The present study aimed to highlight the differences in the severity levels of infected cases which could help to classify and predict the risk of hospitalization at the early stage of disease infection.

Unfortunately, there is currently no permanent prevention and/or treatment for these viral episodes (Ali & Alharbi, 2020). Acute respiratory disease syndrome (ARDS)

was first observed in patients with severe COVID-19 through anatomical/histological reports from the lungs, which revealed excessive inflammatory activation and impairment of the bronchial and alveolar epithelium (Lai et al., 2020). Recent studies have reported that lung and systemic host innate immune responses affect survival outcomes in cases of positive or negative outcomes by triggering uncontrolled inflammation called “cytokine storm” (Hu, Huang, & Yin, 2021). This was explained by the host cellular signaling pathways and proteases involved in these processes (Sun et al., 2020). Therefore, immune-related genes should be studied more thoroughly to open a novel approach for COVID-19 diagnosis.

Until now, no functional documentation of the exact biological role of CD24 and CSF1R in the SARS-CoV-2 virus has been published. CD24 plays an important role in modulating B-cell activation responses, which promotes the AG-dependent proliferation of B-cells and prevents the differentiation of their terminals (nonpolymorphic regions) to form cell antibodies (Suzuki et al., 2001). Its function is supposed to be a suppressor of antibody formation when the SARS-CoV-2 viruses affect the body. Accordingly, to reduce the suppression of CD24 in its nonpolymorphic regions, MK-7110 has been used as a drug targeted at CD24 to diminish inflammation in SARS-CoV-2 infection, which has the potential to reduce the risk of death and organ failure, and is associated with a shorter recovery time (Hulshizer et al., 2021). Similarly, the mRNA expression level of CD24 was observed to increase in critically ill patients in our study ($p = 1.102e-05$, Fig. 1A). CSF1R is a cell-surface receptor for CSF1 and IL34 (Bourette et al., 1993), which also controls pro-inflammatory chemokines and plays an important role in the innate immune system and inflammatory development (Auffray, Sieweke, & Geissmann, 2009). Furthermore, CSF1R plays a more important role in the regulation of hematopoietic precursor cell survival, proliferation, and differentiation (Guo et al., 2019). Additionally, CSF1R is found primarily in monocytes and macrophages (Guo et al., 2019). Meanwhile, CD24 expression levels were higher in the severe patients than in the mild ones; the expression level of CFS1R in our study revealed a downregulation curve in the severe patients ($p = 1.155e-09$, Fig. 1B). The up-regulation of CD24 and down-regulation of CFS1R in SARS-CoV-2 infection were associated with aggressive severe behaviors and predicted worse clinical outcomes, suggesting that these two could be potential prognostic predictors in the age of precision medicine. We established the gene index (CD24-CSF1R) in which a high-index score significantly correlated with the requirement of mechanical ventilation, which can be used to predict the hospital course demand of COVID-19 patients. Further, we analyzed the index between ventilation and non-ventilation, together with ICU status. This index is also associated with this clinical information. In addition, in the multivariate hazard Cox regression analysis, the index was found to be a strong independent biomarker that is self-reliable with other covariates. The CD24-CSF1R Index’s classification ability was also superior to that of the Charlson score by the ROC model.

Additionally, the protein interaction networks were chosen to be related to the index score involved in macrophage colony-stimulating factor receptor binding, cytokine activity, cytokine receptor binding, positive regulation of macrophage proliferation, and several signaling pathways (Fig. 5). Macrophage colony-stimulating factor 1 (CSF1)

regulates macrophage activation and immune responses. In many cases, CFS1 regulates the function of macrophages during viral infection while respiratory viruses replicate within macrophages to escape immune detection (Sweet & Hume, 2003). CSF1R requirement for the development of Langerhans cells (LCs) and microglia is interleukin 34 (IL34), which acts as a tissue-restricted ligand of CSF1R (Mathews et al., 2019). Mediators of multiple functions, LCs can interact directly with pathogens to produce effector cytokines and express different pattern recognition receptors, to bind and capture pathogens (Cunningham, Carbone, & Geijtenbeek, 2008). Microglia are involved in phagocytosis and engulf various materials, such as cellular debris, lipids, invading viruses, and bacteria (Chen, Zhong, & Li, 2019). Moreover, CSF1 and SPI1 (transcription factor PU.1) are key regulators of pulmonary dendritic cells and macrophages (Desch, Henson, & Jakubzick, 2013). Besides, Cbl proto-oncogene, E3 ubiquitin-protein ligase (CBL), and high mobility group protein B1 (HMGB1) are drug targets for the assessment of chloroquine efficacy in treating COVID-19 infection (SOUCHELNYTSKYI & Souchelnytskyi, 2020). Growth factor receptor-bound protein 2 (GBR2) is a receptor of Interleukin-6 (IL6) whose serum levels significantly increase in patients suffering from COVID-19 (Abbasifard & Khorramdelazad, 2020). Next, protein tyrosine kinase-binding protein (TYROBPTYRO) also known as DAP12 combined with killer-cell activating receptor-associated protein (KARAP) to form an adapter that is involved in a broad array of biological functions such as a component of Natural Killer (NK) cell anti-viral (Sjölin et al., 2002) and anti-tumoral (Diefenbach et al., 2002) activities; as well as displayed inflammatory reactions (Tomasello & Vivier, 2005) as well as P-selectin precursor (SELP) (Xing, Cheng, Zha, & Yi, 2017), and tumor necrosis factor ligand superfamily member 11 (TNFSF11) (Cosgriff et al., 2021). Sialic acid-binding Ig-like lectin 10 (SIGLEG10) expressed a large amount in B1 cells which control inflammation by producing interleukin-10 (IL-10), interleukin-35 (IL-35), and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (Royster, Wang, & Aziz, 2021) which significantly causes death in COVID-19 patients (Ghasempour Dabaghi, Rabiee Rad, & Saberian, 2021). These genes have important functions in immunity which emphasizes the critical role of our gene index in the severity of COVID-19.

5. Conclusion

In conclusion, our study discovered that the CD24-CSF1R Index had a significant correlation with ICU admission and ventilatory status. In detail, COVID-19 patients with a high index had significantly shorter mechanical ventilation-free days and higher risk of ICU admission than low-index patients. Thus, it is more likely to predict the severity of COVID-19 patients and hospital course. Besides, the gene-based index and its immune-component neighbors' network in protein-protein interaction may decipher their roles in interaction with the SARS-CoV-2 virus as a causality of survival. This may aid the healthcare system more efficiently as well as would be able to accommodate an emergency room physician's ability to triage critically ill cases and predict prognosis during treatment periods; we suggest that the index could be used to predict COVID-19 severity in Vietnamese patients. Moreover, *CD24* and *CSF1R* may potentially serve as novel targets for drug development. This is reinforced by the fact that MK-7110 - a drug target of *CD24* was currently tested for COVID-19 patients in phase III clinical trial stage

by Merck company. Its results indicated a single dose of MK-7110 displayed 60% improvement in clinical status and decreased 50% mortality of infected patients compared to placebo. It opened a new avenue for antiviral drug development which effectively assist COVID-19 treatment.

Reference

- Abbasifard, M., & Khorramdelazad, H. (2020). The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life sciences*, 118097.
- Ali, I., & Alharbi, O. M. (2020). COVID-19: Disease, management, treatment, and social impact. *Science of the total Environment*, 728, 138861.
- Auffray, C., Sieweke, M. H., & Geissmann, F. (2009). Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annual review of immunology*, 27, 669-692.
- Bank, W. (2020). The Economy in the Time of Covid-19. In: *The World Bank*.
- Bourette, R. P., Mouchiroud, G., Ouazana, R., Morle, F., Godet, J., & Blanchet, J.-P. (1993). Expression of human colony-stimulating factor-1 (CSF-1) receptor in murine pluripotent hematopoietic NFS-60 cells induces long-term proliferation in response to CSF-1 without loss of erythroid differentiation potential.
- Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A. E., Schafers, J., & Ho, A. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The lancet microbe*.
- Chen, Z., Zhong, D., & Li, G. (2019). The role of microglia in viral encephalitis: a review. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 1-12.
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., . . . Schmidt, M. L. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.
- Cosgriff, C., Giannini, H., Mathew, D., Anderson, B., Jones, T., Ittner, C., . . . Pampena, M. (2021). Proteomic Analysis of COVID-19 Plasma Reveals Dysregulated TREM-1, I-17, and Tumor Microenvironment Pathways Associated with Disease Severity. In TP49. TP049 COVID: ARDS AND ICU MANAGEMENT (pp. A2532-A2532): American Thoracic Society.
- Crisanti, A., & Cassone, A. (2020). In one Italian town, we showed mass testing could eradicate the coronavirus. *The Guardian*, 20(05).
- Cunningham, A. L., Carbone, F., & Geijtenbeek, T. B. (2008). Langerhans cells and viral immunity. *European journal of immunology*, 38(9), 2377-2385.
- da Rosa Mesquita, R., Francelino Silva Junior, L. C., Santos Santana, F. M., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., Monteiro Arnozo, G., . . . Salgueiro de Aquino, S. H. (2021). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische Wochenschrift*, 133(7), 377-382.
- Desch, A. N., Henson, P. M., & Jakubzick, C. V. (2013). Pulmonary dendritic cell development and antigen acquisition. *Immunologic research*, 55(1), 178-186.
- Diefenbach, A., Tomasello, E., Lucas, M., Jamieson, A. M., Hsia, J. K., Vivier, E., & Raulet, D. H. (2002). Selective associations with signaling proteins determine stimulatory versus costimulatory activity of NKG2D. *Nature immunology*, 3(12), 1142-1149.
- Fajnzylber, J., Regan, J., Coxen, K., Corry, H., Wong, C., Rosenthal, A., . . . Atyeo, C. (2020). SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*, 11(1), 1-9.
- Ghasempour Dabaghi, G., Rabiee Rad, M., & Saberian, L. (2021). Treatment of COVID-19 by CD24FC; a mini-review to the current knowledge. *Prev Epidemiol*, 6(1), e04.
- Goksuluk, D., Korkmaz, S., Zararsiz, G., & Karaagaoglu, A. E. (2016). easyROC: an interactive web-tool for ROC curve analysis using R language environment. *R J*, 8(2), 213.

- Griffin, S. (2021). Covid-19: Fully vaccinated people can carry as much delta virus as unvaccinated people, data indicate. In: British Medical Journal Publishing Group.
- Guo, L., Bertola, D. R., Takanohashi, A., Saito, A., Segawa, Y., Yokota, T., . . . da Silva Franco, J. F. (2019). Bi-allelic CSF1R mutations cause skeletal dysplasia of dysosteosclerosis-pyle disease spectrum and degenerative encephalopathy with brain malformation. *The American Journal of Human Genetics*, 104(5), 925-935.
- He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., . . . Tan, X. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*, 26(5), 672-675.
- Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021). The cytokine storm and COVID- 19. *Journal of medical virology*, 93(1), 250-256.
- Hulshizer, R., Jennifer De Lurio, M., Lynch, M., Wilkinson, M. B., Carlson, D., Cuevas, C., . . . Beales, D. (2021). Horizon Scanning COVID-19 Supplement High Impact Report Volume 1, Issue 2.
- Keshky, E., El Sayed, M., Basyouni, S. S., & Al Sabban, A. M. (2020). Getting through covid-19: the pandemic’s impact on the psychology of sustainability, quality of life, and the global economy—a systematic review. *Frontiers in Psychology*, 11, 3188.
- Lai, C.-C., Liu, Y. H., Wang, C.-Y., Wang, Y.-H., Hsueh, S.-C., Yen, M.-Y., . . . Hsueh, P.-R. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology Infection*, 53(3), 404-412.
- Lasater, K. B., Aiken, L. H., Sloane, D. M., French, R., Martin, B., Reneau, K., . . . McHugh, M. D. (2021). Chronic hospital nurse understaffing meets COVID-19: an observational study. *BMJ Quality Safety*, 30(8), 639-647.
- Lim, Z. J., Subramaniam, A., Ponnappa Reddy, M., Blecher, G., Kadam, U., Afroz, A., . . . Bilotta, F. (2021). Case fatality rates for patients with COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. A meta-analysis. *American journal of respiratory critical care medicine*, 203(1), 54-66.
- Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., . . . Patel, M. (2020). The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 1-28.
- Mathews, S., Woods, A. B., Katano, I., Makarov, E., Thomas, M. B., Gendelman, H. E., . . . Gorantla, S. (2019). Human Interleukin-34 facilitates microglia-like cell differentiation and persistent HIV-1 infection in humanized mice. *Molecular neurodegeneration*, 14(1), 1-15.
- McIntosh, K., Hirsch, M. S., & Bloom, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate Hirsch MS Bloom*, 5(1).
- Moein, S. T., Hashemian, S. M., Mansourafshar, B., Khorram- Tousi, A., Tabarsi, P., & Doty, R. L. (2020). Smell dysfunction: a biomarker for COVID- 19. Paper presented at the International forum of allergy & rhinology.
- Moore, J. P., & Offit, P. A. (2021). SARS-CoV-2 vaccines and the growing threat of viral variants. *Jama*, 325(9), 821-822.
- Ouahmi, H., Courjon, J., Morand, L., François, J., Bruckert, V., Lombardi, R., . . . Dellamonica, J. (2021). Proteinuria as a Biomarker for COVID-19 Severity. *Frontiers in physiology*, 12, 211.
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., & Consortium, a. t. N. C.-R. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*, 323(20), 2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775 %J JAMA
- Royster, W., Wang, P., & Aziz, M. (2021). The Role of Siglec-G in Sepsis: B-1a Cells and Beyond. *Frontiers in immunology*, 12, 160.
- Scales, D. (2020). An Understaffed Hospital Battles COVID-19. *Health Affairs*, 39(8), 1450-1452.
- Sjölin, H., Tomasello, E., Mousavi-Jazi, M., Bartolazzi, A., Kärre, K., Vivier, E., & Cerboni, C. (2002). Pivotal role of KARAP/DAP12 adaptor molecule in the natural killer cell-mediated resistance to murine cytomegalovirus infection. *The Journal of experimental medicine*, 195(7), 825-834.
- SOUCHELNYTSKYI, S., & Souchelnyskyi, N. (2020). Companion diagnostic for the chloroquine use in the treatment of COVID-19: systems biology report of candidate markers.

- Strope, J. D., & Chau, C. H. (2020). TMPRSS2: Potential biomarker for COVID- 19 outcomes. *Journal of clinical pharmacology*.
- Sun, X., Wang, T., Cai, D., Hu, Z., Liao, H., Zhi, L., . . . Wang, J. (2020). Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine growth factor reviews*, 53, 38-42.
- Susilawati, S., Falefi, R., & Purwoko, A. (2020). Impact of COVID-19's Pandemic on the Economy of Indonesia. *Budapest International Research Critics Institute : Humanities Social Sciences*, 3(2), 1147-1156.
- Suzuki, T., Kiyokawa, N., Taguchi, T., Sekino, T., Katagiri, Y. U., & Fujimoto, J. (2001). CD24 induces apoptosis in human B cells via the glycolipid-enriched membrane domains/rafts-mediated signaling system. *The Journal of Immunology*, 166(9), 5567-5577.
- Sweet, M. J., & Hume, D. A. (2003). CSF-1 as a regulator of macrophage activation and immune responses. *ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS-ENGLISH EDITION-*, 51(3), 169-178.
- Tadesse, S., & Muluye, W. (2020). The impact of COVID-19 pandemic on education system in developing countries: a review. *Open Journal of Social Sciences*, 8(10), 159-170.
- Tomasello, E., & Vivier, E. (2005). KARAP/DAP12/TYROBP: three names and a multiplicity of biological functions. *European journal of immunology*, 35(6), 1670-1677.
- Wang, J., Wang, J.-X., & Yang, G.-S. (2020). The psychological impact of COVID-19 on Chinese individuals. *Yonsei medical journal*, 61(5), 438.
- Wayne, D. B., Green, M., & Neilson, E. G. (2020). Medical education in the time of COVID-19. In: *American Association for the Advancement of Science*.
- Xing, L., Cheng, Q., Zha, G., & Yi, S. (2017). Transcriptional profiling at high temporal resolution reveals robust immune/inflammatory responses during rat sciatic nerve recovery. *Mediators of inflammation*, 2017.

Tổng quan các loại vaccine COVID-19 được sử dụng hiện nay

Overview of currently used COVID-19 vaccine

Nguyễn Quốc Cường*, Ong Vĩnh Nhật Quang¹, Lao Trường Minh¹, Nguyễn Thị Kim Hòa¹

¹Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: nqcuongolympus282@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Mục đích Vaccine để ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2 được xem là cách tiếp cận hứa hẹn nhất để kiểm soát đại dịch và đang được tiến hành một cách mạnh mẽ. Vào cuối năm 2020, một số loại vaccine đã được đưa vào sử dụng ở các nơi trên thế giới, với hơn 40 loại vaccine đang được thử nghiệm trên người và hơn 150 loại vaccine được thử nghiệm tiền lâm sàng. Vì thế, một bài viết tổng quan về các loại vaccine là cần thiết, cung cấp thông tin chính xác cho tất cả mọi người
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa:	Phương pháp Mỗi loại vaccine COVID-19 có nhiều phương pháp nghiên cứu khác nhau. Trong đó phương pháp nghiên cứu được sử dụng nhiều nhất là ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng.
Vaccine covid-19, tính an toàn, tính sinh miễn dịch, tính hiệu quả	Kết quả Các vaccine được sử dụng đều cho thấy tính an toàn và hiệu quả của nó. Trong đó hiệu quả của vaccine Pfizer khoảng 95%, vaccine Moderna khoảng 94%, vaccine AstraZeneca khoảng 70%, vaccine Sputnik V khoảng 92% và vaccine Nanocovax của Việt Nam vẫn đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng.
Keywords:	Kết luận Vaccine là chìa khóa trong ngăn ngừa đại dịch COVID-19. Tất cả mọi người từ 18 tuổi trở lên đều nên tiêm vaccine, đặc biệt là những đối tượng có nguy cơ cao như lớn tuổi, có bệnh nền trước đó.
Vaccine covid-19, safety, immunogenicity, effectiveness	

ABSTRACT

Background

Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection are considered the most promising approach for curbing the pandemic and are being vigorously pursued. By the end of 2020, several vaccines had become available for use in different parts of the world, over

40 candidate vaccines were in human trials, and over 150 were in preclinical trials. Therefore, an overview of vaccine is needed, providing accurate information for everyone.

Methods

Every vaccine COVID-19 has different research methods. The most commonly used research methods are randomized, double-blind, placebo-controlled.

Results

The vaccines used have shown their safety and effectiveness. In which, the effectiveness of Pfizer vaccine is about 95%, Moderna vaccine is about 94%, AstraZeneca vaccine is about 70%, Sputnik V vaccine is about 92% and Vietnam's Nanocovax vaccine is still in the clinical trial stage. The side effects after vaccination are mainly local, such as pain, swelling, fever, etc. And the effectiveness in preventing SARS-CoV-2 infection, severe disease and death after two doses is higher than one.

Conclusions

Vaccines are key in preventing the COVID-19 pandemic. Everyone 18 years of age and older should be vaccinated, especially those at high risk such as the elderly, with pre-existing medical conditions.

1. Một số công trình nghiên cứu vaccine

1.1. Sputnik V

Kết quả giai đoạn 1/2, trên 76 người tham gia thử nghiệm mở, không ngẫu nhiên, đã được công bố trên tạp chí The Lancet vào tháng 9.

Nhà sản xuất vắc-xin Sputnik V đã thực hiện hai nghiên cứu mở, không ngẫu nhiên, giai đoạn 1/2 về hai công thức (đông lạnh và đông khô) tại hai bệnh viện ở Nga. Thực hiện trên các tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh (nam và nữ) từ 18-60 tuổi cho cả hai nghiên cứu. Trong giai đoạn 1 của mỗi nghiên cứu, tiêm bắp vào ngày 0 một liều rAd26-S hoặc một liều rAd5-S và đánh giá độ an toàn của hai thành phần trong 28 ngày. Trong giai đoạn 2 của nghiên cứu, bắt đầu ít nhất 5 ngày sau khi chủng ngừa pha 1, tiêm bắp một loại vaccine tăng cường cơ bản, với rAd26-S được tiêm vào ngày 0 và rAd5-S vào ngày 21. Các kết quả quan tâm chính là miễn dịch dịch thể đặc hiệu (kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2 được đo bằng ELISA vào các ngày 0, 14, 21, 28 và 42) và tính an toàn (số người tham gia có các biến cố ngoại ý được theo dõi trong suốt nghiên cứu). Các phép đo kết quả thứ cấp là miễn dịch tế bào đặc hiệu với kháng nguyên (phản ứng của tế bào T và nồng độ interferon- γ) và sự thay đổi trong kháng thể trung hòa (được phát hiện bằng xét nghiệm trung hòa SARS-CoV-2).

Kết quả: Từ ngày 18 tháng 6 đến ngày 3 tháng 8 năm 2020, nhóm nghiên cứu đã thu nhận 76 người tham gia vào hai nghiên cứu (38 người trong mỗi nghiên cứu). Trong

mỗi nghiên cứu, chín tình nguyện viên nhận rAd26-S trong giai đoạn 1, chín người nhận rAd5-S trong giai đoạn 1, 20 người nhận rAd26-S và rAd5-S trong giai đoạn 2. Cả hai công thức vaccine đều an toàn và dung nạp tốt. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là đau tại chỗ tiêm (44 [58%]), tăng thân nhiệt (38 [50%]), nhức đầu (32 [42%]), suy nhược (21 [28%]), và đau cơ và khớp. (18 [24%]). Hầu hết các tác dụng ngoại ý đều nhẹ và không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được phát hiện. Tất cả những người tham gia đều tạo ra kháng thể đối với glycoprotein SARS-CoV-2. (Logunov, Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia., 2020).

Dữ liệu giai đoạn 3 được công bố vào đầu tháng 2 năm 2021.

Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả được bao gồm gần 22 000 người lớn từ 18 tuổi trở lên được tuyển dụng thông qua 25 bệnh viện và phòng khám ở Moscow từ ngày 7 tháng 9 đến ngày 24 tháng 11 năm 2020. Mỗi người tham gia nhận được hai liều vắc-xin hoặc giả dược, được dùng cách nhau 21 ngày.

Kết quả tạm thời (dựa trên dữ liệu cho đến nay từ 14 964 người tham gia nhóm và 4902 người trong nhóm giả dược) chỉ ra rằng vaccine có hiệu quả 91,6%, dựa trên khả năng ngăn ngừa nhiễm trùng có triệu chứng. Không có trường hợp nhiễm covid-19 trung bình hoặc nặng trong nhóm được tiêm chủng ít nhất 21 ngày sau liều đầu tiên. Khoảng 94% các phản ứng phụ được báo cáo là rất nhẹ (cấp độ 1). Bốn trường hợp tử vong được ghi nhận trong quá trình nghiên cứu được phát hiện không liên quan đến vắc-xin. (DY, 2021)

1.2. mRNA-1273 (Moderna)

Các nghiên cứu về tính an toàn, hiệu lực hiệu quả của vaccine mRNA-1273 vẫn đang tiếp tục thực hiện. Một nghiên cứu pha 1, nhãn mở, tăng liều đánh giá tính an toàn và sinh miễn dịch của vaccine mRNA-1273 ở người lớn khỏe mạnh ở 120 bệnh nhân, bắt đầu thực hiện vào ngày 16 tháng 3 năm 2020, được tài trợ bởi Viện dị ứng và nhiễm trùng quốc gia (NIAID) và dự định kết thúc nghiên cứu vào ngày 22 tháng 11 năm 2020. (Anderson E. J., Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19), 2020)

Một nghiên cứu khác đang thực hiện ở pha 3, ngẫu nhiên, phân tầng, quan sát mù, có đối chứng theo dõi về tính an toàn, hiệu lực và sinh miễn dịch của vaccine mRNA-1273 ở những người trên 18 tuổi (tổng số người tham gia nghiên cứu là 30420 người). Nghiên cứu này được bắt đầu thực hiện vào ngày 27 tháng 7 năm 2020, được tài trợ bởi công ty dược phẩm Moderna và dự tính kết thúc vào ngày 27 tháng 9 năm 2022. (Baden L. , 2020)

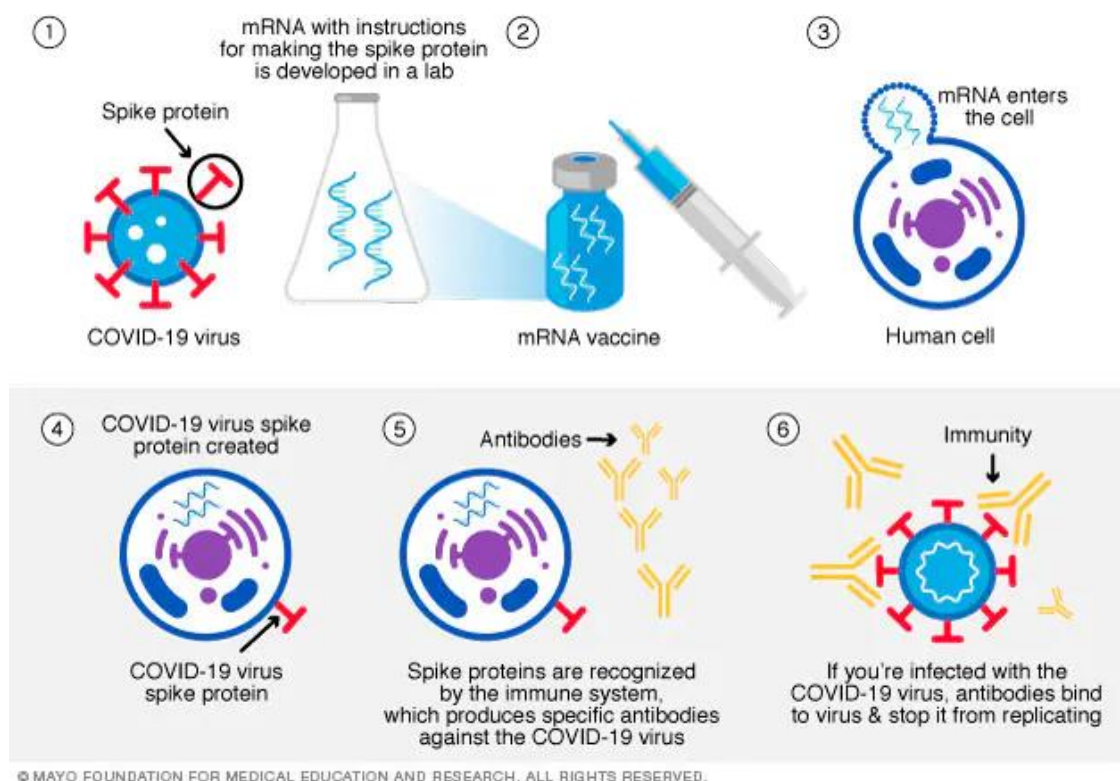
Vì tính cấp thiết sử dụng vaccine trong đại dịch, vào ngày 18 tháng 12 năm 2020, cơ quan quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cấp giấy phép sử dụng khẩn cấp (EUA) cho vaccine mRNA-1273 để phòng ngừa COVID-19. Vào ngày 25 tháng 6 năm 2021, FDA đã sửa đổi tờ thông tin của bệnh nhân và cung cấp dữ liệu về nguy cơ của viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim sau khi tiêm vaccine. Ngày 12 tháng 8 năm 2021, FDA đã sửa đổi EUA vaccine Moderna COVID-19 cho phép tiêm một liều bổ sung cho những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Giấy phép sử dụng khẩn cấp

vaccine do FDA phê duyệt được tiêm cho những đối tượng từ 18 tuổi trở lên ở Hoa Kỳ. (FDA, 2021)

2. Cơ chế tác dụng

2.1. Vaccine mRNA

Đầu tiên, vaccine được tiêm vào bắp tay, mRNA sẽ xâm nhập vào bên trong các tế bào nhờ một màng lipid bọc xung quanh. Các tế bào sẽ sử dụng chúng để dịch mã tạo ra mảnh protein (hay còn gọi là kháng nguyên). Sau đó, tế bào sẽ phá vỡ các mRNA và loại bỏ chúng. Tiếp theo, tế bào sẽ trình diện mảnh protein trên bề mặt của nó. Hệ thống miễn dịch qua đó sẽ nhận ra rằng đây là protein “lạ” và bắt đầu kích hoạt phản ứng miễn dịch và tiến hành tạo ra kháng thể, giống như những gì xảy ra trong nhiễm trùng tự nhiên chống lại COVID-19. Một thời gian sau, cơ thể chúng ta đã học được cách bảo vệ (kháng thể lưu hành) để có thể chống lại sự lây nhiễm trong tương lai (Hình 1). (CDC, 2021)



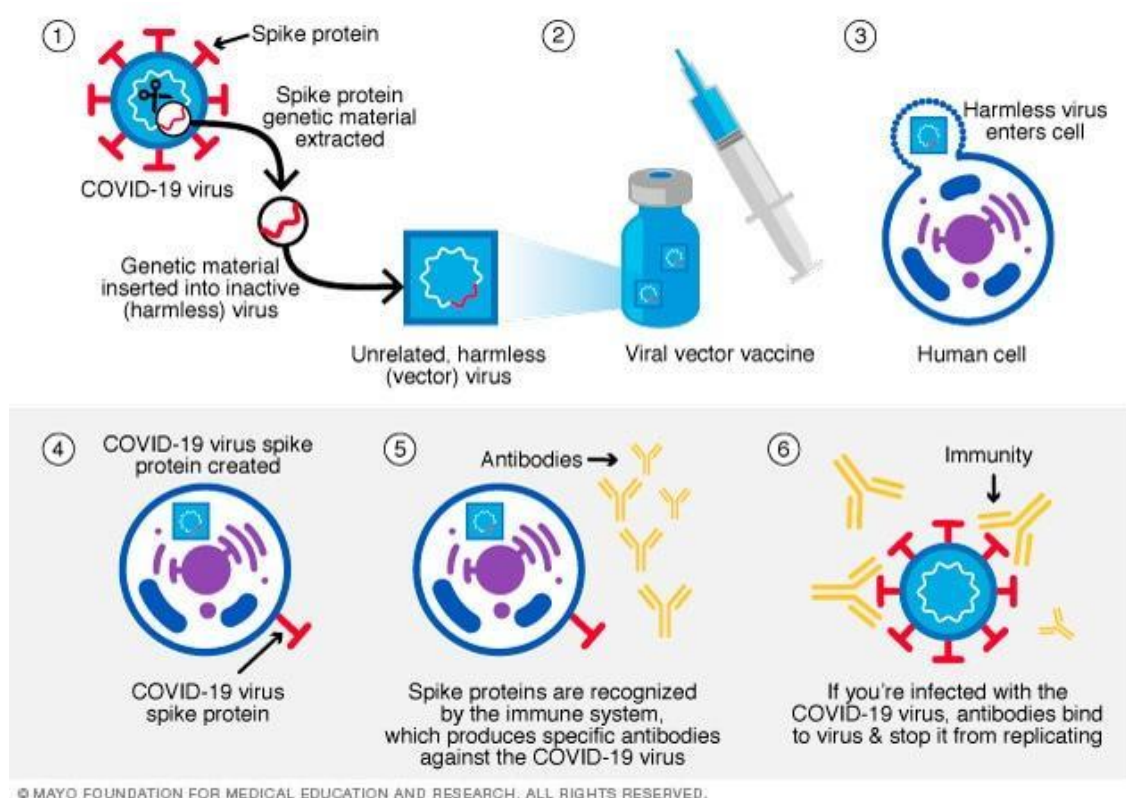
Hình 1: Cơ chế hoạt động của vaccine mRNA (Clinic, Different types of COVID-19 vaccines: How they work, 2020)

2.2. Vaccine Vector

Vắc-xin Sputnik V Loại vắc-xin đầu tiên được phê duyệt của Nga được phát triển và sản xuất hoàn toàn trong nước. Vắc-xin Sputnik V được tạo ra từ hai vector adenovirus khác nhau (rAd26 và rAd5) được dùng riêng biệt trong liều đầu tiên và liều thứ hai, cách nhau 21 ngày. Bình thường khi sử dụng cùng một loại virus adenovirus cho hai liều có thể dẫn đến việc cơ thể phát triển phản ứng miễn dịch chống lại vector và tiêu diệt nó khi tiêm liều thứ hai. Nhưng Sputnik V có hai vector khác nhau làm giảm cơ hội

của điều này. Để tạo ra vắc-xin, các adenovirus được kết hợp với protein đột biến SARS-CoV-2, thúc đẩy cơ thể tạo ra phản ứng miễn dịch với nó.

AstraZeneca: Vaccine AZD1222 là vaccine đơn giá bao gồm một vector adenovirus tái tổ hợp, không có khả năng sao chép mã hóa glycoprotein S của SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S (tái tổ hợp)). Adenovirus không được đóng gói, các hạt hình khối (virion), và chứa một bản sao duy nhất của bộ gen. Đối với vaccine vector, vật liệu di truyền từ vi-rút COVID-19 được gắn vào bộ gen của vi-rút khác (vector vi-rút). Khi vector vi-rút xâm nhập vào tế bào của bạn, nó cung cấp vật liệu di truyền từ vi-rút COVID-19 để tạo bản sao của protein S. Khi các tế bào của bạn hiển thị các protein S trên bề mặt của chúng, hệ thống miễn dịch của bạn sẽ phản ứng bằng cách tạo ra các kháng thể và các tế bào bạch cầu. Nếu sau đó bạn bị nhiễm virus COVID-19, các kháng thể sẽ chống lại virus.



Hình 2. Cơ chế hoạt động của vaccine Vector (Clinic, Different types of COVID-19 vaccines: How they work, 2020)

3. Tính an toàn và tính sinh miễn dịch

3.1 Vaccine Sputnik V

Để đảm bảo khả năng miễn dịch lâu dài, các nhà khoa học Nga đã đưa ra một ý tưởng đột phá là sử dụng hai loại vector adenovirus khác nhau (rAd26 và rAd5) cho lần tiêm chủng thứ nhất và thứ hai, nhằm tăng tác dụng của vắc-xin.

Sputnik V là vaccine coronavirus đầu tiên sử dụng phương pháp thúc đẩy không đồng nhất dựa trên 2 vector khác nhau cho 2 mũi vaccine. Cách tiếp cận này tạo ra khả năng miễn dịch bền vững hơn so với các vaccine sử dụng cùng một cơ chế phân phối cho

cả hai mũi tiêm. Bằng cách này, chúng sẽ “đánh lừa” cơ thể, kích thích miễn dịch đối với vector đầu tiên và tăng hiệu quả của vaccine với mũi thứ hai sử dụng vector khác.

Việc sử dụng adenovirus ở người làm vật trung gian là an toàn vì những virus này, gây ra cảm lạnh thông thường, không phải là mới và đã tồn tại hàng nghìn năm.

Vaccine tạo ra hiệu giá kháng thể trung hòa bảo vệ chống lại các chủng mới, bao gồm Alpha B.1.1.7 (lần đầu tiên được xác định ở Anh), Beta B.1.351 (lần đầu tiên được xác định ở Nam Phi), Gamma P.1 (lần đầu tiên được xác định ở Brazil), Delta B.1.617.2 và B.1.617.3 (lần đầu tiên được xác định ở Ấn Độ) và các biến thể B.1.1.141 và B.1.1.317 với đột biến trong vùng liên kết thụ thể (RBD) được xác định ở Moscow.

Các tác dụng phụ thường gặp nhất là đau tại chỗ tiêm (44 [58%]), tăng thân nhiệt (38 [50%]), nhức đầu (32 [42%]), suy nhược (21 [28%]), và đau cơ và khớp. (18 [24%]). Hầu hết các tác dụng ngoại ý đều nhẹ và không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được phát hiện. (Logunov, Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia, 2020).

3.2 Vaccine AstraZeneca

Dựa theo nghiên cứu được đăng trên Tạp chí Châu Âu về Khoa học Y học và Dược lý về Tác dụng phụ sau khi tiêm vaccine COVID-19 ở người dân Ba Lan.

Bảng câu hỏi đã được hoàn thành bởi 705 người. 196 con trong số đó đã được tiêm vaccine Pfizer và 509 con với AstraZeneca. Độ tuổi của những người được tiêm chủng dao động trong khoảng từ 20 đến 84 tuổi. Độ tuổi 40-60 là chủ yếu (438 / 62,1%). Trong số những người được hỏi, 599 người (85%) là phụ nữ và 106 người là nam giới (15%).

Trong số 509 người được tiêm vaccine AstraZeneca, 268 người (52,6%) báo cáo bị đau tại chỗ tiêm, 307 (60,3%) báo cáo đau vai, 257 (50,5%) báo cáo đau cơ, 287 (56,4%) báo cáo đau đầu, 288 (56,6%) báo cáo sốt, 283 (55,6%) báo cáo ớn lạnh, và 310 (60,9%) báo cáo suy nhược. Trong nhóm này, 87 cá nhân (17,1%) báo cáo tất cả các tác dụng phụ được liệt kê, và 131 cá nhân (25,7%) báo cáo năm hoặc sáu trong số các phản ứng này. Những người trả lời còn lại báo cáo một số tác dụng phụ, nhưng ở các kết hợp khác nhau. Các tác dụng phụ khác không được đề cập trong cuộc khảo sát đã được báo cáo bởi 115 người (22,6%): buồn nôn (14 / 2,7%); nôn mửa (7 / 1,4%); tiêu chảy (3 / 0,6%) và các vấn đề chung về dạ dày (6 / 1,2%); đau xương, ví dụ, đau lưng hoặc đau cổ (17 / 3,3%); buồn ngủ (9 / 1,8%); cảm thấy lạnh (7 / 1,4%), nhịp tim nhanh và hồi hộp (4 / 0,8%). Cá nhân người trả lời cũng báo cáo các triệu chứng, chẳng hạn như khó thở, ho, nghẹt mũi, chóng mặt, ngất xỉu, khát nước, đổ mồ hôi nhiều, đau họng, hạch bạch huyết mở rộng, chán ăn, mất ngủ, đau mắt, sưng sờ, nhạy cảm với ánh sáng, đau mắt, tê tứ chi, thường cảm thấy không khỏe, phát ban, đau thận, môi và móng tay xanh. Những tác dụng phụ bất thường nhất đã được báo cáo bởi những người cũng báo cáo hầu hết các tác dụng phụ cơ bản được liệt kê ở trên. Trong số những người được tiêm phòng AstraZeneca, 18 người (3,5%) cho biết không có tác dụng phụ. Như được tiết lộ bởi các câu trả lời được đưa ra trong bảng câu hỏi, tiền sử bệnh COVID-19 không tương quan với sự xuất hiện của các phản ứng vaccine. Phản ứng có hại của vắc-xin xảy ra ở cả những người không có COVID-19 và những người đã bị bệnh trước đó. Trong nghiên cứu COV002, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (tăng gấp 4 lần hoặc cao hơn so với ban đầu) thành kháng thể liên kết S là hơn 98% trong 28 ngày sau liều đầu tiên và hơn 99% 28

ngày sau liều thứ hai đối với những người tham gia có huyết thanh âm tính ở ban đầu. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh, được đo trong một thử nghiệm trung hòa sống, là hơn 80% trong 28 ngày sau liều đầu tiên và hơn 99% 28 ngày sau liều thứ hai đối với những người tham gia có huyết thanh âm tính tại thời điểm ban đầu. AZD1222 dường như được dung nạp ở người lớn tuổi tốt hơn ở người trẻ tuổi và có tính sinh miễn dịch tương tự ở tất cả các nhóm tuổi sau khi dùng liều tăng cường. (WHO, Background document on the AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca: background document to the WHO Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID19 developed by Ox, 2021)

3.3 Vaccine Pfizer

Hiệu giá kháng thể do BNT162b2 tạo ra đạt đỉnh một tuần sau mũi thứ hai và bắt đầu giảm xuống sau đó 2 tuần. Hiệu giá kháng thể có xu hướng cao hơn ở những người đã dùng liều 30 µg (tức liều đang được dùng trong tiêm chủng rộng rãi hiện nay).

Tại chỗ: đau, sưng tấy, đỏ.

Toàn thân: mệt mỏi, nhức đầu, đau cơ, ớn lạnh, sốt, buồn nôn.

Các tác dụng tại chỗ và toàn thân liên quan đến vaccine nói chung nhẹ hơn và ít xảy ra hơn ở nhóm lớn tuổi (≥ 55 tuổi) so với nhóm trẻ (18–55 tuổi). Đó là đáp ứng miễn dịch bình thường và chủ yếu ở mức độ nhẹ và tồn tại trong thời gian ngắn (trung bình là 0–2 ngày). (WHO, Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing, 14 January 2021, 2021)

3.4 Vaccine mRNA-1273 (Moderna)

Một nghiên cứu nhân mở, tăng liều, pha 1 (mRNA-1273 Study Group) của vaccine mRNA-1273 mã hóa cho protein S ở người lớn khỏe mạnh, bao gồm 40 người lớn tuổi, được phân thành 2 nhóm tuổi 56 đến 70 hoặc ≥ 71 tuổi, được tiêm 2 mũi vaccine cách nhau 28 ngày, với liều 25 µg hoặc 100 µg. Kết quả cho thấy các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình, thường bao gồm mệt mỏi, ớn lạnh, nhức đầu, mỏi cơ và đau tại chỗ tiêm. Các tác dụng phụ này phụ thuộc vào liều lượng và thường phổ biến hơn sau mũi 2. (Anderson E. J., 2020)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng khác ở pha 3 theo dõi các tác dụng bất lợi sau khi tiêm mRNA-1273 cũng ghi nhận các tác dụng bất lợi thường gặp hơn ở nhóm tiêm vaccine so với nhóm giả dược sau khi tiêm mũi 1 (84,2% so với 19,8%) và mũi 2 (88,6% so với 18,8%) (Hình 3). Các tác dụng bất lợi thường ở mức độ nhẹ, trung bình, thường kéo dài 2,6 đến 3,2 ngày tương ứng với mũi 1 và mũi 2. Và tác dụng bất lợi thường gặp nhất là đau sau khi tiêm. Các phản ứng chậm tại chỗ tiêm (thường khởi phát sau 8 ngày) chiếm khoảng 0,8% sau mũi 1 và 0,2% sau mũi 2, thường gặp là ban đỏ, cứng, ấn đau chỗ tiêm, biến mất sau 4 đến 5 ngày. Các phản ứng toàn thân cũng thường gặp hơn ở nhóm tiêm vaccine so với nhóm giả dược, với mũi 1 (54,9% so với 42,2%) và mũi 2 (79,4% so với 36,5%). Các phản ứng nặng toàn thân xuất hiện tăng dần ở nhóm tiêm vaccine mũi 2 so với mũi 1 (2,9% đến 15,8%) (Baden, 2021)

Các kháng thể gắn kết (biding- antibody) tăng nhanh sau mũi đầu tiên. Vào ngày thứ 57, trong số những người tham gia nhận được liều 25 µg, hiệu giá trung bình nhân

(geometric mean titer, GMT) kháng S-2P là 323, 945 ở những người từ 56 đến 70 tuổi và 1,128,391 ở những người từ 71 tuổi trở lên; trong khi đó ở những người nhận được liều 100 µg, GMT ở hai nhóm tuổi tương ứng là 1,183,066 và 3,638,522 (Hình 3). Sau mũi thứ 2, hoạt tính trung hòa huyết thanh được tìm thấy ở tất cả những người tham gia bằng nhiều phương pháp. Các phản ứng liên kết và trung hòa kháng thể tương tự như các báo cáo trước đây ở những người nhận vaccine trong độ tuổi từ 18-55 và cao hơn mức trung bình ở một nhóm đối chứng đã hiến huyết thanh sau khi nhiễm bệnh và hồi phục (convalescent serum). Và vaccine tạo ra phản ứng cytokine CD4 mạnh liên quan đến tế bào Th1. (Anderson E. J., 2020)

Với các dữ liệu về phản ứng liên kết và hiệu giá trung hòa kháng thể ở liều 100 µg cao hơn so với liều 25 µg đã hỗ trợ việc sử dụng liều 100 µg trong thử nghiệm vaccine ở pha 3. (Trials.gov, 2020)

4. Tính hiệu quả

4.1 Vaccine Sputnik V

Trung tâm Nghiên cứu Dịch tễ học và Vi sinh vật học Quốc gia Gamaleya thuộc Bộ Y tế Liên bang Nga và RDIF (Quỹ Đầu tư Trực tiếp Nga) đã thông báo rằng vắc-xin vector Sputnik V đã chứng minh hiệu quả là 97,6%, dựa trên phân tích dữ liệu về tỷ lệ nhiễm coronavirus trong số những người ở Nga được tiêm chủng với cả hai thành phần của Sputnik V. Hiệu quả của Sputnik V chống lại COVID-19 được báo cáo là 91,6%. Con số này dựa trên phân tích dữ liệu của 19.866 tình nguyện viên, những người đã nhận được cả liều đầu tiên và liều thứ hai của vắc-xin Sputnik V hoặc giả được tại điểm kiểm soát cuối cùng của 78 trường hợp được xác nhận COVID-19. (Logunov, Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia, 2021)

4.2 Vaccine AstraZeneca

Tiêu chí chính được chỉ định là hiệu quả chống lại COVID-19 có triệu chứng 15 ngày hoặc hơn sau liều thứ hai trong số những người tham gia có huyết thanh âm tính khi nhập thử nghiệm. Tổng cộng có 14 380 người tham gia đủ điều kiện để được đưa vào phân tích hiệu quả (43% ở Vương quốc Anh, 47% ở Brazil, 10% ở Nam Phi). Có 271 trường hợp COVID-19 khởi phát từ 15 ngày trở lên sau liều 2, với 74 trường hợp ở nhóm được tiêm chủng và 197 trường hợp ở nhóm đối chứng. Ước tính hiệu quả của vaccine (VE) là 63,09% (khoảng tin cậy (CI) 95% 51,81–71,73%).

Chỉ có khoảng 9,8% người tham gia từ 65 tuổi trở lên và trong số này chỉ có 12 trường hợp mắc COVID-19, 4 trường hợp trong nhóm vaccine và 8 trường hợp trong nhóm chứng (VE 51,91%; 95% CI –59,98% đến 85,54%).

Các phân tích thăm dò được tiến hành về hiệu quả của vắc-xin từ 15 ngày trở lên sau liều thứ hai, theo khoảng thời gian giữa liều đầu tiên và liều thứ hai. Đối với khoảng 59% người tham gia, khoảng thời gian này là 4–8 tuần, 22% là 9–12 tuần và 16% là hơn 12 tuần. Ước tính VE tăng đáng kể ở 3 nhóm này, lần lượt là 56%, 70% và 78%. Trong 21 ngày sau liều đầu tiên, không có sự khác biệt giữa nhóm vắc-xin và nhóm chứng về tỷ lệ mắc COVID-19. Từ 22 ngày sau liều đầu tiên đến thời điểm tiêm liều thứ hai hoặc đến 12 tuần sau liều thứ hai, có 18 trường hợp mắc COVID-19 trong nhóm vaccine và 63 trường hợp ở nhóm chứng (VE 71,42%; 95 % CI 51,11–84,08%). Khoảng cách giữa

liều đầu tiên và liều thứ hai khác nhau, nhưng lên đến 12 tuần không có bằng chứng về việc giảm hiệu quả.

Hiệu quả chống lại việc nhập viện COVID-19 (thang điểm tiến triển lâm sàng của WHO ≥ 4). Trong tổng số dân số thử nghiệm, có 24 bệnh nhân cần nhập viện vì COVID-19, 2 bệnh nhân trong nhóm vaccine và 22 bệnh nhân trong nhóm chứng. Trong thời gian từ 22 ngày sau liều đầu tiên, không có trường hợp nào nhập viện ở nhóm tiêm chủng và 14 trường hợp ở nhóm chứng. Trong khoảng thời gian từ 15 ngày trở lên sau liều 2, lần lượt có 0 và 8 trường hợp nhập viện.

Hiệu quả chống lại COVID-19 nghiêm trọng (thang điểm tiến triển lâm sàng của WHO ≥ 6). Trong tổng dân số, chỉ có ba trường hợp mắc COVID-19 nặng, tất cả đều nằm trong nhóm chứng. (WHO, Background document on the AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca: background document to the WHO Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID19 developed by Ox, 2021)

4.3 Vaccine Pfizer

Sau khi cho phép sử dụng khẩn cấp vaccine Pfizer–BioNTech mRNA COVID-19 BNT162b2 ở Israel, Bộ Y tế đã phát động chiến dịch tiêm chủng cho 6,5 triệu cư dân Israel từ 16 tuổi trở lên. Đến ngày 3/4/2021, đã đạt được tỉ lệ 72,1% trong tổng số 6,538,911 người từ 16 tuổi trở lên được tiêm chủng đầy đủ hai mũi. Các ước tính về hiệu quả của vaccine sau 7 ngày sau liều thứ hai là 95,3%.

Các nghiên cứu đánh giá hiệu quả bảo vệ của vaccine đối với các biến thể mới ngày càng nhiều hơn. Trong tháng 8/2021, một nghiên cứu gần đây đã rút ra kết quả như sau: đối với biến thể Delta B.1.617.2, người ta nhận thấy nếu dùng vaccine Pfizer–BioNTech (mRNA COVID-19 BNT162b2) hiệu quả sau tiêm đủ hai mũi là 88,0% đối với biến thể delta; còn với vaccine AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19 vaccine), hiệu quả sau tiêm đủ hai liều 67,0% đối với biến thể delta. (Haas, 2021) (Polack, 2020) (Bernal, 2021).

4.4 Vaccine mRNA-1273 (Moderna)

Một nghiên cứu đánh giá hiệu quả của vaccine mRNA-1273 trong việc chống lại chủng virus B.1.1.7 và chủng B.1.351 và bệnh COVID-19 nặng ở Qatar. Kết quả ghi nhận, đối với chủng virus B.1.1.7, hiệu quả của vaccine là 88,1% (95% CI: 83,7-91,5%) sau 14 ngày tiêm mũi thứ nhất và trước khi tiêm mũi thứ hai, hiệu quả 100% (95% CI: 91,8-100%) sau 14 ngày tiêm mũi thứ 2. Đối với chủng virus B.1.351, hiệu quả của vaccine là 61,3% (95% CI: 56,5-65,5%) sau 14 ngày tiêm mũi thứ nhất và trước khi tiêm mũi thứ hai và 96,4% (95% CI: 91,9-98,7%) sau 14 ngày tiêm mũi thứ 2. Đối với bệnh nặng, nguy kịch và tử vong: hiệu quả của vaccine trong việc ngăn chặn bệnh nặng, nguy kịch và tử vong (bao gồm cả chủng virus Alpha và Beta) là 81,6% (95% CI: 71-88,8%) và 95,7% (95% CI: 73,4-99,9%) sau khi tiêm mũi 1 và mũi 2 tương ứng.

Vaccine mRNA-1273 có hiệu quả cao trong việc ngăn chặn nhiễm COVID-19 có triệu chứng hay không có triệu chứng, ngăn chặn bất kỳ trường hợp nhập viện và tử vong nào do COVID-19, ngay cả sau khi tiêm một mũi duy nhất. (Abu- Raddad, 2021)

Một nghiên cứu khác đánh giá hiệu quả của vaccine trong việc ngăn chặn COVID-19 có triệu chứng được thực hiện tại Mỹ liên quan đến nhập viện, nhập khoa ICU hay

cấp cứu cũng ghi nhận hiệu quả ngăn ngừa nhiễm COVID-19 (sau tiêm mũi thứ hai ≥ 14 ngày) nhập viện là 89% (95% CI: 87-91%), ngăn ngừa nhập ICU là 90% (95% CI: 85-93%) và ngăn ngừa nhập khoa cấp cứu là 91% (95% CI: 89-93%). (Thompson, 2021).

Còn đối với biến thể B.1.617.2, một nghiên cứu bệnh chứng trên những người đã tiêm vaccine từ ngày 21/12/2020-21/7/2021 ở Qatar, nơi có tỉ lệ tiêm chủng cao ($> 87\%$) và phát hiện lây truyền cộng đồng chủng B.1.617.2 lần đầu tiên vào tháng 3 năm 2021, ghi nhận, hiệu quả của vaccine mRNA-1273 trong ngăn ngừa biến chủng B.1.617.2 sau 14 ngày tiêm mũi thứ hai là 84,8% (95% CI: 75,9-90,8%). Đối với việc ngăn chặn bệnh nặng, nguy kịch hay tử vong, tỉ lệ này là 100% (95% CI: 41,2-100%). Hạn chế của nghiên cứu này là đặc điểm dân số nhân trắc học duy nhất, với chỉ 9% ở độ tuổi > 50 và 89% là người nước ngoài đến từ hơn 150 quốc gia. (Abu- Raddad, BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar., 2021)

5. Triển vọng của vaccine Việt Nam (Nanocovax)

SARS-CoV-2 là một thành viên của virus betacoronavirus, được định danh từ protein Spike (S) trên vỏ của vi-rút. SARS-CoV-2 S là một protein chuỗi nặng, chịu trách nhiệm gắn vào enzym angiotensin (ACE2), giúp virus xâm nhập vào tế bào vật chủ ở người và động vật. Glycoprotein SARS-CoV-2 S là kháng nguyên được lựa chọn để phát triển vaccine. Covid-19 do đặc tính kháng nguyên cao của nó.

Nanocovax là vaccine được phát triển và sản xuất tại Công ty Cổ phần Công nghệ Sinh học Dược phẩm Nanogen, chứa glycoprotein SARS-CoV-2 S tái tổ hợp và tá dược nhôm hydroxit. Ở loài gặm nhấm và khỉ, Nanocovax tạo ra lượng kháng thể kháng Glycoprotein SARS-CoV-2 S cao. Quan trọng hơn, Nanocovax đã tạo ra một sự bảo vệ vượt trội chống lại sự lây nhiễm SARS-CoV-2 trong mô hình thử nghiệm trên chuột Hamster.

Báo cáo những phát hiện của thử nghiệm pha 1 và 2 bắt đầu lần lượt vào tháng 12 năm 2020 và tháng 2 năm 2021, để đánh giá tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch của cường độ liều 25 μg , 50 μg và 75 μg của glycoprotein tái tổ hợp SARS-CoV-2 S với tá dược nhôm (0,5 mg / liều) ở người lớn khỏe mạnh từ 18 tuổi trở lên.

Đối với nghiên cứu giai đoạn 1, không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được quan sát thấy cho tất cả 60 người tham gia. Hầu hết các tác dụng phụ là cấp 1 và biến mất ngay sau khi tiêm.

Đối với nghiên cứu giai đoạn 2, sau khi phân loại ngẫu nhiên, 480 người tham gia được chỉ định nhận vaccine cùng với tá dược, và 80 người tham gia được chỉ định nhận giả dược.

Các tác dụng ngoại ý không mong muốn là nhẹ ở hầu hết những người tham gia. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến Nanocovax. Về khả năng sinh miễn dịch, Nanocovax gây ra các phản ứng kháng thể kháng Glycoprotein SARS-CoV-2 S mạnh mẽ. Không có sự khác biệt thống kê về đáp ứng kháng thể giữa các cường độ liều vào ngày thứ 42, về mức kháng S-IgG và hiệu giá kháng thể trung hòa. (Thuy, 2021)

6. Kết luận

Vaccine hiện nay vẫn là chìa khóa vàng trong cuộc chiến chống lại virus COVID-19. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy tính an toàn và hiệu quả của các loại vaccine hiện nay trên thế giới. Tuy đang thử nghiệm ở giai đoạn 3, nhưng Nanocovax hứa hẹn sẽ là một vaccine có nhiều ưu điểm như khả năng sinh miễn dịch cao, do chính Việt Nam sản xuất, ... Ở Việt Nam, công cuộc tiêm chủng đã và đang diễn ra trên toàn quốc. Các đối tượng thuộc nhóm nguy cơ cao nhiễm COVID-19 nặng nên được ưu tiên tiêm ngừa sớm như người lớn tuổi, có bệnh nền, suy giảm miễn dịch...

Tài liệu tham khảo

- Kathryn M Edwards, Walter A Orenstein. COVID-19: Vaccine to prevent SARS-CoV-2 Infection. *Uptodate*. Update Sep 8, 2021
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396: 887-97. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31866-3 pmid:32896291
- Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397: 671-81. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Feb 20 – 26, 2021
- Understanding mRNA COVID-19 Vaccines. *Centers for Disease Control and Prevention*. Updated Mar.4, 2021
- Different types of COVID-19 vaccines: How they work. *Mayo Clinic*
- World Health Organization. (2021). Background document on the AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca: background document to the WHO Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID19 developed by Oxford University and AstraZeneca, 1 March 2021. *World Health Organization*
- Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Overview and Safety. *Centers for Disease Control and Prevention*. Updated Sept. 20, 2021
- Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Widge, A. T., Jackson, L. A., Roberts, P. C., Makhene, M., ... Beigel, J. H. (2020). *Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults*. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa2028436
- Baden, L. R. et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* **384**, 403–416 (2021)
- Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Widge, A. T., Jackson, L. A., Roberts, P. C., Makhene, M., ... Beigel, J. H. (2020). *Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults*. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmoa2028436
- Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04283461
- Denis Y Logunov, DSc; Inna V Dolzhikova, PhD; Dmitry V Shcheblyakov, PhD; Amir I Tukhvatulin, PhD; Olga V Zubkova, PhD Alina S Dzharullaeva, MSc; et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397: 671-681. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8. February 02, 2021
- Haas, E. J., Angulo, F. J., McLaughlin, J. M., Anis, E., Singer, S. R., Khan, F., ... Alroy-Preis, S. (2021). *Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data*. *The Lancet*, 397(10287), 1819–1829. doi:10.1016/s0140-6736(21)00947-8
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... Gruber, W. C. (2020). *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. doi:10.1056/nejmoa2034577
- Jamie Lopez Bernal, F.F.P.H., (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta)

- Variant. *New England Journal of Medicine*, 385:585-594. DOI: 10.1056/NEJMoa2108891
- Abu-Raddad, L. J. et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar, *Nature Medicine* (2021) <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01446-y>
- Mark G. Thompson, Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings, September 8, 2021. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2110362
- Abu-Raddad, L. J. et al , BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar. MedRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.2126188>
- Thuy P. Nguyen MD, Quyet Do MD PhD , Lan T. Phan MD PhD, et al. Safety and Immunogenicity of Nanocovax, a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Vaccine. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.22.21260942>. July 25, 2021
- World Health Organization (2021). Background document on the mRNA-1273 vaccine (Moderna) against COVID-19. World Health Organization. Updated Feb.3, 2021

Tổng quan về các vaccine COVID-19 được phê duyệt tại Việt Nam, tính đến ngày 2 tháng 8/2021

Review of approved COVID-19 vaccines in Vietnam, as of August 2, 2021

Trần Nguyễn Bá Long^{1*}

Trường Đại học Bách khoa - Đại học Quốc gia TP.HCM (HCMUT)

*Thông tin liên hệ: long.transcigen@hcmut.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Kể từ ca nhiễm COVID-19 đầu tiên vào tháng 12 năm 2019, tính đến ngày 21 tháng 9 năm 2021 thế giới đã ghi nhận hơn 230 triệu ca nhiễm cùng 4.7 triệu ca tử vong xuyên khắp 221 quốc gia và vùng lãnh thổ. Vaccine dùng để đối phó với đại dịch COVID-19 vì thế đang được sản xuất và tiêm chủng rộng rãi. Từ ngày 2 tháng 8 năm 2021, Việt Nam đã cấp phép sử dụng cho 6 loại vaccine COVID-19 bao gồm: Vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech); vaccine mRNA-1273 (Moderna); vaccine ChAdOx1-nCov/AZD1222 (AstraZeneca); vaccine Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Viện nghiên cứu Gamaleya); vaccine BBIBP-CorV (Sinopharm) và vaccine Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson). Bài báo cáo sau đây sẽ tổng hợp các thông tin xoay quanh công nghệ, rủi ro cũng như hiệu quả của từng loại vaccine kể trên nhằm phục vụ cho các mục đích tham khảo dành cho tập thể đối tượng độc giả đại chúng. Bên cạnh đó ở phần bàn luận, tác giả cũng đề xuất một số cân nhắc đối với thao tác chọn lọc vaccine tối ưu trong quá trình tiêm chủng đại trà, đặt vào bối cảnh hiện tại
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa:	
COVID-19, vaccine, hiệu quả miễn dịch, Pfizer, Moderna, Astrazeneca, Sinopharm, Gam-COVID-Vac, Johnson & Johnson.	
	ABSTRACT

Keywords:

COVID-19, vaccine, vaccine efficacy, Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Sinopharm, Gam-COVID-Vac, Johnson & Johnson.

Since the first COVID-19 infection in December 2019, as of September 21, 2021, the world has recorded more than 230 million infections and 4.7 million deaths across 221 countries and territories. As a result, vaccines used to combat the COVID-19 pandemic are being widely produced and distributed. From August 2, 2021, Vietnam has licensed the use of 6 types of COVID-19 vaccines, including: BNT162b2 vaccine (Pfizer-BioNTech); vaccine mRNA-1273 (Moderna); vaccine ChAdOx1-nCov/AZD1222 (AstraZeneca); vaccine Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Research Institute); BBIBP-CorV vaccine (Sinopharm) and Ad26.COV2.S vaccine (Johnson & Johnson). The following report will summarize information around the technology, risks, as well as effectiveness of each of the above vaccines for reference purposes for the public audience. Besides, in the discussion, the author also proposes several considerations for the optimal selection of vaccines in the process of mass vaccination in the current context.

1. Tổng quan

Kể từ ca nhiễm COVID-19 đầu tiên vào tháng 12 năm 2019 (Zhu, et al., 2020), tính đến ngày 21 tháng 9 năm 2021 thế giới đã ghi nhận hơn 228 triệu ca nhiễm cùng 4.6 triệu ca tử vong xuyên khắp 221 quốc gia và vùng lãnh thổ (WHO, 2021). Vaccine dùng để đối phó với đại dịch COVID-19 vì thế đang được sản xuất và tiêm chủng rộng rãi. Hiện tại đã có hơn 120 vaccine COVID-19 đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và 7 vaccine đã được phê duyệt bởi tổ chức y tế thế giới (World Health Organization, WHO) (WHO, 7 Vaccines Approved for Use by WHO, 2021; WHO, COVID-19 vaccine tracker and landscape). Tính đến ngày 2 tháng 8/2021, Việt Nam đã cấp phép sử dụng cho 6 loại vaccine COVID-19 (BYT, 6 loại vaccine phòng COVID-19 đã được cấp phép tại Việt Nam, 2021), cụ thể:

- Vaccine BNT162b2/Comirnaty (Pfizer/BioNTech)
- Vaccine mRNA-1273/Spikevax (Moderna)
- Vaccine ChAdOx1-nCov/AZD1222/Covishield (AstraZeneca)
- Vaccine Gam-COVID-Vac/Sputnik V/rAd26-S + rAd5-S (Viện nghiên cứu Gamaleya)
- Vaccine BBIBP-CorV/Vero Cell/HB02 (Sinopharm)
- Vaccine Ad26.COV2.S/Vaccine Janssen/JNJ-78436735 (Johnson & Johnson)

Bài báo cáo sau đây sẽ tổng hợp các thông tin xoay quanh công nghệ, rủi ro cũng như hiệu quả của từng loại vaccine kể trên nhằm phục vụ cho các mục đích tham khảo dành cho tập thể đối tượng độc giả đại chúng. Văn bản gồm 5 phần. Phần 1 giới thiệu nội dung cũng như bố cục bài viết. Phần 2 đề cập sơ lược công nghệ vaccine COVID-19 các nhà sản xuất sử dụng. Phần 3 tổng hợp dữ liệu xoay quanh thiết kế thí nghiệm (tính chất quần thể người tham gia, liều,...) ở giai đoạn thử nghiệm 3 (phase 3) của các loại vaccine. Phần 4 trình bày vấn đề kết quả từ các đáp ứng miễn dịch của người nhận vaccine cũng như thống kê hiệu quả vaccine dựa trên nghiên cứu công bố bởi các nhà sản xuất sau khi kết thúc giai đoạn thử nghiệm 3. Cuối cùng, phần 5 (bàn luận) liệt kê những hạn chế của

bài báo, cùng với đó gợi ý một số cân nhắc từ tác giả dành cho việc đánh giá, chọn lọc vaccine tối ưu sao cho linh hoạt với bối cảnh Việt Nam hiện tại.

2. Công nghệ vaccine

Can thiệp vaccine mà một trong những biện pháp thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động (active immunity). COVID-19 thuộc họ Coronaviridae, giống với hội chứng suy hô hấp cấp nặng (Severe acute respiratory syndrom, SARS) và hội chứng hô hấp Trung Đông do coronavirus (Middle East respiratory syndrom coronavirus, MERS-CoV) (Padron-Regalado, 2020; Ortiz-Prado, ..., & López-Cortés, 2020). Cấu trúc của chúng được xây dựng bởi một số thành phần đặc trưng như gai (spike, S), bao (envelope, E), Màng (membrance, M) và protein nucleocapsid (N). Hầu hết các vaccine COVID-19 đều hướng đến việc kích thích sản sinh ra các kháng thể trung hòa (neutralizing antibody) để làm bất hoạt protein gai (S), từ đó phòng chống quá trình hấp thụ của mầm bệnh qua thụ thể ACE2 và ngăn chặn sự lây nhiễm (InvivoGen, n.d.). Tuy nhiên, một vài loại vaccine khác (ví dụ vaccine bất hoạt) có đích kháng nguyên là cả con virus (Sharma, Sultan, Ding, & Triggler, 2020), tạo điều kiện cho các phản hồi linh hoạt liên quan đến miễn dịch đa kháng nguyên.

Tóm tắt các nền tảng làm vaccine (vaccine platform) sẽ được đề cập ngay sau đây. Bố cục trình bày cũng như hệ thống phân loại được lấy cảm hứng từ văn bản của WHO (WHO, The different types of COVID-19 vaccines, 2021) về việc phân loại các vaccine COVID-19. Để thuận tiện cho việc tra cứu, tác giả sẽ tổng hợp ngắn các ưu/nhược điểm của từng nền tảng vaccine ở bảng 1.

2.1. Cách tiếp cận sử dụng cả con vi khuẩn (*The whole-microbe approach*)

Phương pháp thuộc kiểu hình này sử dụng toàn bộ con virus để cấu tạo nên vaccine, được chia làm 3 loại chính: vaccine bất hoạt (Inactivated vaccine); vaccine sống giảm động lực (Live-attenuated vaccine); vaccine véc-tơ virus (Viral vector vaccine).

2.1.1. Vaccine bất hoạt (*Inactivated vaccine*)

Đầu tiên để tạo ra các vaccine bất hoạt chúng ta cần sử dụng loại virus mang bệnh hoặc vi khuẩn (bacterium) cực kì giống với nó rồi làm bất hoạt hoặc giết chúng thông qua hóa chất, nhiệt, bức xạ. Điều kiện tiên quyết để tiếp cận phương pháp nghiên cứu loại vaccine này chính là nhà sản xuất phải sở hữu cơ sở thí nghiệm cực kỳ an toàn để phát triển vi khuẩn. Vaccine bất hoạt được phát triển sau vaccine sống giảm động lực với mục đích là để giải quyết một số rủi ro nguy hiểm khi sử dụng vaccine có chứa virus vẫn còn sống, do vậy nó an toàn hơn vaccine sống giảm động lực. Tuy nhiên, các quá trình phản ứng hóa học, chiếu xạ hoặc tác dụng nhiệt nhằm bất hoạt mầm bệnh có thể khiến hiệu quả miễn dịch của loại vaccine này kém hơn so với vaccine sống giảm động lực. Vì thế, nhà sản xuất thường thêm vào các chất bổ trợ (adjuvants) nhằm kích thích cũng như khuếch đại các phản hồi miễn dịch (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021). Bên cạnh đó, thời gian sản xuất vaccine loại này cũng có thể kéo dài và sẽ cần tiêm 2-3 liều để cơ thể có các phản hồi miễn dịch tối ưu nhất.

Cúm và bại liệt (Sanders, Koldijk, & Schuitemaker, 2015) là 2 ví dụ điển hình cho kiểu vaccine bất hoạt. Trong số 6 vaccine COVID-19 được phê duyệt bởi Bộ Y tế Việt Nam, vaccine BBIBP (Sinopharm) được phát triển dựa trên nền tảng này. BBIBP sử dụng chủng 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (HB02) để làm bất hoạt nhờ vào khả năng sao chép và hàm lượng virus cao trong tế bào Vero (Vero cells) so với 2 chủng còn lại mà nhà sản xuất trích xuất được. Bên cạnh đó, nhà sản xuất cũng thêm vào chất đệm

(adjuvant) là aluminium hydroxide nhằm kích thích khả năng tạo viêm (proinflammatory) của hệ miễn dịch (He, Zou, & Hu, 2015).

2.1.2. Vaccine sống giảm động lực (*Live-attenuated vaccine*)

Vaccine sống giảm động lực được cho rằng thí nghiệm trên vi khuẩn lần đầu bởi Pasteur vào năm 1880 (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021). Trọng tâm hoạt động của loại vaccine này xoay quanh việc nuôi cấy loại virus cần ngăn chặn (hoặc một chủng gần giống với nó) đang tồn tại ở trạng thái yếu ớt, bất chức gần như sự lây nhiễm tự nhiên mà không gây bệnh. Tuy nhiên, có ý kiến cho rằng đối với một loại virus dễ tạo ra biến chủng như Corona virus, nỗ lực nuôi cấy và làm suy yếu hoạt động của chúng trên vật chủ là con người không chỉ có thể tốn nhiều thời gian mà còn tồn tại rủi ro các chủng suy yếu có thể tiếp tục tái tổ hợp (recombine) để dẫn đến những chủng ác tính khác (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021). Bên cạnh đó, loại vaccine này được khuyến cáo không nên sử dụng cho các cá nhân mắc hội chứng suy giảm miễn dịch (immunocompromised individuals) vì các virus được làm yếu trước đó hoàn toàn có thể tìm được địa điểm phù hợp trong cơ thể và nhân lên không kiểm soát, (một số trường hợp) thậm chí trở về kiểu hình mạnh mẽ ban đầu. Cũng không khó hiểu khi các vaccine COVID-19 sử dụng cách tiếp cận này vẫn chưa tiến xa trong quá trình thử nghiệm lâm sàng (phase 2/3) (Wu, et al., 2021). Đại diện phổ biến trong quá khứ cho kiểu vaccine này là vaccine sởi, quai bị, rubella (MMR), thủy đậu và bệnh sốt vàng (Minor, 2015).

2.1.3. Vaccine véc-tơ virus (*Viral vector vaccine*)

Loại vaccine này sử dụng một con virus được làm suy yếu (thường giới hạn khả năng nhân bản song giữ lại năng lực lây nhiễm) để vận chuyển các thành phần chúng ta mong muốn (protein) để nó có thể kích hoạt các phản ứng miễn dịch mà không gây bệnh. Một số ứng cử viên virus phổ biến được sử dụng cho mục đích trung gian có thể kể tên như Adenovirus (một dạng virus gây viêm đường hô hấp), virus sởi, vesicular stomatitis virus (VSV) (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021). Ưu điểm của vaccine loại này là chúng có thể được phát triển cũng như sản xuất khá nhanh chóng. Tuy nhiên sự tồn tại của kháng thể trước khi tiêm (pre-existing immunity) có thể chống lại con véc-tơ virus và làm các đáp ứng miễn dịch không hiệu quả như kỳ vọng, đó là lý do các virus không tồn tại ở người (ví dụ adenovirus có nguồn gốc từ tinh tinh) được đề xuất nên sử dụng trong việc sản xuất vaccine (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021).

Vaccine Ebola (Monath, et al., 2019; EMC, 2020) là sản phẩm nổi tiếng được xây dựng trên nền tảng véc-tơ virus. Ngoài ra, có đến tận 3 trên 6 vaccine COVID-19 trong danh sách của bài báo là vaccine véc-tơ virus, bao gồm: ChAdOx1/AZD1222 (Astrazeneca); Gam-COVID-Vac (viện nghiên cứu Gamaleya; Ad26.COV2.S (Janssen & Janssen). Thú vị là cả 3 vaccine đều thuộc loại non-replicating viral vector vaccine và là replication-deficient viral vectored vaccine.

AZD1222 là một trong những vaccine đầu tiên sử dụng adenovirus (ChAdOx1) có nguồn gốc từ tinh tinh làm véc-tơ virus để phòng tránh trường hợp hệ miễn dịch tồn tại kháng thể trước đó chống lại virus véc-tơ. Trong khi đó, Gam-COVID-Vac là vaccine COVID-19 duy nhất cho đến nay sử dụng cách tiếp cận 2 mũi tiêm khác nhau (heterologous prime-boost) để ngăn chặn hiện tượng suy giảm các đáp ứng miễn dịch do sự tồn tại trước đó của các kháng thể chống lại virus véc-tơ. Cụ thể, mũi tiêm đầu (replication-defective Ad26, rAd26-S) và mũi tiêm sau (replication-defective Ad5, rAd5-

S) sở hữu các nền tảng virus véc-tơ khác nhau để vận chuyển thông tin di truyền về protein gai (Spike protein). Ad26.COV2.S được thiết kế gần giống với sản phẩm Ad5-nCoV từ viện sinh học CanSino (kể cả việc chỉ cần tiêm 1 mũi) với khác biệt chính nằm ở sự lựa chọn chủng adenovirus 26 làm virus véc-tơ (thay vì adenovirus 5). Điều này cải thiện rất nhiều rủi ro tồn tại kháng thể trước đó trong người nhận vaccine dẫn đến hiện tượng chống lại virus véc-tơ (vì có rất ít người từng tiếp xúc với loại huyết thanh Ad26). Bên cạnh đó, sản phẩm đến từ hãng dược phẩm Janssen cũng sở hữu một ưu điểm lớn so với đa số vaccine hiện tại chính là chỉ cần một lần tiêm để kích thích đủ các phản hồi miễn dịch cần thiết.

2.2. Cách tiếp cận sử dụng các tiểu đơn vị (*The subunit approach*)

Loại vaccine này hoạt động dựa trên cơ chế tập trung vào một số thành phần chính của mầm bệnh thay vì cả con vi khuẩn, nhà sản xuất chỉ sử dụng một số tiểu đơn vị (subunits) hay mảnh sinh miễn dịch (immunogenic fragment) của nó đủ để cơ thể chúng ta nhận biết từ đó kích thích các phản ứng miễn dịch. Những cách xử lý tiểu đơn vị khác nhau dẫn đến các hướng phát triển khác nhau thuộc loại vaccine này, có thể kể đến như Protein subunit vaccine, polysaccharide vaccine, conjugated vaccine, và virus-like particle vaccine (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021).

Hầu hết các vaccine trong lịch tiêm cho trẻ em là vaccine tiểu đơn vị, bảo vệ mọi người khỏi các bệnh như ho gà hay màng não mô cầu (McClean, 2016). Đáng tiếc trong danh sách vaccine đề cập ở báo cáo hiện tại không có vaccine nào được thiết kế dựa trên nền tảng này.

2.3. Cách tiếp cận qua thông tin di truyền (*The genetic approach/nucleic acid vaccine*)

Khác với các phương pháp sử dụng cả con hoặc một phần của virus, cách tiếp cận thông qua các đặc tính di truyền sẽ sử dụng 1 phần của vật liệu di truyền để đưa ra tập hợp chỉ dẫn cho hệ miễn dịch sản xuất ra protein/kháng thể cụ thể mà chúng ta mong muốn. Đây là một xu hướng mới trong việc nghiên cứu vaccine. Trước đại dịch COVID-19, chưa có vaccine nào loại này sở hữu sự phê duyệt đầy đủ để sử dụng đại trà. Tuy nhiên đến thời điểm hiện tại ứng dụng cách tiếp cận này trong việc nghiên cứu vaccine phòng COVID-19 đang phát triển rất nhanh chóng và nhiều vaccine mRNA đã được cấp phép sử dụng.

Trên lý thuyết, nucleic acid vaccine có thể tạo ra các phản ứng miễn dịch rất mạnh mẽ (và nó phù hợp với kết quả thực nghiệm hiện tại) cũng như sở hữu thời gian sản xuất nhanh chóng. Nucleic acid vaccine tồn tại 2 mảng phát triển là DNA vaccine và RNA vaccine. Vì 2 phân tử DNA cũng như RNA có cấu tạo khác nhau nên cơ chế hoạt động, quá trình sản xuất cũng như bảo quản của chúng cũng có được phân biệt khác rõ ràng. BNT162b2 (Pfizer) và mRNA-1273 (Moderna) là 2 vaccine trong bài này phát triển dựa trên nền tảng mRNA. Đây là lần đầu tiên nucleic acid vaccine được cấp phép tiêm chủng rộng rãi trong cộng đồng, mặc dù trước đó đã có một vài DNA vaccine sở hữu giấy phép sử dụng từ USDA trong lĩnh vực thú y (một chống lại West Nile Virus ở ngựa (Dauphin & Zientara, 2007) và một để ngăn ngừa bệnh canine melanoma (Atherton, Morris, McDermott, & Lichty, 2016)).

mRNA-1273 sử dụng phân tử RNA chứa thông tin về quá trình tổng hợp dạng pre-fusion đầy đủ của protein gai (prefusion stabilized full-length spike protein) từ virus SARS-CoV-2 (nguyên nhân gây Covid-19) (Baden, et al., 2021). Phân tử RNA được bao

bọc trong một hạt nano lipid (Lipid nanoparticle, LNP) nhằm đẩy mạnh sự hấp thụ từ các tế bào miễn dịch của người nhận vaccine. Trong khi đó, BNT162b2 mặc dù cũng được bao bọc trong các hạt nano lipid, song sản phẩm là một dạng RNA vaccine tinh chỉnh nucleoside (nucleoside-modified RNA vaccine) mã hóa dạng prefusion ổn định và membrane-anchored đầy đủ của protein gai từ virus SARS-CoV-2 (membrane-anchored SARS-CoV-2 full-length spike protein). Điểm đáng lưu ý nhất trong khâu phân phối của loại mRNA vaccine nói chung và 2 ứng cử viên sử dụng nền tảng thiết kế này nói riêng chính là sự nhạy cảm với nhiệt độ. Các phân tử mRNA bất ổn hơn phân tử DNA rất nhiều. Nhiệt độ thông thường được sử dụng để bảo quản lâu dài vaccine loại này nằm trong khoảng -70 °C đến -20 °C và vì thế nhà sản xuất có khuynh hướng tinh chỉnh phân tử mRNA về dạng ổn định hơn hoặc thêm vào các chất đệm để nhiệt độ bảo quản có thể tăng lên 2 đến 8 °C (Pardi, Hogan, Porter, & Weissman, 2018; Zhang, Maruggi, Shan, & Li, 2020).

Bảng 1.

Thông tin các loại vaccine COVID-19 và sản phẩm tương ứng.

Loại vaccine		Ưu điểm	Nhược điểm	Vaccine tương ứng (nhà phát triển)
Sử dụng cả con virus (The-whole-microbe approach)	Vaccine sống suy giảm động lực (Live Attenuated Vaccine - LAV)	- Hiệu quả công nghệ được đảm bảo bởi lịch sử sử dụng lâu đời. - Tác dụng linh hoạt/đa kháng nguyên (Multivalent). - Đã từng sản xuất số lượng lớn trong quá khứ.	- Khả năng virus suy yếu có thể phát triển mạnh trở lại. - Yêu cầu cao về an toàn sinh học tại các cơ sở sản xuất.	
	Vaccine bất hoạt (Inactivated Virus Vaccine)	- Hiệu quả công nghệ được đảm bảo bởi lịch sử sử dụng lâu đời. - Tác dụng linh hoạt/đa kháng nguyên (Multivalent). - Ổn định và an toàn hơn so với vaccine sống suy giảm động lực (LAVs).	- Yêu cầu tiêm nhiều mũi để đảm bảo hiệu quả miễn dịch. - Đáp ứng miễn dịch thường không mạnh. - Yêu cầu cao về an toàn sinh học tại các cơ sở sản xuất.	. BBIBP (Sinopharm)
	Vaccine véc-tơ virus (Viral vector vaccine)	Phản hồi kháng thể và phản hồi tế bào mạnh mẽ.	- Không dùng cho đối tượng bị suy giảm miễn dịch. - Người tiêm có thể tồn tại trước đó một số kháng thể chống lại các véc-tơ virus.	. ChAdOx1 (Astrazeneca) . Ad26.COV2.S (Janssen) . Gam-COVID-Vac (Viện Gamaleya)

Sử dụng tiểu đơn vị	Vaccine tiểu đơn vị (Sub-unit Vaccine)	. Không sở hữu bất kì thành phần sống nào của virus. . An toàn đối với người bị suy giảm miễn dịch. . Ổn định và an toàn hơn vaccine sống giảm động lực (LAVs)	. Khả năng duy trì miễn dịch dài hạn chưa được chắc chắn. . Hiệu quả miễn dịch không mạnh mẽ bằng vaccine sống suy giảm động lực (LAVs).	
Vaccine nucleic axit (The genetic approach/nucleic vaccine)	DNA Vaccine	. Phát triển và sản xuất nhanh chóng. . Ổn định trước nhiệt độ hơn RNA vaccine. . Dùng được cho đối tượng bị suy giảm miễn dịch. . Không chứa các thành phần nhiễm bệnh như các vaccine trước. . Đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ và lâu dài.	. Chưa có vaccine DNA được sản xuất đại trà trước đó. . Sự xâm nhập của DNA khác bộ gene vật chủ có thể tạo ra các bất thường trong tế bào.	
	RNA Vaccine	. Phát triển và sản xuất nhanh chóng. . Không chứa các thành phần nhiễm bệnh như các vaccine trước. . Không gây đột biến gene. . Đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ và lâu dài.	. Nhạy cảm với nhiệt độ. . Có thể cần được bảo quản ở nhiệt độ lạnh tận -70 °C. . Chưa có RNA vaccines được sản xuất đại trà trước đó. . Rủi ro về các phản ứng viêm . Yêu cầu liều boosting để đạt hiệu quả tối đa.	. BNT162b2 (Pfizer) . mRNA-1273 (Moderna)

3. Mô tả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn 3

Bảng 2 trình bày các thông tin nghiên cứu ở giai đoạn 3 trong quy trình thử nghiệm vaccine. Mặc dù vậy, trích dẫn nghiên cứu từ các giai đoạn trước vẫn được tác giả đính kèm để độc giả tham khảo. Nhìn chung, các nghiên cứu đều là lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (Randomized controlled clinical trial, RCT), có cỡ mẫu lớn. Riêng nghiên cứu từ 3 sản phẩm BNT162b2; mRNA-1273; Ad26.COVS.2.S có số lượng người tham gia nhiều trên tận 30,000 người. Tỷ lệ giữa người nhận vaccine (vaccine recipient) và người ở nhóm chứng (nhận giả dược) thường là 1:1, đặc biệt duy nhất có nghiên cứu của Gam-Covid Vac (rAd26 + rAd5) là có tỷ lệ 3:1. Tỷ lệ giữa người thuộc các nhóm tuổi khác nhau vẫn không nhất quán giữa các phiên thử nghiệm. Liều lượng tiêm chủng tối ưu đã được cân nhắc dựa trên các kết quả báo cáo tại giai đoạn thử nghiệm 1 và 2. Đáng lưu ý, trong khi các vaccine khác cần được tiêm 2 mũi trước khi bước đến quá trình phân tích miễn dịch thì Ad26.COVS.2.S chỉ cần một lần tiêm, điều này có thể lí giải bởi thiết kế riêng biệt đến từ nhà sản xuất.

Cần lưu ý thêm rằng thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 không phải là phiên thử nghiệm lâm sàng cuối cùng của vaccine. Nhiều vaccine đã đáp ứng đủ điều kiện để có thể tiến đến khảo sát giai đoạn 4 (phase 4) (WHO, Draft landscape of COVID-19

candidate vaccines, 2021), cụ thể bao gồm: BNT162b/Comirnaty (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1-S/AZD1222 (Astrazeneca), BBIBP-CorV (Sinopharm), Ad.26.COV2.S (công ty dược Janssen), CoronaVac (Sinovac), Andenovirus type 5 vector (CanSino Biological Inc).

Bảng 2

Thiết kế nghiên cứu ở giai đoạn 3 thử nghiệm lâm sàng của 6 loại vaccine.

Tên vaccine/trích dẫn	Nhà sản xuất	Nền tảng vaccine	Loại nghiên cứu	Nhóm tuổi nhận vaccine	Quy trình tiêm	Người được nhận vaccine	nhóm chứng (giả được)
BNT162b2 (Walsh, et al., 2020; Polack, Thomas, Kitchin, ..., & Gruber, 2020)	Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma	mRNA	RCT (nhà nghiên cứu bị mù, observer-blinded)	. 16-55 (57.8%) . > 55 (42.2%)	2 mũi, mỗi mũi 30 µg, cách nhau 21 ngày	21,720	21728 (saline)
mRNA-1273 (Jackson, et al., 2020; Anderson, Roupheal, Widge, ..., & Beigel, 2020; Baden, et al., 2021)	Moderna + Viện Dị ứng và Bệnh tật truyền nhiễm quốc gia (NIAID)	mRNA	RCT (nhà nghiên cứu bị mù, observer-blinded)	. 18-65, bình thường (not at risk) (58.6%) . 18-65, có rủi ro (at risk) (16.7%) . >=65 (24.8%)	2 mũi, mỗi mũi 100 µg, cách nhau 28 ngày	15,210	15,210 (saline)
ChAdOx1-S (AZD1222) (Folegatti, Ewer, Aley, ..., & Hamlyn, 2020; Ramasamy, Minassian, Ewer, ..., & Demissie, 2020; Voysey, Clemens, Madhi, ..., & Bijker, 2021)	AstraZeneca + Đại học Oxford	non-replicating viral vector	RCT (mù đôi): COV005 RCT (mù đơn): COV001; COV002; COV003	COV002 (UK): . 18-55 (>90%) . 56-69 (12%) . >=70 (9%) COV003 (Brazil): . 18-55 (89.3%) . 56-69 (10%) . >=70 (0.5%)	2 mũi chứa 3.5-6.5x10 ¹⁰ hạt virus, cách nhau 28 ngày	11,924	11,924 (MenA CWY hoặc saline)
Gam-COVID-Vac (rAd26-S + rAd5-S) (Logunov, Dolzhikova, Zubkova, ...,	Viện nghiên cứu Gamaleya + Bộ Y tế Liên bang Nga	non-replicating viral vector	RCT (mù đôi)	. >=18	tiên 2 mũi, mỗi mũi có 10 ¹¹ hạt virus trong 0.5	16,501	5476 (dung dịch đệm)

& Gintsburg, 2020; Logunov, Dolzhikova, Shcheblyakov, ..., & Group, 2021)					mL, cách nhau 21 ngày		
BBIBP-CorV (HB02) (Xia, et al., 2021; Al Kaabi, et al., 2021)	Sinopharm + Viện Sinh phẩm Bắc Kinh	Virus bất hoạt	RCT (mù đôi)	. <60 (98.4%) . >60 (1.6%)	2 mũi, mỗi mũi 4 mg, cách nhau 21 ngày	13,465	13,458 (aluminum hydroxide)
Ad26.COV2.S (Sadoff, et al., 2021; Sadoff, et al., 2021)	Công ty dược phẩm Jansen	non-replicating viral vector	RCT (mù đôi)	. 18-59 (66.5%) . >60 (33.5)	1 mũi chứa 5×10^{10} hạt virus	21,895	21,888 (saline)

4. Đáp ứng miễn dịch và hiệu quả vaccine

4.1. Tác dụng phụ

Sự an toàn của vaccine là tính chất nên được cân nhắc đầu tiên trước khi đi đến kết quả từ các phản hồi miễn dịch. Có thể chia ra 2 nhánh lớn khi mô tả tập hợp các tác dụng phụ: những biến cố cục bộ (local event) (ví dụ như đau nhức, sưng đỏ, sưng tấy tại chỗ tiêm,...) và những biến cố toàn thân (systemic event) (ví dụ như sốt, mệt mỏi, đau đầu, nôn mửa, tiêu chảy,...). Độ nghiêm trọng của tác dụng được phân loại tùy vào các thang đánh giá. Trong công bố về độ an toàn cũng như hiệu quả vaccine (qua thử nghiệm giai đoạn 3) của 6 vaccine nhắc đến trong bài (Polack, Thomas, Kitchin, ..., & Gruber, 2020; Baden, et al., 2021; Voysey, Clemens, Madhi, ..., & Bijker, 2021; Logunov, Dolzhikova, Shcheblyakov, ..., & Group, 2021; Al Kaabi, et al., 2021; Sadoff, et al., 2021), các thang đánh giá đã được sử dụng bao gồm: thang đánh giá từ Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration - FDA), cục quản lý thuốc và thực phẩm Trung Quốc (China Food and Drug Administration), Tiêu chuẩn để đánh giá các biến cố y khoa bất lợi (The Common Terminology Criteria for Adverse Events), thang đo độ nặng bệnh từ WHO (WHO progression scale).

Để thấy những triệu chứng đi kèm là hiện tượng xảy ra phổ biến sau khi tiêm vaccine COVID-19, mặc dù vẫn tồn tại sự khác biệt về tỷ lệ người bị ảnh hưởng ở các nhóm vaccine khác nhau. Bài tổng hợp từ (Wu, et al., 2021) cho biết tác dụng phụ (cả cục bộ lẫn toàn thân) của RNA vaccine (89.4%, 83.3%) xuất hiện nhiều hơn hẳn so với các loại vaccine bất hoạt (23.7%, 21%) và non-replicating viral vector vaccine (55.9%, 66.3%). Nhìn chung, đau tại chỗ tiêm là biến cố cục bộ được báo cáo nhiều nhất, còn đau mỏi cơ và nhức đầu là triệu chứng xảy ra phổ biến nhất thuộc biến cố toàn thân. (Wu, et al., 2021) cũng báo cáo rằng những phản ứng nghiêm trọng (serious adverse event) liên quan đến vaccine xảy ra khá ít (<0.1%) và cân bằng giữa cả hai nhóm tham gia nghiên cứu. Điều này là cơ sở để chúng ta củng cố niềm tin về độ an toàn của vaccine, và khả năng cao các phản ứng nguy kịch xảy ra sau khi tiêm (nếu cá nhân không sở hữu các yếu

tổ dị ứng bẩm sinh hay bệnh nền) là ngẫu nhiên. Tuy vậy, nhóm tác giả cũng lưu ý rằng sự khác biệt về tuổi tác của các tình nguyện viên, tỷ lệ người tham gia ở các nhóm tuổi và nền tảng vaccine giữa những nghiên cứu khiến quá trình đánh giá hồ sơ an toàn của vaccine COVID-19 trở nên khó khăn và thiếu nhất quán ở các bài tổng hợp.

Mô tả tóm tắt các triệu chứng phụ đi kèm của 6 vaccine đề cập trong bài sẽ trình bày ở bảng 3. Một lưu ý nhỏ là bài báo cáo này không đề cập về rủi ro cũng như cách tiếp cận dành cho những các nhân sở hữu tình trạng sinh lý không bình thường (ví dụ như bệnh nền hay mang thai). Bạn đọc có thể tham khảo thêm (qua trích dẫn đính kèm) về các thông tin xoay quanh việc tiếp cận vaccine dành cho các đối tượng đặc biệt hay đi kèm bệnh lý (Choi & Cheong, 2021) như: phụ nữ mang thai (Shimabukuro, Kim, Myers, ..., & Meaney-Delman, 2021; Stafford, Parchem, & Sibai, 2021), bệnh nhân cao huyết áp (Bouhanick, Montastruc, Tessier, ..., & Herin, 2021; Zappa, et al., 2021), bệnh nhân mắc hội chứng suy giảm miễn dịch (HIV) (Lee, Yap, Ngeow, & Lye, 2021; Ssentongo, Heilbrunn, Ssentongo, ..., & Du, 2021),...

4.2. Đáp ứng miễn dịch

4.2.1. Phản hồi dịch thể và tế bào

Các phản hồi dịch thể (humoral response) và tế bào (cellular response) sau khi tiêm vaccine có vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ cá thể đương đầu trước COVID-19. Mặc dù cơ chế miễn dịch trước virus cũng như những tiêu chuẩn về các phản hồi tế bào sau khi tiêm vaccine vẫn chưa được thiết lập (Vabret, et al., 2020), song bằng chứng cho thấy vai trò quan trọng từ một số thành phần đặc trưng của hệ miễn dịch trong việc hỗ trợ chống chọi cùng bệnh tật vẫn đang tồn tại rất nhiều. Từ đây, chúng trở thành mục tiêu để các nhà sản xuất vaccine hướng đến (để kích thích sản sinh), và cũng là đối tượng hay được theo dõi sau quá trình tiêm chủng.

Các kháng thể trung hòa protein gai (anti-spike neutralizing antibodies/S-protein-targeted neutralizing antibodies, NABs) được cho là xuất hiện ở phần lớn các bệnh nhân từng mắc COVID-19 (Dispinseri, et al., 2021). Một số nghiên cứu trên linh trưởng (Yu, et al., 2020; Chandrashekar, Liu, Martinot, ..., & Barouch, 2020) cho thấy số lượng NABs có tương quan với khả năng kháng cự mạnh mẽ của cơ thể trước bệnh dịch. Nghiên cứu từ (Dispinseri, et al., 2021) cũng tìm ra tương quan giữa sự thiếu hụt các kháng thể trung hòa protein S với nguy cơ tử vong. Protein gai là loại 1 fusion protein (class 1 fusion protein) sở hữu tiểu đơn vị S1 ở đầu amino và tiểu đơn vị S2 ở đầu carbon. Trong đó miền liên kết thụ thể (receptor-binding domain, RBD) thuộc tiểu đơn vị S1, có vai trò tạo điều kiện để virus liên kết với thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) trên màng tế bào vật chủ, từ đó xâm nhập vào tế bào chủ và gây bệnh (chi tiết cơ chế xem (Yuki, Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, 2020)). Các thông tin đề cập ở trên dẫn đến một quy tắc được chấp nhận rộng rãi trong việc phát triển vaccine, rằng chúng bắt buộc phải kích thích các phản ứng sản sinh kháng thể trung hòa (Neutralizing anti body, NAb) hay kháng thể liên kết (binding antibody) (Sadarangani, Marchant, & Kollmann, 2021), dù đích nhắm có là protein gai (Nabs), tiểu đơn vị S1 (S1-binding antibody) hay miền liên kết thụ thể (RBD antibody). Việc tạo ra các kháng thể có đích là các thành phần liên quan đến protei gai (S), trên lý thuyết, sẽ làm bất hoạt khả năng liên kết giữa virus với tế bào vật chủ, từ đó ngăn chặn sự xâm nhập cũng như lây nhiễm. Mặc dù vậy, bài đánh giá tương quan giữa các phản hồi miễn dịch với hiệu quả vaccine từ (Sadarangani, Marchant, & Kollmann, 2021) cho biết một sự bảo vệ tốt không nhất thiết phải kích thích sự tạo thành nhiều kháng thể gai trung hòa (NABs) mà còn phải cân nhắc thêm về các tương tác

giữa các kháng thể không gai trung hòa (non-NAbs), hàm lượng tế bào T và năng lực miễn dịch bẩm sinh.

Tế bào T là chất trung gian quan trọng hỗ trợ người bệnh phản ứng trước sự lây nhiễm của SARS-CoV-2 thông qua việc tiêu diệt các tế bào đã nhiễm bệnh và kích thích tế bào B sản xuất ra kháng thể. Các bằng chứng tương quan đã tồn tại không ít, song cơ chế miễn dịch của tế bào T đối với bệnh nhân mắc COVID-19 vẫn chưa được làm rõ hoàn toàn (Chen & Wherry, 2020). Cả hai tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ đều xuất hiện ở những bệnh nhân từng mắc COVID-19 (Grifoni, Weiskopf, Ramirez, ..., & Sette, 2020; Sekine, Perez-Potti, Rivera-Ballesteros, ..., & Buggert, 2020). Interferon- γ và tế bào T hỗ trợ 1 (T_H1 cells) cũng xuất hiện trong trong thời kỳ nhiễm bệnh. Cụ thể Số lượng tế bào T_H1 được thấy rằng tỷ lệ nghịch với mức độ nghiêm trọng của bệnh (Chen, et al., 2020; Weiskopf, Schmitz, Raadsen, ..., & de Vries, 2020). Ngoài ra, thông số về tế bào T hỗ trợ 2 (T_H2) cũng được quan tâm khi ngoài xu hướng thiết kế vaccine nghiêng về kích thích T_H1 thì một số nhà sản xuất lại cân nhắc về sự cân bằng giữa tỷ lệ T_H1/T_H2 (xem thêm tại Box 2 (Sadarangani, Marchant, & Kollmann, 2021)). Thêm nữa, một số nghiên cứu cũng đã cho thấy tương tác nhân quả giữa tế bào T đối với khả năng miễn dịch trước COVID-19 ở chuột (Zhao, et al., 2016), linh trưởng (McMahan, et al., 2021) và cả con người (Jeyanathan, et al., 2020).

Bên cạnh đó, số liệu từ các chất khác xuất hiện trong phản ứng miễn dịch như Interleukin 2/3/4/5 cytokin (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5), tumor necrosis factor alpha (TNF- α)... cũng được báo cáo cả ở bệnh nhân nhiễm bệnh, vừa khỏi bệnh hay mới được nhận vaccine (Sadarangani, Marchant, & Kollmann, 2021).

6 vaccine trong danh sách đều kích hoạt các phản ứng mạnh mẽ của tế bào T sau khi tiêm, mặc dù vẫn tồn tại chút khác biệt về hàm lượng (Sadarangani, Marchant, & Kollmann, 2021). Người nhận BNT162b2 và mRNA-1273 đều cho thấy sự tăng lên về tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ sau khi tiêm lần 2. Trong khi đó sự tăng lên tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ từ vaccine ChAdOx1 và Gam-COVID-Vac xuất hiện sau 14 ngày kể từ liều đầu tiên. Nhóm người nhận các vaccine véc-tơ virus cho thấy lượng NAb bằng hoặc nhiều hơn số lượng đo đặc từ mẫu của người nhiễm bệnh (patients who are in convalescence) và nhiều hơn nhóm nhận vaccine mRNA (Sadarangani, Marchant, & Kollmann, 2021). Điểm thú vị là ngay cả khi các kháng thể trung hòa protein gai (NAbs) của 2 vaccine mRNA gần như không hề xuất hiện sau lần tiêm đầu tiên, chúng vẫn sở hữu hiệu quả miễn dịch lên đến 90% (Skowronski & De Serres, 2021; Baden, et al., 2021). Vaccine ChAdOx1 nCov-19 được nhận định giúp kích thích sản sinh các kháng thể đa chức năng (polyfunctional antibodies), hỗ trợ làm trung gian trong quá trình trung hòa nhiều cơ chế miễn dịch phụ thuộc vào kháng thể khác. Vaccine Ad.26.COV2.S nổi bật với quy trình chỉ một lần tiêm. Sản phẩm cho thấy sự hiện diện của tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ trong khoảng từ 14-28 ngày sau tiêm, kháng thể liên kết và kháng thể trung hòa protein gai (S-binding and neutralizing antibody) xuất hiện ở 99% người nhận vaccine sau 28 ngày và tồn tại đến tận 84 ngày sau tiêm (Sadoff, et al., 2021; Biotech, 2021). Cuối cùng, mặc dù có báo cáo về sự xuất hiện của kháng thể sau 14-28 ngày kể từ mũi tiêm 2 (Xia, et al., 2021; Al Kaabi, et al., 2021) song vaccine bất hoạt BBIBP (Sinopharm) lại không hề đề cập gì đến kết quả phản ứng của tế bào T sau khi tiêm vaccine.

4.2.2. Hiệu quả vaccine

Đối với kỳ vọng về một cộng đồng khỏe mạnh trước bệnh tật, điều được quan tâm nhất là khả năng tạo miễn dịch của vaccine trong thực tế, hay nói cách khác chúng

ta cần khảo sát hiệu quả vaccine (vaccine efficacy, VE). Hiệu quả vaccine được tính toán dựa trên kết quả số ca nhiễm từ cả nhóm chứng (nhận giả dược) và nhóm người nhận vaccine (Haber, LONGINI JR, & Halloran, 1991), thay vì được diễn dịch là "xác suất miễn nhiễm virus". Tất cả 6 vaccine COVID-19 gọi tên trong bài báo này đều vượt qua tiêu chuẩn tối thiểu của FDA về hiệu quả vaccine là 30% (FDA, 2020). Nhìn chung, 2 vaccine sử dụng công nghệ mRNA sở hữu hiệu quả miễn dịch ấn tượng (95%). Gam-COVID-Vac báo cáo hiệu quả miễn dịch lên tới 90%, tuy nhiên một số nhận định về tính minh bạch dữ liệu vẫn khiến vaccine này gây nhiều tranh cãi và chưa được công nhận. Một sự thật ngoài lề là việc Bộ Y tế Liên bang Nga đã phê duyệt Sputnik V trước khi thử nghiệm về tính an toàn cũng như hiệu quả vaccine ở giai đoạn 3 hoàn tất đã gây ra nhiều tranh cãi trong cộng đồng khoa học (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos, & Prado, 2021). Vaccine đến từ nhà sản xuất Astrazeneca, Sinopharm và Janssen sở hữu hiệu quả miễn dịch không xuất sắc như 3 sản phẩm từ các đồng nghiệp kể trên, nằm trong khoảng 70-78%. Mặc dù vậy, khả năng đáp ứng nhu cầu về số lượng, tính linh hoạt trong vận chuyển/bảo quản cũng như số mũi cần tiêm để tạo miễn dịch (1 mũi từ Ad26.COVS.2) là các yếu tố khiến sản phẩm từ ba nhà sản xuất vẫn được cân nhắc lựa chọn triển khai tiêm chủng rộng rãi.

Bảng 3 tổng hợp hiệu quả của 6 vaccine được cấp phép tiêm chủng tại Việt Nam tính đến ngày 2 tháng 8/2021, trích từ công bố về kết quả thử nghiệm giai đoạn 3 của nhà sản xuất.

Bảng 3

Hiệu quả vaccine và sơ lược triệu chứng đi kèm sau khi tiêm.

Tên vaccine	Nền tảng vaccine	Hiệu quả vaccine	Mô tả tác dụng phụ
BNT162b2	mRNA	94.6 (95% CI, 89.0% đến 97.3%)	. Biến cố cục bộ diễn ra 1-2 ngày, mức độ nhẹ đến vừa, phổ biến nhất là đau tại chỗ tiêm. . Biến cố toàn thân diễn ra 1-2 ngày, những ca nặng mức độ 3 chiếm ít hơn 2%, trừ hiện tượng mệt mỏi (3.8%) và đau đầu (2%).
mRNA-1273	mRNA	94.1% (95% CI, 89.3% đến 96.8%)	. Hầu hết mức độ từ nhẹ đến trung bình, biến cố cục bộ diễn ra 4-5 ngày, phổ biến nhất là đau tại chỗ tiêm. . Biến cố toàn thân diễn ra sau 2.9-3.1 ngày, phổ biến nhất là đau đầu, đau môi cơ.
ChAdOx1-S (AZD1222)	non-replicating viral vector	70.4% (95.8% CI, 54.8% đến 80.6%)	. Độ an toàn khá tốt. Các phản ứng phụ xảy ra ít hơn và nhẹ hơn đối với nhóm người lớn tuổi. . Ca mắc triệu chứng nghiêm trọng xuất hiện gần bằng nhau giữa 2 nhóm.
Gam-COVID-Vac (rAd26-S + rAd5-S)	non-replicating viral vector	91.6% (95% CI, 85.6 đến 95.2)	. Triệu chứng phụ phổ biến là sốt, đau tại chỗ tiêm, đau đầu và đau môi cơ. . Hầu hết tác dụng phụ đều ở mức 1 (94% trên tổng số ca), mức 2 (5.66% trên tổng số ca), 0.38% ở mức 3, chỉ có 0.3% dân số thuộc nhóm nhận vaccine là chịu trải các các phản ứng phụ nghiêm trọng (cân bằng với nhóm chứng là 0.4%).

BBIBP-CorV (HB02)	Virus bất hoạt	78.1% (95% CI, 64.8% đến 86.3%)	. 41.7% người nhận HB02 (so với 46.5% ở nhóm chứng) xuất hiện triệu chứng phụ. . Tác dụng phổ biến nhất là đau tại chỗ tiêm (19.4% vs 27.9% với nhóm chứng), đau đầu (13.1% vs 12.6% với nhóm chứng); hầu hết mức độ từ nhẹ đến vừa. . Các tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra rất hiếm và xảy ra gần như nhau ở cả 2 nhóm nhận HB02 và giả dược (0.4% và 0.6%)
Ad26.COV2.S	non-replicating viral vector	66.9% (95% CI, 59.0% đến 73.4%)	. Phản ứng cục bộ phổ biến là đau tại chỗ tiêm (48.6%). . Phản ứng toàn thân phổ biến là đau đầu (38.9%), mệt mỏi (38.2%), đau nhức cơ (33.2%) và buồn nôn (14.2%). . Nhóm người 18-59 tuổi báo cáo các phản ứng đi kèm sau khi tiêm nhiều hơn nhóm người lớn hơn 60 tuổi. . Phản ứng vaccine nghiêm trọng ($\geq$ mức độ 3) cân bằng giữa 2 nhóm (0.4% dân số ở mỗi nhóm).

5. Bàn luận

Bài báo cáo vừa tổng hợp một số chủ đề trọng tâm xoay quanh 6 vaccine COVID-19 được cấp phép sử dụng tại Việt Nam tính đến ngày 2 tháng 8/2021 (BYT, 6 loại vaccine phòng COVID-19 đã được cấp phép tại Việt Nam, 2021). Các thông tin được tác giả mô tả và chọn lọc sao cho phù hợp với càng nhiều đối tượng độc giả đại chúng nhất có thể, và vì thế nhu cầu chi tiết về cơ sở lý thuyết hay cơ chế vận hành quy trình phức tạp sẽ không được thỏa mãn tại đây. Bên cạnh đó, vaccine Hayat-Vax (công ty TNHH Viện Sinh phẩm Bắc Kinh) và Abdala (đến từ Cuba), theo cập nhật mới nhất vào ngày 21 tháng 9 năm 2021, đã được Bộ Y tế Việt Nam phê duyệt cấp phép sử dụng phòng trường hợp cấp bách (BYT, Toàn bộ thông tin về 8 loại vaccine COVID-19 đã được Việt Nam cấp phép sử dụng, 2021). Đáng tiếc là thông tin về 2 vaccine này vẫn chưa được tác giả cập nhật tại thời điểm viết bài.

Các biến thể gần đây của virus SARS-CoV-2 đang sở hữu tốc độ lây lan chóng mặt (WHO, Tracking SARS-CoV-2 variants, 2021), phổ biến nhất là chủng: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) và Delta (B.1.617.2). Những chủng virus đột biến làm dấy lên hoài nghi về khả năng đáp ứng miễn dịch của các vaccine khi đối diện với chúng (Gupta, 2021). Tuy nhiên vấn đề này không thuộc nội dung bài báo cáo và tác giả đề xuất bạn đọc có thể tham khảo thông tin từ một số ấn phẩm khác (Tregoning, et al., 2021; Lopez Bernal, Andrews, Gower, ..., & Ramsay, 2021; Rubin, 2021).

Vấn bản trình bày tại đây chưa hề đưa ra bất kỳ nhận định nào về một loại vaccine tối ưu dành cho nhân loại nói chung cũng như dành cho khuôn khổ quốc gia Việt Nam nói riêng. "Vaccine tốt nhất là vaccine hiện có" (Bích, 2021) hay "liệu có nên chờ đợi một vaccine tốt" sẽ là vấn đề còn gây nhiều tranh cãi (Lacs, 2021). Bài đánh giá nhanh của (Funk, Laferrière, & Ardakani, 2020) đề xuất các yếu tố cần lưu ý dành cho thao tác đánh giá một loại vaccine tối ưu: xoay quanh 3 hoạt động phát triển sản xuất (Research & Development), kết quả lâm sàng (Clinical) và khả năng phân phối/bảo quản lâu dài (Logistic). "Hồ sơ" của một vaccine lý tưởng cũng được đề cập trong bảng 1 của nghiên

cứu (Funk, Laferrière, & Ardakani, 2020). Đặt tại bối cảnh Việt Nam hiện (VTV, 2021; LDO, Việt Nam có thể có vaccine sản xuất trong nước vào tháng 9, 2021; THANHNIEN, 2021), khi mà các vấn đề kinh tế-xã hội đang dần trở nên phức tạp theo thời gian giãn cách xã hội (TTXVN, 2021; BYT, Nhanh chóng kiểm soát dịch bệnh, xây dựng kế hoạch kích bản phục hồi và thúc đẩy kinh tế trong điều kiện mới, 2021; Tuoitre, 2021; tapchitaichinh, 2021) cũng như nhu cầu tiêm chủng vẫn còn tồn tại mạnh mẽ (Tienphong, 2021; LDO, TPHCM sắp hết vaccine tiêm mũi 2 cho người dân, 2021) tác giả tin rằng đây sẽ là một nguồn tham khảo tốt cho các thao tác đánh giá chọn lọc, thậm chí là truyền thông về quyết định lựa chọn vaccine trong thời gian sắp tới.

LỜI CẢM ƠN

Cám ơn trường Đại học Bách Khoa - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (HCMUT) đã cung cấp điều kiện học tập tối ưu để hỗ trợ tôi trong việc tổng hợp tài liệu nghiên cứu. Tác giả cũng thừa nhận bài viết này không chịu ảnh hưởng bởi bất kỳ xung đột lợi ích nào.

Tài liệu tham khảo

- Al Kaabi, N., Zhang, Y., Xia, S., Yang, Y., Al Qahtani, M. M., Abdulrazzaq, N., . . . Yang, X. (2021). Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *Jama*.
- Anderson, E. J., Rouphael, N. G., Widge, A. T., ..., & Beigel, J. H. (2020). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2427-2438.
- Atherton, M. J., Morris, J. S., McDermott, M. R., & Lichty, B. D. (2016). Cancer immunology and canine malignant melanoma: A comparative review. *Vet Immunol Immunopathol*, 169, 15-26. doi:10.1016/j.vetimm.2015.11.003
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., . . . Zaks, T. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403-416. doi:10.1056/nejmoa2035389
- Bích, H. (2021). Vaccine tốt nhất là vaccine được tiêm sớm nhất. Retrieved September 23, 2021, from Cổng thông tin điện tử huyện Phú Xuyên - TP.Hà Nội: https://phuxuyen.hanoi.gov.vn/tin-tieu-diem/-/view_content/6548468-vaccine-tot-nhat-la-vaccine-duoc-tiem-som-nhat.html
- Biotech, J. (2021). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. COVID-19 Vaccine Ad26.COV2.S. Sponsor Briefing Document. doi:<https://www.fda.gov/media/146217/download>
- Bouhanick, B., Montastruc, F., Tessier, S., ..., & Herin, F. (2021). Hypertension and Covid-19 vaccines: are there any differences between the different vaccines? A safety signal. *Eur J Clin Pharmacol*, 1-2. doi:10.1007/s00228-021-03197-8
- BYT. (2021, August 2). 6 loại vaccine phòng COVID-19 đã được cấp phép tại Việt Nam. Retrieved September 2, 2021, from Bộ Y Tế: Cổng thông tin điện tử: https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/6-loai-vaccine-phong-covid-19-a-uoc-cap-phep-tai-viet-nam
- BYT. (2021, August 2). 6 loại vaccine phòng COVID-19 đã được cấp phép tại Việt Nam. Retrieved September 2, 2021, from Bộ Y Tế: Cổng thông tin điện tử: https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/6-loai-vaccine-phong-covid-19-a-uoc-cap-phep-tai-viet-nam

- BYT. (2021). *Nhanh chóng kiểm soát dịch bệnh, xây dựng kế hoạch kích bản phục hồi và thúc đẩy kinh tế trong điều kiện mới*. (Bộ Y tế) Retrieved September 23, 2021, from https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-lanh-dao-bo/-/asset_publisher/TW6LTp1ZtwaN/content/nhanh-chong-kiem-soat-dich-benh-xay-dung-ke-hoach-kich-ban-phuc-hoi-va-thuc-ay-kinh-te-trong-ieu-kien-moi
- BYT. (2021). *Toàn bộ thông tin về 8 loại vaccine COVID-19 đã được Việt Nam cấp phép sử dụng*. (Bộ Y tế) Retrieved September 24, 2021, from 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
- Chandrashekar, A., Liu, J., Martinot, A. J., ..., & Barouch, D. H. (2020). SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, 369(6505), 812–817. doi:10.1126/science.abc4776
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., . . . Chen, H. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620–2629. doi:10.1172/JCI137244
- Chen, Z., & Wherry, E. J. (2020). T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 20, 529–536. doi:10.1038/s41577-020-0402-6
- Choi, W., & Cheong, H. (2021). COVID-19 Vaccination for People with Comorbidities. *Infect Chemother*, 53(1), 155-158. doi:10.3947/ic.2021.0302
- Dauphin, G., & Zientara, S. (2007). West Nile virus: recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine*, 25(30), 5563-76. doi:10.1016/j.vaccine.2006.12.005
- Dispinseri, S., Secchi, M., Pirillo, M. F., Tolazzi, M., ..., & Scarlatti, G. (2021). Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. *Nat Commun*, 12(1), 2670. doi:10.1038/s41467-021-22958-8
- EMC. (2020). *Zabdeno*. (European Medicines Agency) Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno>
- FDA. (2020, October). *Guidance for industry: emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19*. Retrieved 22 9, 2021, from <https://www.fda.gov/media/142749/download>
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., ..., & Hamlyn, J. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 396(10249), 467–478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4
- Funk, C. D., Laferrière, C., & Ardakani, A. (2020). A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. *Front Pharmacol*(11), 937. doi:10.3389/fphar.2020.00937
- Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., ..., & Sette, A. (2020). Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015
- Gupta, R. K. (2021). Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nat. Rev. Immunol*, 21, 340–341.
- Haber, M., LONGINI JR, I. M., & Halloran, M. E. (1991). Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. *International journal of epidemiology*, 20(1), 300–310. doi:10.1093/ije/20.1.300

- He, P., Zou, Y., & Hu, Z. (2015). Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum. Vaccines Immunother*, 11, 477–488.
- InvivoGen. (n.d.). *Spotlight on COVID-19: vaccine development*. Retrieved September 22, 2021, from <https://www.invivogen.com/spotlight-covid-19-vaccine-development>
- Jackson, L., A. E., Roupheal, N., Roberts, P., Makhene, M., Coler, R., . . . Pruijssers, A. (2020). An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *New England Journal of Medicine*.
- Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F., Miller, M. S., Lichty, B. D., ..., & Xing, Z. (2020). Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *ature reviews. Immunology*, 20(10), 615–632. doi:10.1038/s41577-020-00434-6
- Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines*, 6. doi:10.1038/s41541-021-00292-w
- Lacsa, J. E. (2021, June). COVID-19 vaccine hesitancy: ‘best vaccine is the one that is available’ versus ‘waiting for what is good is the best option’. *Journal of Public Health*, fdab216. doi:10.1093/pubmed/fdab216
- LĐO. (2021). *TPHCM sắp hết vaccine tiêm mũi 2 cho người dân*. Retrieved September 23, 2021, from <https://laodong.vn/y-te/tphcm-sap-het-vaccine-tiem-mui-2-cho-nguoi-dan-954713.lđo>
- LĐO. (2021). *Việt Nam có thể có vaccine sản xuất trong nước vào tháng 9*. Retrieved September 23, 2021, from <https://laodong.vn/thoi-su/viet-nam-co-the-co-vaccine-san-xuat-trong-nuoc-vao-thang-9-941195.lđo>
- Lee, K. W., Yap, S. F., Ngeow, Y. F., & Lye, M. S. (2021). COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 18(7), 3554. doi:10.3390/ijerph18073554
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., ..., & Group, &. G.-C.-V. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, 397(10275), 671–681.
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Zubkova, O. V., ..., & Gintsburg, A. L. (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*, 396(10255), 887–897. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., ..., & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *The New England journal of medicine*, 385(7), 585–594. doi:10.1056/NEJMoa2108891
- McClean, S. (2016). Prospects for subunit vaccines: Technology advances resulting in efficacious antigens requires matching advances in early clinical trial investment. *Hum Vaccin Immunother*, 12(12), 3103–3106. doi:10.1080/21645515.2016.1216287
- McMahan, K., Yu, J., Mercado, N. B., Loos, C., ..., & Barouch, D. H. (2021). Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 590(7847), 630–634. doi:10.1038/s41586-020-03041-6

- Minor, P. D. (2015). Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology*, 479-480, 379-92. doi:10.1016/j.virol.2015.03.032
- Monath, T. P., Fast, P. E., Modjarrad, K., Clarke, D. K., Martin, B. K., & Fusco, J. (2019). rVSVΔG-ZEBOV-GP (also designated V920) recombinant vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccin: X*, 1, 100009.
- Ortiz-Prado, E., ..., & López-Cortés, A. (2020). Clinical, molecular and epidemiological characterization of the SARS-CoV2 virus and the coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn. Microbiol. Infect.*, 98, 115094.
- Padron-Regalado, E. (2020). Vaccines for SARS-CoV-2: lessons from other coronavirus strains. *Infect. Dis. Ther.*, 9, 255–274.
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, 17(4), 261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., ..., & Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med*, 383, 2603–2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
- Ramasamy, M. N., Minassian, A. M., Ewer, K. J., ..., & Demissie, T. (2020). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 396(10267), 1979-1993.
- Rubin, R. (2021). COVID-19 Vaccines vs Variants—Determining How Much Immunity Is Enough. *JAMA*, 325(13), 1241-1243. doi:10.1001/jama.2021.3370
- Sadarangani, M., Marchant, A., & Kollmann, T. R. (2021). Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature Reviews Immunology*, 21, 475–484.
- Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., ..., & Douoguih, M. (2021). Safety and efficacy of single-dose Ad26. COV2. S vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2187-2201. doi:10.1056/NEJMoa2101544
- Sadoff, J., Le Gars, M., Shukarev, G., Heerwegh, D., ..., & Schuitemaker, H. (2021). Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26. COV2. S Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(19), 1824-1835. doi:NEJMoa2034201
- Sanders, B., Koldijk, M., & Schuitemaker, H. (2015). *Inactivated Viral Vaccines*. (T. V. Nunnally B., Ed.) Springer; Berlin; Heidelberg. doi:10.1007/978-3-662-45024-6_2
- Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., ..., & Buggert, M. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158–168. doi:10.1016/j.cell.2020.08.017
- Sharma, O., Sultan, A. A., Ding, H., & Trigg, C. R. (2020). A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Frontiers in immunology*, 2413.
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., ..., & Meaney-Delman, D. M. (2021). Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*, 384(24), 2273-2282.

- Skowronski, D. M., & De Serres, G. (2021). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N. Engl. J. Med*, 384, 1576–1578. doi:10.1056/NEJMc2036242
- Ssentongo, P., Heilbrunn, E. S., Ssentongo, A. E., ..., & Du, P. (2021). Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 1-12.
- Stafford, I. A., Parchem, J. G., & Sibai, B. M. (2021). The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(5), 484-495.
- tapchitaichinh. (2021). *Tác động của đại dịch COVID-19 đến kinh tế - xã hội của Việt Nam*. Retrieved September 23, 2021, from <https://tapchitaichinh.vn/su-kien-noi-bat/tac-dong-cua-dai-dich-covid19-den-kinh-te-xa-hoi-cua-viet-nam-336767.html>
- THANHNIEN. (2021). *Tiền Giang hỏi mượn 500.000 liều vắc xin Sinopharm của TP.HCM*. Retrieved September 23, 2021, from <https://thanhnienvn/thoi-su/tien-giang-hoi-muon-500000-lieu-vac-xin-sinopharm-cua-tp-hcm-1448884.html>
- Tienphong. (2021). *TPHCM đã tiêm được bao nhiêu liều vắc xin phòng COVID-19?* Retrieved September 23, 2021, from <https://tienphong.vn/tp-hcm-da-tiem-duoc-bao-nhieu-lieu-vac-xin-phong-covid-19-post1364419.tpo>
- Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z., ..., & Pierce, B. F. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature Reviews Immunology*. doi:10.1038/s41577-021-00592-1
- TTXVN. (2021). *Dịch COVID-19: Giãn cách xã hội kéo dài có thể gây sức ép lạm phát trong năm 2022*. Retrieved September 23, 2021, from <https://ncov.vnnet.vn/tin-tuc/dich-covid-19-gian-cach-xa-hoi-keo-dai-co-the-gay-suc-ep-lam-phat-trong-nam-2022/eb500534-3408-44a6-bb99-1bf4cb210bec>
- Tuotire. (2021). *Dù trong viễn cảnh nào, nền kinh tế cần được mở cửa trở lại*. Retrieved September 23, 2021, from <https://tuotire.vn/du-trong-vien-can-nao-nen-kinh-te-can-duoc-mo-cua-tro-lai-2021091718261214.htm>
- Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., ..., & Laserson, U. (2020). Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, 52(6), 910–941. doi:10.1016/j.immuni.2020.05.002
- Voysey, M., Clemens, S. A., Madhi, S. A., ..., & Bijker, E. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*, 397, 99–111. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
- VTV. (2021). *Hà Nội chưa có hệ thống kho lạnh bảo quản vaccine Pfizer, Moderna có nhiệt độ âm sâu*. Retrieved September 23, 2021, from <https://vtv.vn/xa-hoi/ha-noi-chua-co-he-thong-kho-lanh-bao-quan-vaccine-pfizer-moderna-co-nhiet-do-am-sau-20210720174639517.htm>
- Walsh, E. E., Robert W. Frenc, J., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., ..., & Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*, 383(25), 2439-2450. doi:10.1056/NEJMoa2027906
- Weiskopf, D., Schmitz, K. S., Raadsen, M. P., ..., & de Vries, R. D. (2020). Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute

- respiratory distress syndrome. *Science immunology*, 5(48), eabd2071. doi:sciimmunol.abd2071
- WHO. (2021, September 17). *7 Vaccines Approved for Use by WHO*. Retrieved September 22, 2021, from <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>
- WHO. (2021). *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- WHO. (2021, January 12). *The different types of COVID-19 vaccines*. Retrieved September 19, 2021, from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
- WHO. (2021). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. Retrieved September 24, 2021, from <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- WHO. (2021). *World Health Organization situation report*. Retrieved September 23, 2021, from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- WHO. (n.d.). *COVID-19 vaccine tracker and landscape*. Retrieved September 22, 2021, from <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Wu, Q., Dudley, M. Z., Chen, X., Bai, X., ..., & Yu, H. (2021). Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Medicine*, 19, 173. doi:10.1186/s12916-021-02059-5
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., ..., & Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), 39-51.
- Yu, J., Tostanoski, L. H., Peter, L., Mercado, N. B., McMahan, K., Mahrokhian, S. H., . . . Barouch, D. H. (2020). DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*, 369(6505), 806–811.
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*, 215, 108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427
- Zappa, M., Verdecchia, P., Spanevello, A., Visca, D., ..., & Angeli, F. (2021). Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur J Intern Med*, 90, 111-113. doi:10.1016/j.ejim.2021.06.013
- Zhang, C., Maruggi, G., Shan, H., & Li, J. (2020). Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10. doi:10.3389/fimmu.2019.00594
- Zhao, J., Zhao, J., Mangalam, A. K., Channappanavar, R., Fett, C., Meyerholz, D. K., . . . Perlman, S. (2016). Airway Memory CD4(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses. *Immunity*, 44(6), 1379–1391. doi:10.1016/j.immuni.2016.05.006
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., . . . Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*.

Triển vọng của Molnupiravir, Remdesivir và Regen-Cov trong điều trị bệnh COVID-19

Trần Hải Sơn^{1*}, Lê Gia Quốc Bảo¹, Trần Thị Như Ngọc¹, Trần Hiệp Nguyên¹,
Đỗ Lê Yến Quỳnh¹, Nguyễn Quang Triệu¹

¹Đại học Y Dược TP. HCM, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: thson.y18@ump.edu.vn

THÔNG TIN

TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

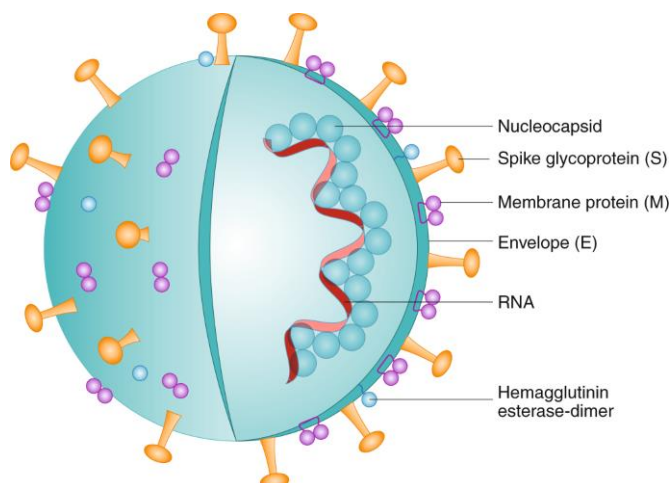
Duyệt đăng:

Từ khóa: COVID-19,
Molnupiravir, Remdesivir,
Regen-Cov

COVID-19 là Bệnh viêm đường hô hấp cấp do chủng mới của virus corona (SARS-CoV-2) gây ra. Người bệnh có thể biểu hiện từ những triệu chứng nhẹ đến các bệnh lý nặng như viêm phổi nặng, hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS), sốc nhiễm trùng, suy chức năng đa cơ quan và tử vong. Tỷ lệ tử vong ở Việt Nam khoảng 2,47% so với toàn cầu ở mức xấp xỉ 2,05%. Điều này đặt ra một thách thức lớn cho các nhà khoa học trong công cuộc phát triển các phương pháp điều trị để ngăn chặn tình trạng trở nặng của bệnh nhân và cải thiện tỉ lệ tử vong. Đến nay, đã có một số loại thuốc kháng virus được sử dụng để điều trị COVID-19. Trong đó, ba loại thuốc mới bao gồm Molnupiravir, Remdesivir, Regen-Cov được đánh giá là có những ưu điểm nhất định trong điều trị. Bài viết dưới đây nhằm giới thiệu các dữ liệu nghiên cứu và nhận định triển vọng ba loại thuốc kể trên

1. Tổng quan về COVID-19

1.1. Cấu tạo virus SARS-CoV-2



Hình 1: Cấu tạo virus Sars-Cov-2

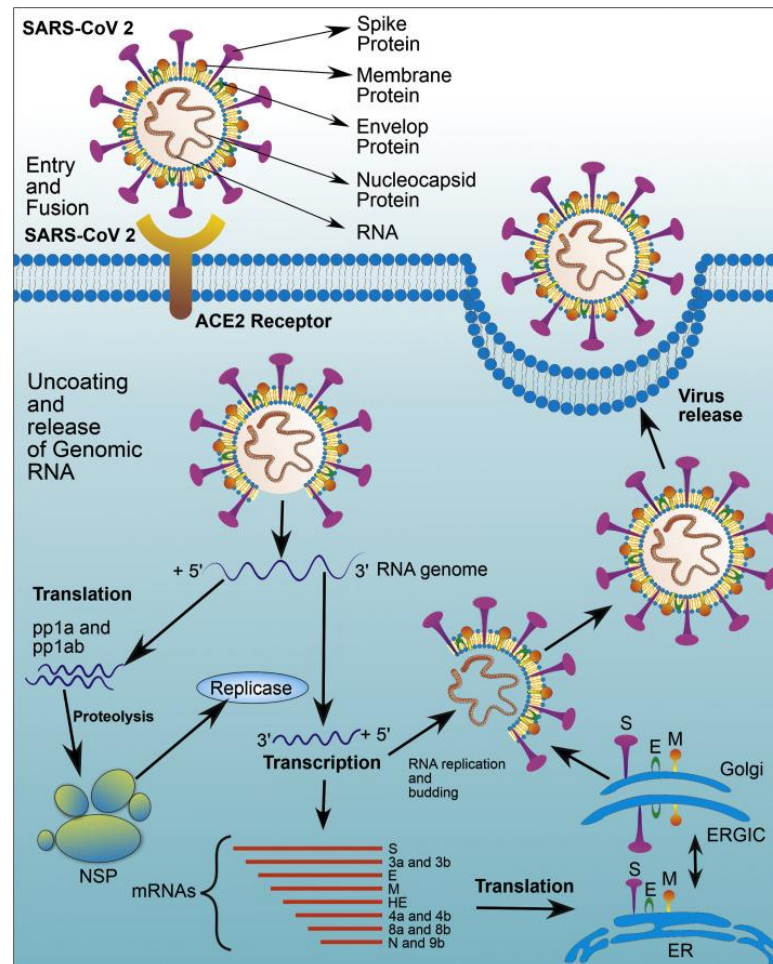
Nguồn: Florindo, H.F., Kleiner, R., Vaskovich-Koubi, D. et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. Nat. Nanotechnol. 15, 630–645 (2020)

SARS-CoV-2 được cấu tạo từ các protein: gai (S), màng (M), vỏ (E), protein nucleocapsid (N) và hemagglutinin (HA), trong đó các protein S, M và E được gắn vào vỏ virus còn protein N bảo vệ bộ gen RNA của virus nằm ở vị trí lõi của virus (P. Zhou et al., 2020).

Protein S tạo nên các tính năng đặc trưng của Coronavirus và được phân chia thành hai tiểu đơn vị gồm S1 và S2. Tiểu đơn vị S1 còn được phân loại thành ba miền là A, B và C (Angeletti et al., 2020). SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào đích thông qua tương tác trực tiếp với vùng B. Vùng này gắn vào thụ thể enzym chuyển đổi angiotensin-2 ở người (hACE) (Cui, Li, & Shi, 2019).

1.2. Sự xâm nhập và nhân lên trong tế bào

Coronavirus có khả năng xâm nhập vào tế bào chủ, đặc biệt là tế phé bào loại 2, bằng cách liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào cụ thể như hACE-2 trong trường hợp SARS-CoV và SARS-CoV-2, đối với MERS-CoV là thụ thể DPP4. Tuy nhiên, ái lực của SARS-Cov-2 đối với hACE-2 là mạnh hơn nhiều so với SARS-CoV (Cui et al., 2019; Walls et al., 2020).



Hình 2: Quá trình xâm nhập và nhân lên trong tế bào ký chủ của virus SARS-CoV-2

Nguồn: Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol. 2020;883:173375

SARS-CoV-2 chứa bốn axit amin khác biệt trên các tiểu đơn vị S1 và S2 từ đó bộc lộ các vị trí phân cắt furin. Các vị trí phân cắt furin và sự thay đổi các vị trí liên kết thụ thể của tiểu đơn vị S1 được cho là lý do gây nên sự lây truyền, sao chép và lây nhiễm nhanh chóng của SARS-CoV-2 so với các Corona Virus khác (Cui et al., 2019; Samudrala et al., 2020; P. Zhou et al., 2020).

Sau khi hòa màng thành công, virus sẽ phóng mRNA của mình vào trong tế bào ký chủ. Hai phần ba của RNA bộ gen virus chứa hai khung đọc mở (ORF) được dịch mã thành hai polypeptit là pp1a và pp1ab, một phần ba bộ gen virus còn lại được phiên mã ngược thành RNA đối mã (3' đến 5'), đồng thời, nhờ RNA polymerase, nó sẽ sao chép và hình thành chuỗi RNA với bộ gen có chiều dài đầy đủ (Cui et al., 2019; Fehr & Perlman, 2015; Schoeman & Fielding, 2019).

Mặt khác, antisense RNA cũng có thể tổng hợp một số mRNA có kích thước nhỏ khác nhau thông qua phiên mã và sau đó được dịch mã thành các protein cấu trúc như protein E, protein M, protein N và protein S.(Knoops et al., 2008) Các được đóng gói vào lớp vỏ nucleocapsid và virus tại lưới nội sinh chất hoặc phức hợp golgi, sau đó virus được giải phóng bằng cách xuất bào hoặc hòa màng với màng sinh chất (fusing with the plasma membrane). (EA & Jones, 2019; Samudrala et al., 2020).

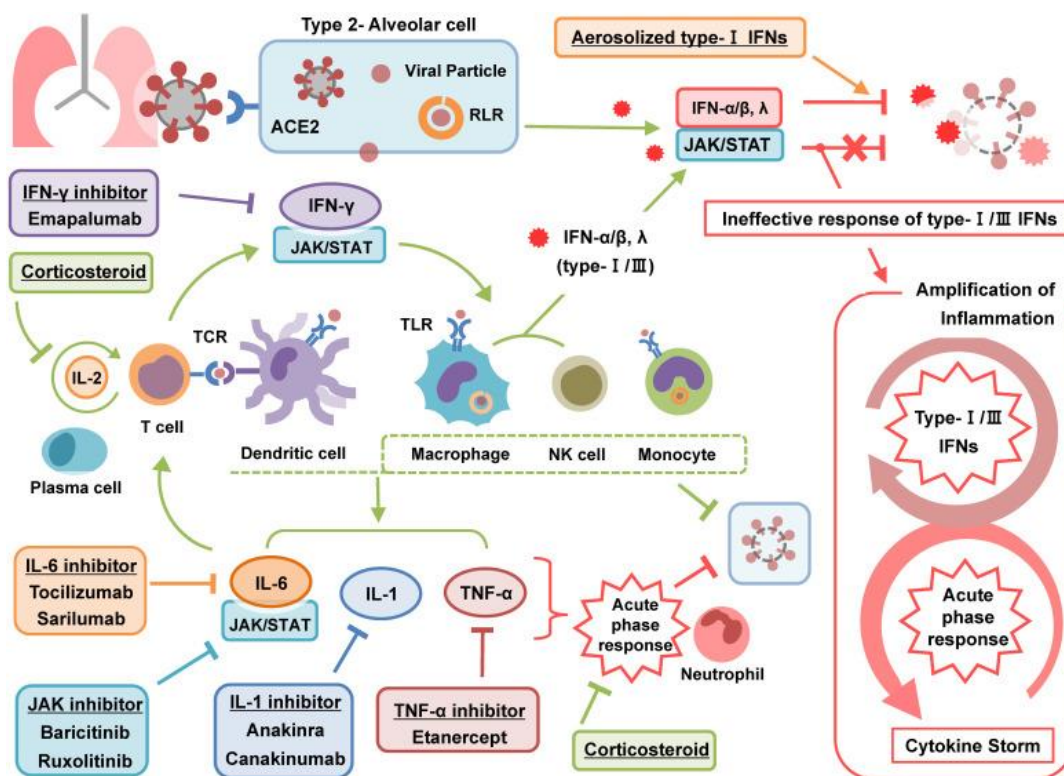
1.3. Cơ chế bệnh sinh

Hiện tại, cơ chế bệnh sinh của COVID-19 vẫn chưa được hiểu biết một cách đầy đủ. Bên trong tế bào vật chủ, SARS-CoV có nhiều cơ chế giúp tránh được miễn dịch của vật chủ. Các cơ chế này cũng có thể xảy ra đối với SARS- CoV- 2 (Domingo et al., 2020).

Đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của COVID-19 là “cơn bão cytokine”. Các tế bào phổi bị nhiễm tiết ra cytokine và chemokine, sau đó các hóa chất này thu hút các đại thực bào, monocyte và bạch cầu trung tính đến vùng phế nang và tiết thêm cytokine và chemokine. Sau cùng, các tế bào phổi bị apoptosis/pyroptosis giải phóng một lượng lớn các yếu tố tiền viêm (Ackermann et al., 2020; Channappanavar & Perlman, 2017). Các phản ứng viêm quá mức và rối loạn chức năng nội mô kích hoạt quá trình đông máu thông qua biểu hiện yếu tố mô, hoạt hóa tiểu cầu và NETosis, tất cả chúng đều thúc đẩy sự hình thành huyết khối vi tuần hoàn (Chen, Li, Chen, Feng, & Xiong, 2020).

Sau quá trình nhiễm SARS-CoV-2, việc điều hòa tiết men ACE II bị giảm, gây rối loạn trong hệ RAA. Do đó, ACE/Ang II/AT1R chuẩn trở nên chiếm ưu thế, nồng độ Angiotensin II tăng lên cùng với việc thúc đẩy quá trình xơ hóa, phì đại cơ tim, tăng phản ứng oxy hóa, co mạch, viêm và rối loạn chức năng nội mô. AT1R đóng vai trò trung tâm hầu hết các quá trình này (Domingo et al., 2020).

COVID-19 có liên quan đến rối loạn đông máu bao gồm tăng các yếu tố đông máu như fibrinogen và D-Dimer, cả hai đều có liên quan đến tiên lượng xấu (F. Zhou et al., 2020). Hầu hết các biến chứng huyết khối là thuyên tắc tĩnh mạch và chủ yếu là thuyên tắc phổi, điều này gợi ý rằng nó có thể là huyết khối phổi nguyên phát thay vì hiện tượng huyết khối di chuyển từ nơi khác đến (Lodigiani et al., 2020). Nhiễm trùng tế bào biểu mô phế nang, theo sau là hoạt động của cytokine và chemokine, cuối cùng dẫn đến rối loạn chức năng tế bào biểu mô phế nang và quá trình apoptosis. Tất cả thành phần trên đều góp phần vào hiệu ứng tạo huyết khối vi mạch (Beristain-Covarrubias et al., 2019; Varga et al., 2020).



Hình 3: Cơ bão cytokine trong COVID-19

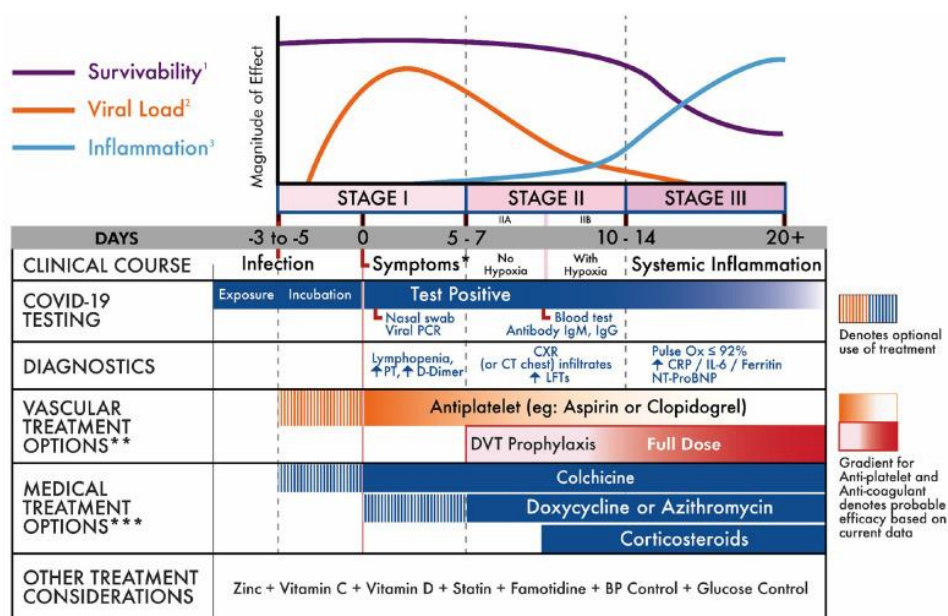
Nguồn: Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. Theranostics. 2021;11(1):316-329. Published 2021 Jan 1

1.4. Các giai đoạn lâm sàng

COVID-19 có ảnh hưởng khác nhau đến mỗi đối tượng khác nhau, hầu hết những người bị nhiễm bệnh ở mức độ nhẹ đến trung bình và hồi phục mà không cần nhập viện (WHO, 2021). Các triệu chứng nhiễm COVID-19 thường xuất hiện từ 2-14 ngày sau khi tiếp xúc với virus (CDC, 2021). Diễn tiến lâm sàng gây ra bởi COVID-19 được chia thành 3 giai đoạn (Aguilar et al., 2020):

Giai đoạn I (giai đoạn ủ bệnh): thời gian ủ bệnh trung bình là 5 ngày. Hầu hết bệnh nhân biểu hiện triệu chứng nhẹ, chẳng hạn như sốt, ho, mệt mỏi, đau nhức cơ thể và những dấu hiệu không điển hình khác. Những triệu chứng này xuất hiện từ ngày 5 đến ngày 7, điều này có mối tương quan với tải lượng vi-rút cao nhất (Huang et al., 2020). Xét nghiệm để chẩn đoán thích hợp là PCR (polymerase chain reaction) hầu hòng.

Giai đoạn II: được đặc trưng bởi sự giảm tải lượng vi-rút và gia tăng tình trạng viêm khu trú ở phổi. Hình ảnh thâm nhiễm phổi thường thấy được trên X-quang ngực (CXR) hoặc chụp cắt lớp vi tính (CT). Tương tự Giai đoạn I, thời gian xuất hiện triệu chứng cũng trong khoảng từ 5-7 ngày sau khi nhiễm bệnh. Điều trị thuốc kháng vi-rút vẫn được chỉ định, tuy nhiên do tải lượng vi-rút đã bắt đầu giảm, cho nên về mặt lý thuyết, việc điều trị này kém hiệu quả hơn so với Giai đoạn I. Giai đoạn II được chia thành hai giai đoạn phụ (IIA và IIB), phụ thuộc vào việc bệnh nhân có giảm oxy máu hay không. Trong giai đoạn IIB, bệnh nhân biểu hiện khó thở một cách rõ ràng, điều này có thể có lợi, tùy thuộc vào độ tuổi, bệnh đi kèm, sử dụng corticosteroids hay các phương pháp điều trị kháng viêm khác.



Hình 4: Các giai đoạn lâm sàng bệnh COVID-19

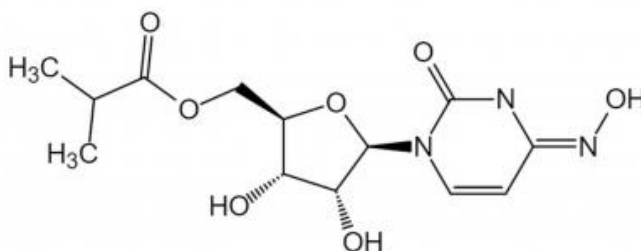
Nguồn: Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273

Giai đoạn III: Một số ít bệnh nhân (khoảng 10-15%) tiến triển đến Giai đoạn III, tuy nhiên tỷ lệ tử vong ở giai đoạn này là đáng kể (ước tính khoảng 20-30%). Nguyên nhân chính là do tình trạng viêm toàn thân không kiểm soát được. Trong đó khoảng 3-5% cần điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực với các biểu hiện hô hấp cấp (thở nhanh, khó thở, tím tái, ...), hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), rối loạn đông máu, tổn thương vi mạch gây huyết khối và tắc mạch, viêm cơ tim, sốc nhiễm trùng, suy chức năng các cơ quan bao gồm tổn thương thận và tổn thương cơ tim, dẫn đến tử vong (BYT, 2021). Các xét nghiệm như CRP và IL-6 tăng lên đáng kể (Yang et al., 2020; Zhang, Wu, Li, Zhao, & Wang, 2020)

2. Monupiravir

2.1. Cơ chế tác dụng

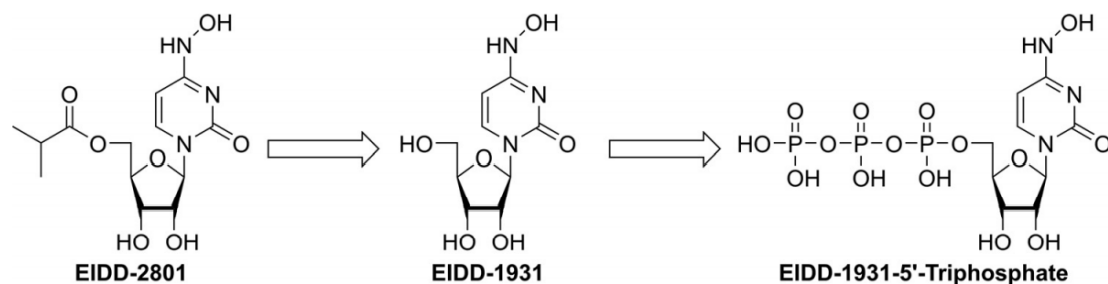
Bản chất: Molnupiravir (MK-4482 [trước đây là EIDD-2801]) là tiền chất isopropylester của chất tương tự ribonucleoside β -D- N⁴-hydroxycytidine (NHC). NHC là một hợp chất kháng vi-rút phổ rộng, ức chế sự sao chép của nhiều loại virus trong nuôi cấy tế bào. Dẫn xuất triphosphoryl hóa của NHC là chất nền cho RNA polymerase của virus và can thiệp vào quá trình sao chép của virus (Menéndez-Arias, 2021).



Hình 5: Cấu trúc phân tử của Molnupiravir (EIDD-2801)

Nguồn: Menéndez-Arias L. Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. J Biol Chem. 2021 Jul;297(1):100867. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100867. Epub 2021 Jun 9

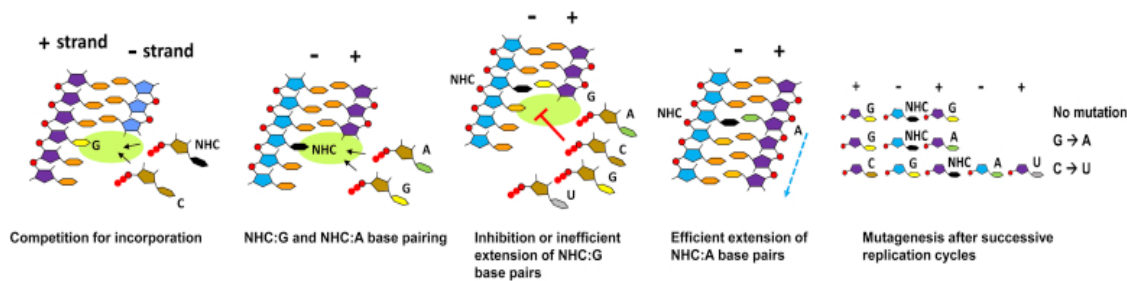
Cơ chế phân tử gây đột biến: sau khi được hấp thu vào máu, Molnupiravir nhanh chóng được phân cắt thành EIDD-1931 và được chuyển hoá thành EIDD-1931-5'triphosphat (EIDD-1931-5'triphosphat là dạng hoạt tính của Molnupiravir) bởi men kinase của tế bào chủ (W. P. Painter, W. Holman, et al., 2021).



Hình 6: Chuyển hoá của Molnupiravir trong cơ thể

Nguồn: Menéndez-Arias L. Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. J Biol Chem. 2021 Jul;297(1):100867. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100867. Epub 2021 Jun 9

Các nghiên cứu được thực hiện trong nuôi cấy tế bào với các alphavirus và coronavirus đã cho thấy tác dụng gây đột biến của Molnupiravir, khi mà NHC-triphosphat gây ra sự chuyển đổi G (Guanine) thành A (Adenine) và C (Cytosine) sang U (Uracine) một cách phụ thuộc vào liều lượng. (Gordon, Tchesnokov, Schinazi, & Götte, 2021; Menéndez-Arias, 2021).



Hình 6: Mô hình kháng virus trên cơ chế gây đột biến điểm của Molnupiravir

Nguồn: Painter, W. P. S., T.; Baric, R.; Holman, W.; Donovan, J.; Fang, L.; Alabanza, P.; Eron, J. J.; Goecker, E.; Coombs, R.; Fischer, W. (2021). Reduction in infectious sars-cov-2 in treatment study of covid-19 with molnupiravir. *Topics in Antiviral Medicine*, 29(1), 304-305

NHC-triphosphat (NHC-TP) cạnh tranh mạnh nhất với C. Sau khi cạnh tranh thành công, Molnupiravir có thể kết hợp với A hoặc G để tạo thành cặp nucleotide ổn định. Kết cục dẫn đến việc tăng tỷ lệ đột biến vượt ngưỡng dẫn đến virus suy yếu và không còn nhân lên nữa. (Gordon et al., 2021; Menéndez-Arias, 2021).

Vì thúc đẩy các đột biến điểm nên có lo ngại rằng Molnupiravir có thể ảnh hưởng đến tế bào cơ thể người và tăng nguy cơ sinh ung. Tuy nhiên theo các nghiên cứu cho

đến nay molnupiravir không được coi là gây tăng nguy cơ nhiễm độc gen trong sử dụng lâm sàng (Painter, Natchus, Cohen, Holman, & Painter, 2021).

2.2. Độ an toàn

Theo kết quả nghiên cứu giai đoạn I/II (nghiên cứu NCT04746183 thực hiện tại Anh và Mỹ): Molnupiravir an toàn và dung nạp tốt ở liều đơn (50-1600mg) và đa liều (50 - 800 mg x 2 lần/ ngày trong 5,5 ngày)

Tác dụng ngoại ý thường được báo cáo với mức độ nhẹ: tiêu hóa (tiêu chảy và buồn nôn), hô hấp (ho), thần kinh (mất khứu giác hoặc vị giác, mất ngủ), các triệu chứng giống cúm (đau đầu, mệt mỏi,...), đánh trống ngực.

2.3. Hiệu quả

Hiệu quả của molnupiravir được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược (giai đoạn II) sử dụng phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực (RT-PCR) và phân lập vi rút được tiến hành tại 11 điểm nghiên cứu ở Hoa Kỳ (nghiên cứu NCT04575584).

Những người tham gia được chọn ngẫu nhiên nếu họ có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của COVID-19 trong vòng 7 ngày và RT-PCR dương tính trong vòng 4 ngày sau khi đăng ký kèm theo tiêu chuẩn chọn lọc là không có kế hoạch sinh con hay hiến trứng hoặc/ tinh trùng trong 100 ngày và tiêu chuẩn loại trừ bao gồm những bệnh lý cấp hoặc mạn chưa ổn định, người đã tiêm ngừa đủ vaccine, dị ứng với các thành phần của Molnupiravir hoặc đã / đang điều trị COVID – 19 trong vòng 30 ngày.

Ban đầu, những người tham gia được chia làm ba nhóm thử nghiệm với các liều Molnupiravir 200mg, 400mg và 800mg. Trong nhóm thử nghiệm liều 200mg, những người tham gia được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để nhận mg molnupiravir hoặc giả dược 2 lần/ngày trong 5 ngày. Tỷ lệ này là 3:1 đối với nhóm thử nghiệm liều 400mg và 800mg.

Kết quả: Có sự giảm đáng kể về kết quả xét nghiệm dương tính (cụ thể: giảm tải lượng virus) ở những người được điều trị bởi Molnupiravir vào ngày 5. Tỷ lệ RT-PCR dương tính trong những người dùng Molnupiravir và giả dược lần lượt là 0% và 24% (W. P. Painter, T. Sheahan, et al., 2021). Tuy nhiên khả năng giảm tỷ lệ trở nặng cũng như tử vong của Molnupiravir với bệnh nhân COVID – 19 là còn bỏ ngỏ.

2.4. Các đồng thuận

Molnupiravir chưa được chấp thuận bởi FDA và EMA. Tuy nhiên Cơ quan quản lý sản phẩm trị liệu (TGA) Úc đã phê duyệt Molnupiravir bên ngoài Anh Quốc và Canada kể từ ngày 9/8/2021 (Health, 2021).

Ở Việt Nam, thuốc đang được thử nghiệm pha 3 ở TP.HCM.

Quy mô: 1500 tình nguyện viên được quản lý bởi khoa Y và khoa Y tế công cộng trường Đại học Y Dược TP.HCM.

Nghiên cứu viên chính:

PGS.TS BS Trần Diệp Tuấn – chủ tịch hội đồng trường, Bí thư đảng uỷ trường Đại học Y Dược TP.HCM.

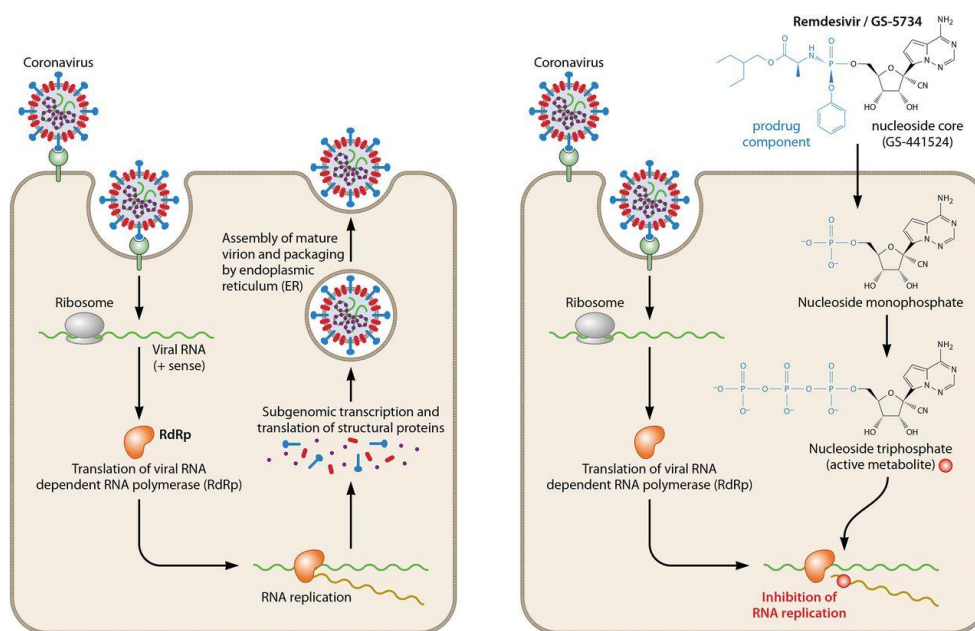
PGS.TS BS Đỗ Văn Dũng – thành viên hội đồng trường, trưởng khoa Y tế công cộng Đại học Y Dược TP.HCM.

3. Remdesivir

3.1. Cơ chế

Thuốc Remdesivir là chất tương tự nucleoside (nucleoside analog), là một trong những loại thuốc kháng virus lâu đời nhất. Remdesivir có khả năng ngăn chặn sự sinh sôi của virus bằng cách ngăn không cho RNA polymerase hoạt động, từ đó khiến virus bị bất hoạt không thể nhân bản trong cơ thể vật chủ.

Khi đi vào tế bào đích, Remdesivir từ dạng nucleoside monophosphate tiếp tục trải qua các bước phosphoryl hóa để trở thành dạng hoạt động là Remdesivir triphosphate (Remdesivir-TP), Remdesivir-TP cạnh tranh với các nhóm nucleoside triphosphate (NTP) khác từ đó ức chế quá trình tự sao chép RNA của virus qua quá trình sau: (i) Remdesivir-TP cạnh tranh với NTP nội sinh, từ đó tích hợp sai NTP vào RNA được sao chép bởi RNA dependent RNA polymerase (RdRp). (ii) ngăn chặn sự kéo dài chuỗi sau khi NTP cộng với 3 nucleoside bổ sung. (iii) kết thúc sớm quá trình tổng hợp RNA (Malin, Suárez, Priesner, Fätkenheuer, & Rybniker, 2020)



Hình 7: Cơ chế tác động của Remdesivir

Nguồn: Malin, J. J., Suárez, I., Priesner, V., Fätkenheuer, G., & Rybniker, J. (2020). Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases. *Clin Microbiol Rev*, 34(1)

3.2. Hiệu quả

Trước đây, Remdesivir được sử dụng trong đại dịch virus Ebola ở châu Phi và hiện đang được sử dụng trong COVID-19 vừa và nặng. Đã có nhiều nghiên cứu để chứng minh tác dụng và hiệu quả của Remdesivir trên bệnh nhân COVID-19, trong đó phải kể đến: nghiên cứu NIAID-ACTT-1 được tài trợ bởi Viện Dị Ứng và Bệnh truyền nhiễm quốc gia Hoa Kỳ (Beigel et al., 2020).

Thử nghiệm ACTT-1 là một thử nghiệm đa quốc gia, ngẫu nhiên và có đối chứng giả được trên 1062 bệnh nhân ngẫu nhiên là người lớn nhập viện vì COVID-19. Remdesivir và giả dược được truyền tĩnh mạch trong vòng 10 ngày hoặc cho đến khi bệnh nhân tử vong hoặc xuất viện, Kết quả chính ghi nhận được:

Nhóm dùng Remdesivir có thời gian hồi phục trung bình ngắn hơn so với giả dược: 10 ngày so với 15 ngày.

Tỷ lệ tử vong vào ngày 29 là 11,4% đối với nhóm sử dụng remdesivir và 15,2% với nhóm sử dụng giả dược (tỷ lệ tử vong, 0,73, 95% CI, 0,52-1,03)

Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa những bệnh nhân sử dụng Remdesivir và giả dược khác nhau tùy thuộc vào mức độ của bệnh. Trong phân nhóm bệnh nhân được sử dụng oxy tại thời điểm ban đầu (nhưng không phải là sử dụng oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, thở máy hoặc ECMO) ước tính tỷ lệ tử vong là 4% với remdesivir và 12,7% với giả dược (tỷ lệ nguy cơ tử vong, 0,3, 95% CI, 0,14-0,64).

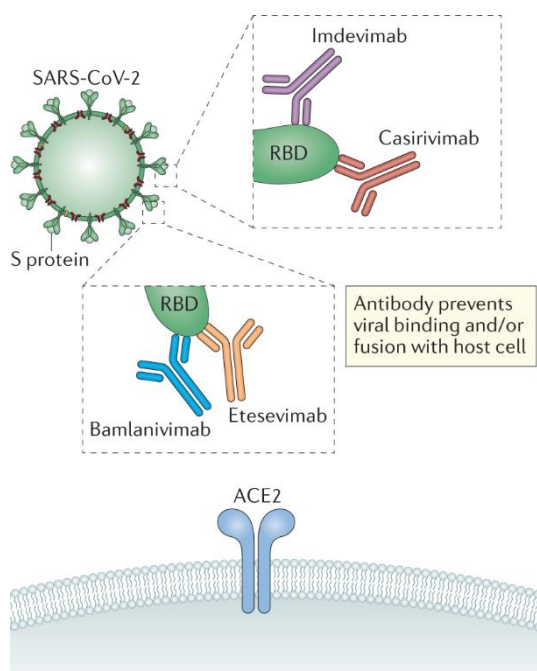
3.3. Các đồng thuận

Remdesivir đã được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt khẩn cấp để điều trị bệnh nhân COVID-19 là người lớn và trẻ em trên 12 tuổi nặng trên 40kg cần phải nhập viện điều trị, bất kể mức độ thể nào từ tháng 10/2020 (FDA, 2021a). Hiện nay, Remdesivir cũng đã được Bộ Y Tế bổ sung vào phác đồ điều trị bệnh nhân COVID-19 tại Việt Nam và sử dụng để điều trị cho một số bệnh nhân COVID-19 tại một số cơ sở y tế.

Mặc dù có những kết quả nhất định trong điều trị bệnh nhân COVID-19, tuy nhiên tỷ lệ tử vong vẫn cao (11.4%) mặc dù đã sử dụng Remdesivir, chứng tỏ rằng việc điều trị chỉ bằng thuốc kháng virus là chưa đủ cho tất cả các bệnh nhân, các chiến lược hiện tại đang tiếp tục đánh giá sự kết hợp giữa Remdesivir và thuốc điều chỉnh miễn dịch nhằm tìm ra phương pháp điều trị mới tối ưu hơn với các thuốc kháng virus. Bên cạnh đó cũng có nhiều tranh cãi về việc giá hiện tại của Remdesivir là quá cao (3120USD cho một liệu trình điều trị 5 ngày với Remdesivir tại Mỹ) so với những lợi ích đã được chứng minh của thuốc đối với bệnh nhân (Hsu, 2020).

4. Regen-CoV

4.1. Cơ chế



Hình 8: Cơ chế tác động của Regen-Cov

Nguồn: Taylor, P. C., Adams, A. C., Hufford, M. M., de la Torre, I., Winthrop, K., & Gottlieb, R. L. (2021). Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 21(6), 382-393

Regen-CoV là hỗn hợp casirivimab và imdevimab với tỉ lệ 1:1. Casirivimab (IgG1-kappa) và imdevimab (IgG1-lambda) là kháng thể tái tổ hợp của người, không bị biến đổi vùng Fc. Kháng thể này được tạo ra giúp liên kết các thụ thể protein đột biến trên SARS-CoV-2 (RBD như trên hình). Sau khi gắn kết được thụ thể trên SARS-CoV-2, kháng thể giúp ngăn ngừa việc liên kết của RBD (S-protein) lên thụ thể ACE2 của tế bào ký chủ. Do đó ngăn ngừa được việc SARS-CoV-2 bám lên tế bào ký chủ thực hiện các chu trình tiếp theo (Taylor et al., 2021)

4.2. Hiệu quả:

Nghiên cứu của Regen-Cov đã đi đến pha 3. Đây là một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT – Randomized Controlled Trial), mù đôi, đánh giá hiệu quả của 1 liều Regen-Cov trong việc phòng ngừa COVID-19 cho những người có tiếp xúc gần với người bệnh. Các ca bệnh đều được làm PCR để xác nhận. Kết quả cho thấy nhóm được sử dụng Regen-Cov có thể giảm đến 66% nguy cơ mắc COVID-19 nói chung và giảm 81% nguy cơ mắc COVID-19 có triệu chứng tính đến ngày 29 so với nhóm chứng (O'Brien et al., 2021).

Phản ứng phụ thường thấy là đỏ da, ngứa, nổi ban và bầm máu. Không ghi nhận ca nào có các phản ứng quá mẫn trọng đe dọa tính mạng.

4.3. Các đồng thuận

Ngày 8/10/2021, FDA chấp thuận việc sử dụng Regen-Cov (hỗn hợp Casirivimab và Imdevimab) trong những tình huống khẩn cấp để phòng ngừa sau phơi nhiễm COVID-19 cho đối tượng là người lớn và trẻ em (12 tuổi trở lên và cân nặng ít nhất 40kg) có nguy cơ cao diễn tiến thành COVID mức độ nặng. Regen-Cov hoàn toàn không có tác dụng phòng ngừa trước phơi nhiễm (FDA, 2021b).

Regen-Cov không thể thay thế vaccine phòng ngừa COVID-19

Regen-Cov cũng được chấp thuận để điều trị COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình cho người lớn và trẻ em (12 tuổi trở lên và cân nặng ít nhất 40kg) và những người có nguy cơ cao diễn tiến thành COVID mức độ nặng

Regen-Cov chỉ sử dụng cho mục đích phòng ngừa sau phơi nhiễm cho người lớn và trẻ em (12 tuổi trở lên và cân nặng ít nhất 40kg) trong các tình trạng sau:

Có nguy cơ cao diễn tiến thành COVID mức độ nặng, bao gồm nhập viện và tử vong

Không được tiêm ngừa đầy đủ hoặc có khả năng cao không đạt được miễn dịch cần thiết sau 2 mũi tiêm (người bị suy giảm miễn dịch hoặc đang dùng các loại thuốc ức chế miễn dịch)

Có tiếp xúc gần với người nhiễm COVID-19

Có nguy cơ cao bị phơi nhiễm với COVID-19 (y tá tại nhà)

Trước khi sử dụng Regen-Cov bệnh nhân cần được bác sĩ tư vấn đầy đủ xem có thuộc đối tượng cần sử dụng không

5. Kết luận và kiến nghị

Tóm lại, ba loại thuốc Molnupiravir, Remdesivir và Regen-Cov tác động vào quá trình nhân lên của virus SAR-CoV-2 trong tế bào ký chủ. Nhìn chung trong các thử

nghiệm lâm sàng đã giới thiệu trong bài viết, những lợi ích của ba loại thuốc kể trên trong điều trị COVID-19 được ghi nhận như: giúp giảm nguy cơ diễn tiến nặng, tử vong và thời gian phục hồi nhanh hơn ở các bệnh nhân COVID-19. Bên cạnh đó Regen-Cov được sử dụng có chọn lọc ở người lớn và trẻ em với mục đích phòng ngừa sau phơi nhiễm. Tuy nhiên cần lưu ý chống chỉ định của từng loại và cân nhắc giữa tác dụng phụ, giá thành so với hiệu quả của thuốc. Thuốc kháng virus nên được sử dụng kết hợp với các loại thuốc ức chế miễn dịch và chống đông tùy theo giai đoạn bệnh phù hợp. Các thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành sử dụng ba loại thuốc này cần được thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn, để xác nhận những hiệu quả, tác dụng phụ cũng như độ an toàn của thuốc trên từng nhóm bệnh nhân khác nhau.

Tài liệu tham khảo

- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., . . . Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 383(2), 120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
- Aguilar, R. B., Hardigan, P., Mayi, B., Sider, D., Piotrkowski, J., Mehta, J. P., . . . Hernandez, M. B. (2020). Current Understanding of COVID-19 Clinical Course and Investigational Treatments. *Frontiers in medicine*, 7, 555301-555301. doi:10.3389/fmed.2020.555301
- Angeletti, S., Benvenuto, D., Bianchi, M., Giovanetti, M., Pascarella, S., & Ciccozzi, M. (2020). COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol*, 92(6), 584-588. doi:10.1002/jmv.25719
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., . . . Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*, 383(19), 1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- Beristain-Covarrubias, N., Perez-Toledo, M., Thomas, M. R., Henderson, I. R., Watson, S. P., & Cunningham, A. F. (2019). Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol*, 10, 2569. doi:10.3389/fimmu.2019.02569
- BYT, B. Y. T.-. (2021). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 do chủng vi rút Corona mới (SARS-CoV-2).
- CDC. (2021). Symptoms of COVID-19.
- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 39(5), 529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
- Chen, L., Li, X., Chen, M., Feng, Y., & Xiong, C. (2020). The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*, 116(6), 1097-1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17(3), 181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
- Domingo, P., Mur, I., Pomar, V., Corominas, H., Casademont, J., & de Benito, N. (2020). The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*, 58, 102887. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102887
- EA, J. A., & Jones, I. M. (2019). Membrane binding proteins of coronaviruses. *Future Virol*, 14(4), 275-286. doi:10.2217/fvl-2018-0144
- FDA. (2021a). FDA Approves First Treatment for COVID-19
- FDA. (2021b). FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19.
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Schinazi, R. F., & Götte, M. (2021). Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *J Biol Chem*, 297(1), 100770. doi:10.1016/j.jbc.2021.100770
- Health, A. G. D. o. (2021). TGA grants provisional determination to Merck Sharp & Dohme's antiviral COVID-19 treatment Molnupiravir.
- Hsu, J. (2020). Covid-19: What now for remdesivir? *Bmj*, 371, m4457. doi:10.1136/bmj.m4457
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

- Knoops, K., Kikkert, M., Worm, S. H., Zevenhoven-Dobbe, J. C., van der Meer, Y., Koster, A. J., . . . Snijder, E. J. (2008). SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol*, 6(9), e226. doi:10.1371/journal.pbio.0060226
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., . . . Humanitas, C.-T. F. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*, 191, 9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
- Malin, J. J., Suárez, I., Priesner, V., Fätkenheuer, G., & Rybníček, J. (2020). Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases. *Clin Microbiol Rev*, 34(1). doi:10.1128/cmr.00162-20
- Menéndez-Arias, L. (2021). Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. *J Biol Chem*, 297(1), 100867. doi:10.1016/j.jbc.2021.100867
- O'Brien, M. P., Forleo-Neto, E., Musser, B. J., Isa, F., Chan, K. C., Sarkar, N., . . . Weinreich, D. M. (2021). Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2109682
- Painter, G. R., Natchus, M. G., Cohen, O., Holman, W., & Painter, W. P. (2021). Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Curr Opin Virol*, 50, 17-22. doi:10.1016/j.coviro.2021.06.003
- Painter, W. P., Holman, W., Bush, J. A., Almazedi, F., Malik, H., Eraut, N., . . . Painter, G. R. (2021). Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*, 65(5). doi:10.1128/aac.02428-20
- Painter, W. P., Sheahan, T., Baric, R., Holman, W., Donovan, J., Fang, L., . . . Fischer, W. (2021). Reduction in infectious sars-cov-2 in treatment study of covid-19 with molnupiravir. *Topics in Antiviral Medicine*, 29(1), 304-305.
- Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., . . . Alexander, A. (2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*, 883, 173375. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173375
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*, 16(1), 69. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
- Taylor, P. C., Adams, A. C., Hufford, M. M., de la Torre, I., Winthrop, K., & Gottlieb, R. L. (2021). Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 21(6), 382-393. doi:10.1038/s41577-021-00542-x
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., . . . Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 395(10234), 1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veasler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292 e286. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
- WHO. (2021). Coronavirus disease (COVID-19).
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J. a., Liu, H., . . . Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J.-W., Zhao, H., & Wang, G.-Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105954-105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., . . . Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

Vắc – xin Covid-19: Bảo hộ sáng chế và vấn đề bảo vệ lợi ích cộng đồng

Covid-19 vaccine: Patent and public benefits

Nguyễn Phương Thảo^{1*}

¹Trường Đại học Luật Tp. Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: npthao@hcmulaw.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Vắc – xin Covid-19 đã được nghiên cứu phát triển và ứng dụng rộng rãi trên phạm vi thế giới. Đây là thành quả của quá trình lao động sáng tạo của các chủ thể trong lĩnh vực nghiên cứu dược phẩm. Pháp luật sở hữu trí tuệ ghi nhận và bảo hộ quyền sở hữu công nghiệp đối với vắc – xin Covid-19 dưới dạng sáng chế, cho phép chủ sở hữu được khai thác trong một khoảng thời gian nhất định. Tuy nhiên, để bảo vệ lợi ích cộng đồng mà đặc biệt là quyền tiếp cận được phẩm, quy định pháp luật về bảo hộ vắc – xin Covid-19 có những đặc trưng riêng.
Ngày nhận:	Từ đó, người dân từ các quốc gia, nhất là những nước đang phát triển có cơ hội tốt hơn trong việc tiếp cận sản phẩm này.
Ngày nhận lại:	Bài viết phân tích khả năng bảo hộ vắc – xin Covid-19 theo quy định pháp luật sở hữu trí tuệ và những giới hạn bảo hộ nhằm bảo vệ lợi ích cộng đồng.
Duyệt đăng:	
<i>Từ khóa:</i>	
Vắc – xin Covid-19, sáng chế, sở hữu trí tuệ, pháp luật	
Keywords:	ABSTRACT
Covid-19 vaccine, patent, intellectual property, law	Covid-19 vaccine has been researched, developed and widely applied around the world. This is the result of the creative labor process of subjects in the field of pharmaceutical research. Intellectual property law protects industrial property rights for Covid-19 vaccine in the form of patent, allowing the owner to exploit for a certain period of time. However, in order to protect the public benefits, especially the right to access pharmaceuticals, the legal provisions on the protection of Covid-19 vaccine have their own characteristics. Since then, people especially developing countries have better opportunities to access this product. The article analyzes the ability to protect the Covid-19 vaccine in accordance with the provisions of intellectual property law and the limits of protection to protect the public interest.

1. Dẫn nhập

Dịch bệnh Covid-19 vẫn đang lan rộng trên toàn thế giới, ảnh hưởng đến mọi mặt của đời sống kinh tế, văn hoá, xã hội của hầu hết các quốc gia. Một trong những hoạt động quan trọng phải thực hiện càng sớm càng tốt đó là nghiên cứu về vắc – xin phòng

bệnh và triển khai tiêm chủng rộng khắp trong cộng đồng. Dưới góc độ pháp luật sở hữu trí tuệ (SHTT), vắc – xin Covid-19 hoàn toàn có khả năng được bảo hộ quyền sở hữu công nghiệp đối với sáng chế. Tuy nhiên việc bảo hộ này phải đặt trong sự cân bằng với bảo vệ lợi ích công cộng, quyền tiếp cận được phẩm của công dân – một trong những quyền con người cơ bản. Vấn đề này đặt ra những thách thức đối với quốc gia đang phát triển như Việt Nam trong bối cảnh hiện nay khi tiềm lực nghiên cứu và y tế chưa thực sự mạnh mẽ, phụ thuộc vào kết quả nghiên cứu của các quốc gia tiên tiến trên thế giới.

2. Vắc – xin Covid-19 và khả năng bảo hộ quyền đối với sáng chế

Sáng chế là một đối tượng của quyền SHTT được pháp luật ghi nhận bảo hộ. Bản chất của sáng chế là giải pháp kỹ thuật dưới dạng sản phẩm hoặc quy trình nhằm giải quyết một vấn đề xác định bằng việc ứng dụng các quy luật tự nhiên (khoản 12 Điều 4 Luật SHTT năm 2005, sửa đổi, bổ sung năm 2009 và 2019 - sau đây gọi là “Luật SHTT”). Đây là hướng tiếp cận sáng chế từ bản chất kỹ thuật của sáng chế. Các giải pháp kỹ thuật này có thể dưới dạng sản phẩm hoặc quy trình nhưng do con người tạo ra chứ không phải những gì tồn tại trong tự nhiên. Đồng thời, các giải pháp kỹ thuật này phải đáp ứng các điều kiện bảo hộ sáng chế theo quy định của pháp luật. Để được công nhận là sáng chế thì một giải pháp kỹ thuật phải có tính mới, có trình độ sáng tạo và có khả năng áp dụng công nghiệp. Do đó, sáng chế có vai trò quan trọng đối với sự phát triển khoa học, công nghệ, sự phát triển kinh tế và xã hội.

Vắc – xin là chế phẩm có tính kháng nguyên có nguồn gốc từ vi sinh vật gây bệnh hoặc vi sinh vật có cấu trúc kháng nguyên giống vi sinh vật gây bệnh, đã được bào chế đảm bảo độ an toàn cần thiết, làm cho cơ thể tự tạo ra tình trạng miễn dịch chống lại tác nhân gây bệnh. Trong tình trạng dịch bệnh Covid-19 đang diễn ra hiện nay, một trong những vấn đề quan trọng mà bất kỳ quốc gia nào trên thế giới đều mong muốn giải quyết đó là tìm ra vắc – xin phòng bệnh. Đây là nền tảng quan trọng giúp các quốc gia kiểm soát dịch bệnh, đưa nền kinh tế - xã hội trở lại tình trạng ổn định, bình thường như trước khi dịch bệnh xảy ra.

Đối chiếu với khái niệm sáng chế, vắc – xin Covid-19 hoàn toàn đáp ứng được bản chất và điều kiện bảo hộ của đối tượng này. Sản phẩm này được nghiên cứu và thử nghiệm lâu dài để đảm bảo hiệu quả, chất lượng, mang tính mới và có khả năng sản xuất công nghiệp hàng loạt để cung ứng ra thị trường. Về mặt lịch sử, bảo hộ công thức được phẩm dưới dạng quyền đối với sáng chế đã được thực hiện lâu đời trên thế giới. Vắc – xin Covid-19 được nghiên cứu tại rất nhiều quốc gia trên thế giới với sự đầu tư nghiêm túc về cơ sở vật chất, kỹ thuật và trí tuệ, trong đó có Việt Nam. Các lý thuyết về luật tự nhiên, lý thuyết về sự tương đồng đòi hỏi trách nhiệm của Nhà nước trong việc bảo hộ quyền sở hữu của các tổ chức, cá nhân đối với loại tài sản đặc biệt – tài sản trí tuệ. Việc cấp văn bằng bảo hộ cho vắc – xin Covid-19 cũng phù hợp với lý thuyết về động lực khi thúc đẩy các nhà nghiên cứu, nhà đầu tư vào quá trình phát triển công nghệ (Hestermeyer, H. 2007, 68).

Nhìn chung, vắc – xin Covid-19 đáp ứng được điều kiện bảo hộ quyền sở hữu công nghiệp đối với sáng chế. Tổ chức, cá nhân nghiên cứu thành công vắc – xin này có thể thực hiện các thủ tục xác lập quyền (đăng ký tại cơ quan nhà nước có thẩm quyền) để được ghi nhận và bảo hộ quyền độc quyền đối với sáng chế. Cơ quan này tại Việt Nam là Cục Sở hữu trí tuệ thuộc Bộ Khoa học và Công nghệ. Từ đó, chủ thể có các quyền như sản xuất vắc – xin Covid-19, lưu thông, quảng cáo, chào hàng, nhập khẩu... đối với sản

phẩm này và quan trọng hơn hết là quyền ngăn cấm các chủ thể khác sử dụng sáng chế sau khi được cấp văn bằng bảo hộ.

3. Quyền tiếp cận được phẩm

Quyền tiếp cận được phẩm là một quyền con người. Khoản 1 Điều 25 Tuyên ngôn về Quyền con người năm 1948 ghi nhận “Ai cũng có quyền được hưởng một mức sống khả quan về phương diện sức khỏe và an lạc cho bản thân và gia đình kể cả thức ăn, quần áo, nhà ở, y tế và những dịch vụ cần thiết”. Điều 12 Công ước quốc tế về các quyền kinh tế, xã hội và văn hoá năm 1966 cũng khẳng định “Các quốc gia thành viên Công ước thừa nhận quyền của mọi người được hưởng một tiêu chuẩn sức khỏe về thể chất và tinh thần ở mức cao nhất có thể được”. Khi trình độ khoa học, công nghệ ngày càng được nâng cao, khả năng tiếp cận nguồn được phẩm tốt cũng tăng theo. Tuy nhiên, dịch bệnh Covid-19 bắt đầu và lan rộng đến hầu hết các quốc gia trên thế giới và đến nay vẫn chưa thể kiểm soát được hoàn toàn khiến Nhà nước và người dân có những khó khăn nhất định. Nhiều biện pháp phòng dịch được thực hiện một cách tích cực và nghiêm túc nhưng hầu như cho đến nay vẫn chưa thể ngăn chặn hết những tác động tiêu cực của dịch bệnh này. Giải pháp duy nhất và tối ưu hiện nay là tập trung tiêm phòng vắc – xin trong cộng đồng. Do đó, nhu cầu tiếp cận vắc – xin Covid-19 là nhu cầu bức thiết bởi vấn đề này ảnh hưởng trực tiếp đến tính mạng, sức khỏe con người.

Quyền tiếp cận được phẩm nói riêng hay quyền về sức khỏe nói chung là một trong những quyền con người được ghi nhận và bảo vệ. Đại dịch Covid-19 thuộc nội hàm khái niệm khủng hoảng sức khỏe cộng đồng, do vậy việc đề cao bảo vệ quyền tiếp cận được phẩm của người dân là hoàn toàn cần thiết. Thuốc phòng bệnh, chữa bệnh là một sản phẩm không thể thiếu trong việc bảo đảm sức khỏe cộng đồng. Người bệnh – vốn cũng là người tiêu dùng (đối với sản phẩm thuốc), nhưng người tiêu dùng này thực sự vẫn chưa được đứng ở vị thế “người tiêu dùng” trong hoạt động lựa chọn sản phẩm. Sự “thiếu khả năng lựa chọn” này thể hiện ở chỗ, khác với các sản phẩm thông thường, người tiêu dùng có quyền lựa chọn sử dụng hoặc không sử dụng (khi chưa thực sự cần thiết) hoặc lựa chọn sử dụng sản phẩm của rất nhiều nhà cung cấp khác nhau. Nhưng được phẩm không thể được áp dụng theo nguyên tắc này. Người bệnh cần thuốc để chữa bệnh, và cần đúng loại thuốc đặc trị cho bệnh của họ. Có lẽ cũng không phải là quá khập khiễng khi so sánh “người bệnh cần thuốc hơn là nhà sản xuất thuốc cần họ”. Do đó, ở nước ta hiện nay, giá thuốc chữa bệnh vẫn còn đang ở mức cao mà không phải người dân nào cũng có khả năng mua các sản phẩm thuốc mà họ cần.

Từ những phân tích trên, có thể thấy giữa việc bảo hộ quyền SHTT cho vắc – xin Covid-19 và vấn đề bảo đảm quyền tiếp cận được phẩm có sự mâu thuẫn ở mức độ nhất định. Nếu bảo hộ vắc – xin Covid-19 một cách tuyệt đối sẽ khiến cho một bộ phận không nhỏ người dân không có khả năng tiếp cận sản phẩm này, gây ra tình trạng dịch bệnh trầm trọng hơn ở những quốc gia chậm phát triển. Dịch bệnh vì thế mà không thể bị dập tắt. Ngược lại, bảo vệ ở mức cao quyền tiếp cận vắc – xin Covid-19 có thể ảnh hưởng đến lợi ích hợp pháp của các chủ thể đã nghiên cứu, sản xuất sản phẩm, giảm động lực phát triển và nghiên cứu. Do vậy, vấn đề đặt ra là đảm bảo sự cân bằng lợi ích giữa chủ Bằng độc quyền sáng chế vắc – xin Covid-19 và lợi ích cộng đồng.

4. Nguyên tắc cân bằng lợi ích giữa chủ Bằng độc quyền sáng chế và lợi ích cộng đồng

Khái niệm “*lợi ích cộng đồng*” được hiểu rất khác ở các nước và không một quốc gia nào có sự giải thích hay quy định chính thức trong pháp luật về khái niệm này mà tùy

thuộc vào sự giải thích bởi các cơ quan có thẩm quyền. Các đối tượng quyền SHTT nói chung và sáng chế nói riêng có ảnh hưởng nhất định đến sự phát triển khoa học – công nghệ của quốc gia và cả nhân loại. Do đó, bảo hộ sáng chế luôn song hành cùng vấn đề bảo vệ lợi ích cộng đồng. Các quy định của pháp luật SHTT nói chung trước hết nhằm tôn vinh và bảo hộ thành quả lao động cũng như sự đầu tư vật chất, tài chính của chủ thể để tạo ra các đối tượng mới. Tuy nhiên việc bảo hộ này phải đặt trong yêu cầu cân bằng lợi ích cộng đồng, đảm bảo sự phát triển chung về mọi mặt của xã hội. Những quy định của pháp luật SHTT về giới hạn thời hạn bảo hộ, sử dụng sáng chế nhân danh Nhà nước hay trường hợp bắt buộc chuyển giao quyền đối với sáng chế đều dựa trên nguyên tắc cân bằng lợi ích. Quy định này giúp các chủ thể nhân danh Nhà nước linh hoạt và chủ động hơn khi sử dụng sáng chế mà không cần sự đồng ý của chủ sở hữu sáng chế hoặc người được chuyển giao quyền sử dụng sáng chế vì mục đích công cộng, phi thương mại, phục vụ quốc phòng, an ninh, phòng bệnh, chữa bệnh, dinh dưỡng cho nhân dân hoặc đáp ứng các nhu cầu cấp thiết khác của xã hội.

Bên cạnh việc bảo hộ quyền của chủ Bằng độc quyền sáng chế đối với vắc – xin Covid-19, pháp luật Việt Nam cũng như nhiều quốc gia trên thế giới có ngoại lệ dành riêng cho sáng chế - quy định về bắt buộc chuyển giao. Bắt buộc chuyển giao quyền đối với sáng chế là phương thức nhằm chống lại sự lạm quyền của bên sở hữu bằng sáng chế, theo đó cho bên nhận chuyển giao quyền được khai thác sáng chế trái với ý muốn của chủ sở hữu sáng chế (Julian-Arnord, G. 1993, 349). Một trong những hệ quả tích cực của hoạt động này là làm giảm giá dược phẩm được bảo hộ sáng chế tới mức hợp lý (Lê, G. T. N 2013, 74), từ đó làm tăng khả năng tiếp cận vắc – xin Covid-19, đặc biệt là đối với các quốc gia đang phát triển.

Kể từ khi dịch bệnh Covid-19 bùng phát tại Trung Quốc cho đến nay, nhiều quốc gia trên thế giới đã có những biện pháp pháp luật nhằm ngăn chặn, phòng ngừa dịch bệnh. Các quy định được ban hành và thắt chặt liên quan đến việc cấm xuất khẩu các nguyên liệu sản xuất dược phẩm, trang thiết bị y tế... để đảm bảo nhu cầu trong nước. Các quy định về bắt buộc chuyển giao quyền đối với sáng chế cũng được quan tâm hơn bao giờ hết. Ngày 17/3/2020, Chi – lê tuyên bố cho phép bắt buộc chuyển giao quyền đối với sáng chế cho vắc – xin, dược phẩm, phác đồ điều trị, trang thiết bị và các kỹ thuật công nghệ nhằm ngăn ngừa và chữa trị Covid-19. Điều này được quy định tương tự ở Israel, Canada (Ngô, V. N.T & Nguyễn, H. Q. 2020, 209).

Điều 5 Tuyên bố Doha (Tuyên bố số 254/WTO/VB) về thực thi Hiệp định TRIPS và sức khỏe cộng đồng được ban hành tháng 11 năm 2001 thể hiện mối quan tâm sâu sắc của toàn thể giới trong việc bảo vệ sức khỏe người dân. Tuyên bố này đã *thừa nhận tầm quan trọng của bảo hộ quyền SHTT trong việc phát triển các loại thuốc mới* (Mục 3 Tuyên bố về Hiệp định TRIPS và sức khỏe cộng đồng). Tuyên bố cũng khẳng định mỗi quốc gia thành viên có quyền bắt buộc chuyển giao sáng chế và tự do quyết định cơ sở để thực hiện việc chuyển giao này.

Hệ thống hiện nay đặt lợi nhuận của các hãng dược phẩm lên trên sức khỏe người dân bởi rất nhiều loại thuốc lợi nhuận thấp không bao giờ được sản xuất, trong khi nhiều loại thuốc điều trị khác có giá vượt quá khả năng chi trả của những nước nghèo (Báo điện tử Đảng Cộng sản Việt Nam. 2020). Trong bối cảnh hiện tại, không gì quan trọng hơn là khống chế dịch bệnh, từ đó làm cơ sở khôi phục nền kinh tế vốn chịu rất nhiều tác động tiêu cực. Do đó, khung pháp lý liên quan đến bảo hộ và khai thác vắc – xin phòng bệnh là rất quan trọng. Tại Việt Nam, cần tiếp tục thắt chặt việc cấp bằng độc quyền sáng chế

đối với dược phẩm trên cơ sở xét nghiệm khắt khe tiêu chuẩn bảo hộ sáng chế. Theo quy định tại Điều 58 Luật SHTT, điều kiện chung đối với sáng chế được bảo hộ dưới hình thức cấp Bằng độc quyền sáng chế bao gồm: Có tính mới; Có trình độ sáng tạo; Có khả năng áp dụng công nghiệp. Điều 27 Hiệp định TRIPS cũng quy định: “Patent phải được cấp cho bất kỳ một sáng chế nào, dù là sản phẩm hay quy trình, thuộc mọi lĩnh vực công nghệ, với điều kiện là sáng chế đó phải mới, có trình độ sáng tạo và có khả năng áp dụng công nghiệp.” Pháp luật của nhiều quốc gia cũng quy định các điều kiện đặt ra cho sáng chế bao gồm tính mới, trình độ sáng tạo và khả năng áp dụng công nghiệp.

Liệu rằng pháp luật Việt Nam có thể quy định theo hướng thắt chặt hơn tiêu chuẩn “tính mới” của sáng chế hay không? Các vấn đề liên quan đến tính mới của sáng chế theo pháp luật Việt Nam hiện hành được ghi nhận tại Điều 60 Luật SHTT: “*Sáng chế được coi là có tính mới nếu chưa bị bộc lộ công khai dưới hình thức sử dụng, mô tả bằng văn bản hoặc bất kỳ hình thức nào khác ở trong nước hoặc ở nước ngoài trước ngày nộp đơn đăng ký sáng chế hoặc trước ngày ưu tiên trong trường hợp đơn đăng ký sáng chế được hưởng quyền ưu tiên.*” Ở đây “mới” có nghĩa là không trùng với những giải pháp kỹ thuật đã nộp đơn hoặc được bảo hộ; chưa bị bộc lộ công khai ngoài ý muốn của chủ thể, dưới hình thức sử dụng hoặc mô tả tới mức một người trung bình trong lĩnh vực tương ứng có thể thực hiện được giải pháp đó. Tại Việt Nam các *nguồn thông tin tối thiểu được tra cứu* (Thông tư số 01/2007/TT-BKHCN ngày 14 tháng 2 năm 2007 hướng dẫn thi hành Nghị định số 103/2006/NĐ-CP ngày 22/9/2006 quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật SHTT về sở hữu công nghiệp (đã sửa đổi, bổ sung), nhằm xác định tính mới của giải pháp kỹ thuật bao gồm:

(i) Tất cả các đơn đăng ký sáng chế đã được Cục SHTT Việt Nam tiếp nhận có cùng chỉ số phân loại với chỉ số phân loại của đối tượng được yêu cầu bảo hộ tính đến chỉ số phân lớp (chỉ số hạng thứ ba) và có ngày công bố sớm hơn ngày nộp đơn hoặc ngày ưu tiên của đơn đang được thẩm định;

(ii) Các đơn đăng ký sáng chế hoặc các văn bằng bảo hộ sáng chế do các tổ chức, quốc gia khác công bố, trong vòng 25 năm trước ngày nộp đơn hoặc ngày ưu tiên của đơn đăng ký sáng chế (nếu đơn được hưởng quyền ưu tiên) được lưu giữ trong cơ sở dữ liệu sáng chế có tại Cục SHTT và các nguồn thông tin khác do Cục SHTT quy định.

Ngoài ra, việc tra cứu có thể được mở rộng đến các báo cáo khoa học, báo cáo kết quả của các chương trình, đề tài nghiên cứu và các tài liệu khác thuộc cùng lĩnh vực kỹ thuật được công bố và lưu giữ tại Trung tâm Thông tin Khoa học và Công nghệ Quốc gia. Hình thức bộc lộ công khai các nguồn thông tin sáng chế có thể là hình thức viết (các tài liệu dạng giấy được in hoặc được đánh máy, không phân biệt ngôn ngữ thể hiện, số lượng phát hành như tư liệu sáng chế, sách và tài liệu khoa học kỹ thuật...); hình thức lời nói (hình thức thuyết trình, trình diễn) hoặc hình thức sử dụng (ví dụ việc chế tạo, sử dụng, nhập khẩu, trao đổi, triển lãm... làm cho giải pháp kỹ thuật bị bộc lộ ra toàn xã hội).

Tuy nhiên, trên thực tế việc đánh giá tính mới của đối tượng dựa vào phần nhiều là các đơn đăng ký sáng chế đã được Cục SHTT Việt Nam và đơn đăng ký sáng chế hoặc các văn bằng bảo hộ sáng chế do các tổ chức, quốc gia khác công bố mà không khai thác nhiều từ các sản phẩm đã sử dụng trên thực tế. Rất có khả năng một loại thuốc đã được sử dụng trên thực tế nhưng không nằm trong “*nguồn thông tin tối thiểu*” mà cơ quan có thẩm quyền sẽ tiến hành tra cứu trong quá trình thẩm định đơn đề cấp văn bằng. Do đó, có khả năng một công thức thuốc sẽ được cấp văn bằng bảo hộ sáng chế khi trên thực tế

đã được sử dụng/sản xuất (mà chưa có chủ thể nào tiến hành đăng ký). Như vậy, quy định rõ hơn, chặt chẽ hơn về điều kiện “tính mới” của đối tượng được xem xét cấp văn bằng sẽ là một trong những cách thức nhằm thắt chặt việc cấp bằng độc quyền sáng chế đối với dược phẩm nói riêng.

Quyền phân phối, bán lại hay nhập khẩu thuộc quyền độc quyền phủ định của chủ sở hữu quyền SHTT (Nguyễn, T. T. & Lê, H. T. T. 2014, 35). Từ việc quy định những tiêu chí khắt khe hơn trong hoạt động cấp bằng độc quyền sáng chế, công nghiệp dược có thể tiến hành đầu tư sản xuất thuốc dưới dạng generic làm giảm giá thành sản phẩm ra thị trường, tạo cơ hội cho người dân được tiếp cận thuốc chữa bệnh với giá cả vừa phải. Kiểm soát giá thuốc cũng là một biện pháp mà Nhà nước cần thực hiện nhất là trong tình trạng giá thuốc bị đẩy lên rất cao hiện nay.

Dưới góc độ chủ quan, điểm quan trọng nhất để nâng cao phát triển công nghiệp dược, bảo đảm sức khỏe cộng đồng là nâng cao năng lực của ngành dược phẩm trong nước. Với đà phát triển hội nhập, chúng ta không thể chỉ dựa vào khung pháp lý hay các chính sách vĩ mô điều tiết kinh tế mà yếu tố nội tại phải đóng vai trò quyết định, là động lực cho sự phát triển. Những yếu tố bên ngoài chỉ nhằm mục đích hỗ trợ, tạo điều kiện trong thời điểm năng lực sản xuất trong nước chưa thể đáp ứng được nhu cầu xã hội.

Trên thực tế, vấn đề đảm bảo sức khỏe cho người dân ở nước ta hiện nay, mà cụ thể là khả năng tiếp cận dược phẩm của người bệnh vẫn chưa được thực hiện tốt. Không thể phủ nhận những điều kiện kinh tế - xã hội cũng như khoa học, công nghệ hiện nay chưa cho phép Việt Nam tự sản xuất hoàn toàn dược phẩm mà rất nhiều loại phải nhập khẩu từ nước ngoài. Dù chưa hoàn chỉnh, hệ thống pháp luật Việt Nam hiện hành trong một chừng mực nhất định đã góp phần đảm bảo việc cân bằng hợp lý giữa quyền SHTT và quyền tiếp cận dược phẩm nhằm bảo vệ các quyền con người. Tuy nhiên vấn đề quan trọng ở đây là thực thi việc cân bằng hợp lý đó trong thực tế và vận dụng của doanh nghiệp Việt Nam về vấn đề này (Nguyễn, T. T. & Phan, H. H. 2011, 11). Dựa trên các quy định của Hiệp định TRIPS và từ sự phát triển của ngành công nghiệp dược phẩm Ấn Độ, một giải pháp nhằm giảm giá bán thuốc hiện tại trên thị trường Việt Nam, giúp người bệnh có nhiều khả năng tiếp cận nguồn dược phẩm mà họ cần, đó là phương thức nhập khẩu song song. Mặc dù không xuất phát trực tiếp từ những bài học kinh nghiệm mà Ấn Độ đã áp dụng để thúc đẩy phát triển ngành dược phẩm trong nước nêu trên (như nâng cao năng lực của ngành dược phẩm trong nước, khuyến khích sản xuất thuốc Generic, thắt chặt việc cấp Patent đối với dược phẩm trên cơ sở xét nghiệm khắt khe tiêu chuẩn bảo hộ sáng chế, kiểm soát giá...), nhưng nhập khẩu song song thực sự là một giải pháp hữu hiệu cho Việt Nam hiện nay, đặc biệt là khi lượng dược phẩm nhập khẩu từ Ấn Độ vào nước ta chiếm một tỷ lệ rất lớn. Ấn Độ và Pháp luôn dẫn đầu trong các thị trường nhập khẩu dược phẩm truyền thống của Việt Nam. Số liệu nhập khẩu dược phẩm từ thị trường Ấn Độ của Việt Nam trong 4 tháng đầu năm 2011 tương ứng: tháng 1: 18,7 triệu USD, tháng 2: 16,8 triệu USD, tháng 3: 18,3 triệu USD và tháng 4: 17,2 triệu USD. Như vậy, tổng 4 tháng, Việt Nam đã nhập 71 triệu USD dược phẩm từ Ấn Độ, chiếm trên 16% tổng mức nhập khẩu dược phẩm trong 4 tháng (Vietnam Medi-Pharm – Triển lãm quốc tế chuyên ngành y dược Việt Nam 2011).

Theo quy định tại điểm b khoản 2 Điều 125 Luật SHTT, nhập khẩu song song *một sản phẩm tiêu dùng thông thường và nhập khẩu song song thuốc đều là việc một cá nhân, tổ chức nhập khẩu một sản phẩm được chủ sở hữu hoặc người được chủ sở hữu ủy quyền đưa ra thị trường, kể cả thị trường nước ngoài hợp pháp, lưu thông và sử dụng*

các sản phẩm do chủ sở hữu hay người được chuyển giao quyền sử dụng sáng chế, giải pháp hữu ích đưa ra thị trường (Nguyễn, B. M. 2007, 95). Trong đó, vấn đề nhập khẩu song song thuốc phòng và chữa bệnh cho người, ban hành kèm theo Quyết định số 1906/2004.QĐ-BYT ngày 28 tháng 5 năm 2004 của Bộ Y tế, áp dụng cho “Thuốc thành phẩm có cùng tên biệt dược, có cùng hoạt chất, cùng hàm lượng, cùng dạng bào chế với thuốc đã được Bộ Y tế cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam nhưng sản xuất, phân phối không cung ứng hoặc cung ứng không đủ theo nhu cầu điều trị hoặc đang bán với mức giá cao tại Việt Nam so với mức giá bán lẻ thuốc đó tại nước sở tại, tại các nước có điều kiện kinh tế tương tự Việt Nam mà thuốc đó đang lưu hành”. Nhập khẩu song song thuốc là một trong các biện pháp tiếp cận nguồn thuốc với giá rẻ mà không bị xem là vi phạm sáng chế. Do đó việc áp dụng nhập khẩu song song dược phẩm là một cách thức hữu hiệu để giảm giá thuốc (cho sản phẩm cùng loại có cùng chức năng, hoạt tính) và cũng là thực thi Hiệp định TRIPS trong bối cảnh Việt Nam là một thành viên của WTO.

Tuy nhiên, để đảm bảo hiệu quả khi thực hiện cách thức nhập khẩu song song là cần phải quản lý thật tốt về mặt chất lượng thuốc. Đây là vấn đề còn tiếp tục cần phải giải quyết triệt để, bởi lẽ đảm bảo sức khỏe là một trong những quyền cơ bản và trọng yếu của công dân. Tháng 5-2004, Bộ Y tế chính thức có quyết định cho phép nhập khẩu song song với mục đích góp phần bình ổn thị trường, chống tình trạng một số công ty độc quyền khuynh đảo trên giá thuốc tại thị trường Việt Nam, nhưng dường như việc thực hiện quy định này đang còn gặp nhiều vấn đề. Chẳng hạn, thử vào mạng của Cục Quản lý dược Việt Nam có thể thấy tình hình nhập khẩu tiếp tục còn rất nhiều vấn đề: cho nhập cả thuốc giảm đau, vitamin... mà thị trường sản xuất trong nước đã đầy ắp. Giá thuốc cao và khó khăn trong tiếp cận với thuốc là tình trạng đặc thù ở các nước đang phát triển nói chung. Bởi vậy, các nước đang phát triển thường coi nhập khẩu song song là công cụ hữu hiệu nhằm giảm giá thuốc và tăng khả năng tiếp cận thuốc của người dân (Nguyễn, Q. N. (2013). Chẳng hạn ở Phi-lip-pin, In-do-ne-sia, Sin-ga-po cũng ghi nhận nhập khẩu song song là một hoạt động hợp pháp. Tuy nhiên, thực hiện biện pháp nhập khẩu song song cần phải có quy định rõ ràng và cụ thể về danh mục các loại thuốc sẽ áp dụng phương thức này cũng như mức giá chính thức.

Cơ chế cấp sáng chế độc quyền dẫn tới hệ quả là các bất cập về bảo vệ sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là đối với các quốc gia đang và kém phát triển. Hiện nay tại Việt Nam, các công ty dược trong nước chỉ có thể đầu tư sản xuất thuốc generic đã hết hạn bảo hộ sáng chế. Phần lớn các thuốc ngoại nhập được bán trên thị trường Việt Nam đều có giá rất cao, và các loại thuốc này lại thường được dùng để điều trị các căn bệnh hiểm nghèo mà các thuốc generic không thể làm được. Mặt khác, một trong những vấn đề hiện nay là sức sản xuất của ngành công nghiệp dược phẩm nội địa phải đủ đáp ứng nhu cầu người dân (hoặc tình trạng thực tế của quốc gia phải đủ các điều kiện về vật chất, kỹ thuật để sản xuất vắc – xin khi không chịu sự ràng buộc của việc bảo hộ quyền SHTT). Do vậy việc tự nâng cao năng lực công nghệ là rất cần thiết. Triển khai thực hiện Nghị quyết số 30/2021/QH15 ngày 28/7/2021 của Quốc hội khóa XV, Chính phủ đã kịp thời ban hành Nghị quyết số 86/NQ-CP ngày 6/8/2021, trong đó có các cơ chế, chính sách đặc thù phục vụ công tác phòng chống dịch, các giải pháp tháo gỡ vướng mắc liên quan đến thủ tục cấp phép lưu hành thuốc, vaccine, sản xuất vaccine. Trong thời gian qua, các bộ, cơ quan, đơn vị đã và đang thực hiện đồng bộ các giải pháp: Nhập khẩu; chuyển giao công nghệ; nghiên cứu, sản xuất vaccine, thuốc đặc trị trong nước; trong đó, nghiên cứu, chuyển giao

công nghệ để sản xuất vaccine, thuốc trong nước là giải pháp căn cơ và chiến lược; không chỉ là phòng chống dịch COVID-19 trước mắt mà còn góp phần thúc đẩy thực hiện chiến lược phát triển ngành dược Việt Nam (Kiên, C. 2021).

Kết luận. Trình độ phát triển giữa các quốc gia trên thế giới là không tương đồng, đặc biệt là trong lĩnh vực khoa học – công nghệ. Tuy nhiên, quyền tiếp cận được phẩm là một quyền quan trọng liên quan đến tính mạng, sức khỏe của con người do đó trong bối cảnh dịch bệnh hiện nay việc ưu tiên bảo vệ lợi ích cộng đồng là cần thiết. Các quy định của điều ước quốc tế về bảo hộ quyền sở hữu công nghiệp cũng như quy định của pháp luật Việt Nam đều ghi nhận các trường hợp hạn chế quyền của chủ sở hữu sáng chế trong trường hợp phòng bệnh, chữa bệnh cho nhân dân. Khả năng tiếp cận vắc – xin Covid-19 của các quốc gia đang phát triển có thể mở rộng hơn. Mặc dù vậy, quyền SHTT cũng là một khoản đầu tư cần được bảo vệ. Bắt buộc chuyển giao quyền đối với sáng chế mặc dù bảo vệ lợi ích công cộng có khả năng xung đột với lợi ích trực tiếp của các công ty dược phẩm và nhà đầu tư nước ngoài. Các quy định về bắt buộc chuyển giao quyền sử dụng sáng chế cần được vận dụng đúng mức, tránh trường hợp lạm dụng làm ảnh hưởng tiêu cực đến chủ sở hữu sáng chế.

Tài liệu tham khảo

- Báo điện tử Đảng Cộng sản Việt Nam. (2020). *Cung cấp vắc – xin Covid-19: Đảm bảo công bằng cho tất cả quốc gia và người dân*, ngày 15/5/2020.
<https://dangcongsan.vn/phat-huy-thanh-tuu-y-te-trong-cham-soc-suc-khoe-nhan-dan/tin-tuc/cung-cap-vac-xin-covid-19-dam-bao-cong-bang-cho-tat-ca-cac-quoc-gia-va-nguoi-dan-554888.html>
- Hestermeyer, H. (2007). Human right and the WTO – The case of patents and access to medicines. UK: Oxford University Press.
- Julian-Arnold, G. (1993). International compulsory licensing: The rationales and the reality. *Journal of Law and Technology*, 33(2), 349.
- Kiên, C. (2021). Việt Nam phải có vắc – xin sản xuất trong nước sớm nhất có thể để bảo vệ nhân dân. *Báo điện tử Chính phủ nước Cộng hòa Xã hội Chủ nghĩa Việt Nam*.
<http://baochinhphu.vn/Tin-noi-bat/Viet-Nam-phai-co-vaccine-san-xuat-trong-nuoc-som-nhat-co-the-de-bao-ve-nhan-dan/442582.vgp>
- Lê, G. T. N (2013). Bắt buộc chuyển giao quyền sử dụng sáng chế và vấn đề bảo vệ sức khỏe cộng đồng. Tp. Hồ Chí Minh: NXB Đại học quốc gia Tp. Hồ Chí Minh.
- Ngô, V. N.T & Nguyễn, H. Q. (2020). Quyền tiếp cận được phẩm trong bối cảnh đại dịch Covid-19 – Góc nhìn từ khung pháp lý WTO và Hiệp định CPTPP. *Hội thảo Hiệp định thương mại tự do thế hệ mới và các vấn đề phi thương mại*, Trường Đại học Luật TP. Hồ Chí Minh.
- Nguyễn, B. M. (2007). Luật SHTT. Hà Nội: NXB Giao thông vận tải.
- Nguyễn, Q. N. (2013). Pháp luật về hết quyền SHTT và nhập khẩu song song ở một số nước thuộc hiệp hội các nước Đông Nam Á. *Bộ Khoa học và Công nghệ/Thanh tra/Nghiên cứu và đào tạo*.
<http://thanhtra.most.gov.vn/vi/cac-bai-nghien-cuu-shtt/phap-lu-t-v-h-t-quy-n-s-h-u-tri-tu-va-nh-p-kh-u-song-song-m-t-s-n-c-thu-c-hi-p-h-i-cac-n-c-dong-nam-a>
- Nguyễn, T. T. & Lê, H. T. T. (2014). Nhập khẩu song song dưới góc độ pháp luật SHTT, hợp đồng và cạnh tranh. Hà Nội: NXB Chính trị quốc gia.
- Nguyễn, T. T. & Phan, H. H. (2011). Quyền SHTT và quyền tiếp cận được phẩm dưới góc độ quyền con người. *Tạp chí Nghiên cứu lập pháp*.
- Vietnam Medi-Pharm – Triển lãm quốc tế chuyên ngành y dược Việt Nam. (2011). Nhập khẩu dược phẩm vẫn tăng.
<http://www.medipharmvietnam.com/component/content/article/98-nhap-khau-duoc-pham-van-tang.html>

Vaccine Covid-19 cho phụ nữ có thai và đang cho con bú

Covid-19 vaccine for pregnant and breastfeeding women

Ninh Khắc Huyền Trân

Trường Đại học Kiên Giang, Việt Nam

Tác giả liên hệ: Nkhtran@vnkgu.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI	Nhiều chiến lược kiểm soát bệnh được đề ra trong đại dịch Covid-19. Kể từ đầu năm 2020, thế giới đã chạy đua để phát triển các loại vaccine có thể kiểm soát đại dịch Covid-19. Về lựa chọn vaccine thích hợp cho từng quốc gia hoặc khu vực, cần xem xét các loại vaccine hiện đang được sử dụng dựa trên các thông số ảnh hưởng khác nhau. Về mặt kỹ thuật, có bảy loại vaccine được phát triển để chống lại SARS-CoV-2: RNA thông tin (mRNA), vector không tái tạo và sao chép, virus bất hoạt, tiểu đơn vị protein, hạt giống virus, vaccine DNA và vaccine sống giảm độc lực. Các hiệu quả bảo vệ và tác dụng phụ ngắn hạn hay dài hạn của vaccine là mối quan tâm chính. Đặc biệt, trên đối tượng phụ nữ có thai và đang cho con bú đang gặp rất nhiều sự lo ngại về tính an toàn của vaccine. Khả năng nhiễm Covid-19 và gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm xảy ra ở phụ nữ có thai, đang cho con bú cao hơn so với phụ nữ bình thường khác. Bên cạnh đó, sữa mẹ rất tốt cho bà mẹ và trẻ nhỏ. WHO khuyến khích các bà mẹ sau khi tiêm ngừa vẫn tiếp tục cho con bú. Vì vậy, hai đối tượng này cần ưu tiên được tiêm vaccine phòng Covid-19 sớm.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Ngày duyệt:	
<i>Từ khóa:</i>	ABSTRACT
Vaccine, Covid-19, có thai, cho con bú	
<i>Keywords:</i>	Various disease control strategies have been designed to contain the Covid-19 pandemic. Since the beginning of 2020, the world has been in a race to develop vaccines that can control the Covid-19 pandemic. Regarding the appropriate choice of vaccines for each country or region, we reviewed the currently used vaccines in light of the different influencing parameters. Technically, there are seven types of vaccines developed against SARS-CoV-2: messenger RNA (mRNA), nonreplicating and replicating vectors, inactivated viruses, protein subunits, viral-like particles, DNA vaccines, and live attenuated vaccines. The protective efficacy and the short-term and long-term side effects of the vaccines are of major concern. In particular,
Vaccine, Covid-19, pregnant, breastfeeding	

pregnant and lactating women are facing many concerns about the safety of vaccines. The possibility of getting Covid-19 and causing many dangerous complications occurs in pregnant and lactating women higher than in other normal women. Besides, breast milk is very good for mothers and babies. WHO encourages mothers to continue breastfeeding after vaccination. Therefore, they should be given priority to receive the Covid-19 vaccine early.

1. Giới thiệu

Giống như bệnh cúm, phụ nữ mang thai đang khỏe mạnh nếu bị nhiễm virus SARS-CoV-2 (hay còn gọi là Covid-19) sẽ tăng nguy cơ gây ra biến chứng nặng hơn so với người không mang thai (Zambrano *et al.*, 2020). Đại dịch vẫn đang tiếp tục với các biến thể mới của virus Covid-19. Do đó, việc quan trọng là càng nhiều người được tiêm chủng càng tốt - đặc biệt là những người có nguy cơ cao hơn.

Sự gia tăng biến chứng khi nhiễm Covid-19 trở nên nghiêm trọng có thể liên quan đến một số thay đổi sinh lý trong khi mang thai (Zambrano *et al.*, 2020). Hệ thống miễn dịch của người mẹ tạm thời bị hạn chế để ngăn cản hệ thống miễn dịch của trẻ bắt đầu từ việc làm tổn hại đến đứa con đang lớn, vốn khác biệt về mặt di truyền với cô ấy. Điều này có thể khiến người phụ nữ trở nên nhạy cảm hơn khi nhiễm vi khuẩn và virus (Branch *et al.*, 1992; Jamieson *et al.*, 2006; Robinson *et al.*, 2012; Key *et al.*, 2014). Khi em bé lớn lên, chức năng phổi của người mẹ giảm, cơ thể người phụ nữ cần nhiều oxy hơn, khối lượng máu được bơm xung quanh cơ thể của họ tăng lên và tim làm việc tích cực hơn. Nhiễm Covid-19 trong khi mang thai hoặc ngay sau khi mang thai về cơ bản khiến nguy cơ của dịch bệnh trở nên trầm trọng hơn. Khi so sánh với những người không mang thai, Covid-19 trong thai kỳ làm tăng nguy cơ nhập viện cho một đơn vị chăm sóc đặc biệt lên đến bốn lần (Zambrano *et al.*, 2020; Alloytey *et al.*, 2020).

Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng những bà mẹ bị Covid-19 có nguy cơ sinh non hoặc cần cấp cứu cao hơn gấp nhiều lần sinh mổ. Các rủi ro trong thai kỳ tăng lên do 35 tuổi và những người có bệnh mãn tính, chẳng hạn như béo phì, hen suyễn, tim mạch huyết áp cao hoặc mắc bệnh tiểu đường từ trước (Alloytey *et al.*, 2020). Tương tự vậy, những phụ nữ đang cho con bú cũng có những biến chứng có nguy cơ trở nặng nếu chẳng may nhiễm phải Covid-19 (Danish Health Authority, 2021).

Như vậy, phụ nữ mang thai, đang cho con bú là những đối tượng rất cần thiết được quan tâm, ưu tiên tiêm chủng khi đã thận trọng tìm hiểu hiệu quả và độ an toàn của vaccine phòng Covid-19.

2. Covid-19 và vaccine cho phụ nữ có thai và cho con bú

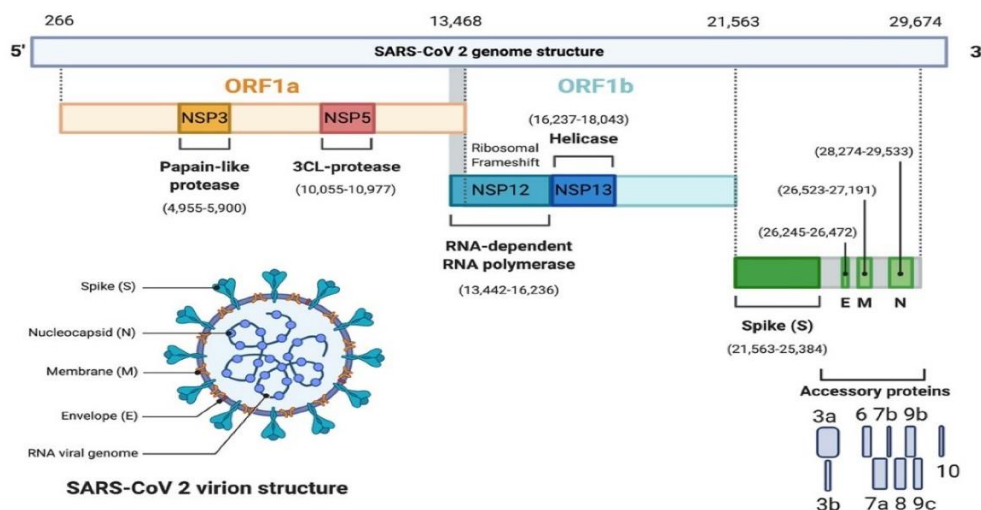
2.1 Covid-19

2.1.1 Khái niệm

Thuật ngữ Covid-19 có nghĩa “Coronavirus Disease 2019” là căn bệnh do virus SARS-CoV-2 gây ra được phát hiện vào năm 2019 tại Vũ Hán, Trung Quốc. SARS-CoV-2 là một virus RNA với bộ gene có 29.881 cặp base, chứa mã hoá của 9.860 amino acid. Các protein cấu trúc được mã hoá ở các gen là S (spike), E (envelope), M (membrane), và N (nucleocapsid), trong khi các protein không cấu trúc là những men như 3-

chymotrypsin-like protease, papain-like protease, và RNA-dependent RNA polymerase, được mã hoá ở vùng “Khung Đọc Mở” (Open Reading Frame) (John Hopkins, 2020).

Protein gai S bắt đầu lây nhiễm bằng cách dính virion vào tế bào chủ. Protein này là đích của vaccine, thường có 1.273 amino acid (Hoffmann *et al.*, 2020).



Hình 1. Cấu trúc bộ gen của SARS-CoV-2 (Phan Quốc Hoàn, 2020)

2.1.2 Đột biến và các biến thể của covid-19

Các virus RNA có tỷ lệ đột biến cao hơn các virus DNA, dẫn đến trong quá trình bộ gen của virus sao chép có một số các sai khác của bộ gen virus được tạo ra. Điều này sẽ tạo ra một quần thể virus có bộ gen đa dạng. Với mỗi chu kỳ nhân lên của virus, sự khác biệt tích lũy giữa bộ gen virus ban đầu và bộ gen virus con cháu. Điều này có thể đóng góp vào sự khác biệt trong các triệu chứng, diễn biến lâm sàng giữa các bệnh nhân mắc Covid-19 ở các thời điểm khác nhau (Ahmad *et al.*, 2020).

Khi phân tích nguồn gốc phát sinh của 30 chủng SARS-CoV-2 đã được phân lập từ các bệnh nhân ở một số vùng lãnh thổ, các nhà khoa học dự đoán rằng sự xuất hiện của SARS-CoV-2 trong quần thể dân cư đã có khả năng xảy ra vào giữa tháng 11 năm 2019. Tỷ lệ đột biến trên bộ gen của SARS-CoV-2 đã được ước tính trong các nhóm khác nhau khoảng từ $1,05 \times 10^3$ đến $1,26 \times 10^3$ thay thế từng vị trí mỗi năm, tỷ lệ này tương tự như ước tính tỷ lệ đột biến của MERS-CoV. Càng có nhiều bộ gen virus được công bố công khai, các nhà khoa học sẽ có nhiều dữ liệu để theo dõi sự tiến hóa và tỷ lệ đột biến của virus tốt hơn. Hiện nay 2 gen đang được lựa chọn để theo dõi các đột biến của virus là gen S và gen N, đột biến và thích nghi trong các gen S và N có thể ảnh hưởng đến sự ổn định và khả năng gây bệnh của virus. Khi nhiều bộ gen của SARS-CoV-2 được công bố công khai, phân tích kỹ về sự đa dạng trình tự bộ gen của virus, các nhà khoa học đã thấy sự đa dạng xảy ra nhiều trong các gen cấu trúc, đặc biệt là gen S (Johns Hopkins, 2020).

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khẳng định tầm quan trọng của việc xác định những đột biến nào gây ra thay đổi trong hành vi của virus như tính dễ lây lan, độc lực cao hơn; hoặc sự đáp ứng khác với các biện pháp điều trị.

WHO đã xác nhận có một đột biến D614G có mặt trong virus SARS-CoV-2 đang phân bố trên toàn thế giới. Gọi là đột biến D614G vì có 1 amino acid thay đổi từ dạng

Aspartate (D) thành Glycine (G) ở vị trí 614 trong cấu trúc gen của nó, phần tạo ra protein gai của virus. Protein gai rất quan trọng trong quá trình gắn và xâm nhập của virus vào trong tế bào người bằng cách bám vào thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2).

Thuật ngữ “biến thể” thường được dành cho một loại virus khác biệt với các virus đồng loại của nó một cách đáng kể. Sự khác biệt này có thể ở tính dễ lây (khả năng truyền bệnh), độc lực (khả năng gây bệnh) của virus hoặc sự nhạy cảm với thuốc điều trị (khả năng chịu đựng) (Nguyễn Hữu Đức, 2021).

Các biến thể gen của SARS-CoV-2 vẫn đang xuất hiện và lây truyền khắp nơi trên thế giới qua trong suốt thời gian diễn ra đại dịch Covid-19. Các biến thể và đột biến virus tại Hoa Kỳ được giám sát thường xuyên qua các nghiên cứu tại phòng thí nghiệm, giám sát dựa trên chuỗi gen và điều tra dịch tễ học. Sự xuất hiện liên tục các biến thể từ Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), Delta (B.1.617.2, AY.1, AY.2, AY.3), và Gamma (P.1, P.1.1, P.1.2) cho thấy có khả năng SARS-CoV-2 có thể tiến hoá làm cho các cố gắng kiểm soát đại dịch trở thành vấn đề quan trọng của toàn cầu (Centers for Disease control and Prevention, 2021).

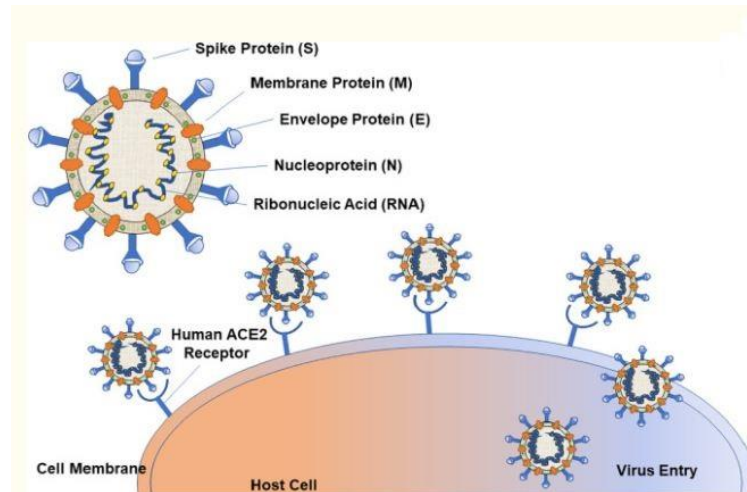
Trên thực tế cho thấy dấu có tốc độ tiến hoá chậm hơn virus Cúm nhưng SARS-CoV-2 vẫn có các đột biến ở vận tốc nhanh hơn đã dự đoán (2 đột biến/tháng). Các nhà khoa học tìm cách đi trước sự tiến hoá bằng cách tìm hiểu đột biến nào sẽ là quan trọng. Nhà nghiên cứu Jesse Bloom, chuyên về tiến hoá của virus ở Trung Tâm nghiên cứu Fred Hutchinson Cancer Research Center ở Seattle, Washington, đã tạo gần 4.000 đột biến trên vùng kết hợp thụ thể RBD (receptor-binding domain) của protein gai S và đánh giá các đột biến nào ảnh hưởng đến khả năng biểu hiện và kết dính với thụ thể ACE2 nhưng họ không thấy có tác dụng đáng kể nào. Một vài biến thể đó đã tìm thấy trên bệnh nhân Covid-19 nhưng nhóm nghiên cứu không thấy dấu hiệu gì về một sự chọn lọc các đột biến trong tự nhiên và nói có lẽ khả năng kết hợp thụ thể của SARS-CoV-2 đang ở mức mong đợi của virus (nên không cần đột biến thêm) (Fred Hutch News Service Staff, 2021).

Về lâu dài các nhà nghiên cứu cho rằng khi miễn dịch của cơ thể do nhiễm trùng tự nhiên hay do vaccine đạt mức cao và ổn định kéo dài thì sự thay đổi có lẽ sẽ xảy ra dựa trên các nghiên cứu dài hạn với các virus corona khác; như một phản ứng đề sinh tồn của virus như phải trải qua một thời gian.

2.1.3 Cơ sở phân tử của sinh bệnh học

Giống như SARS-CoV và MERS-CoV, SARS-CoV-2 cũng được biết là virus lây nhiễm sang người và gây ra bệnh hô hấp nghiêm trọng. Trong khi đó, các corona virus khác như HKU1, NL63, OC43 và 229E gây ra các triệu chứng nhẹ (Andersen *et al.*, 2020). Các hạt virion xâm nhập vào tế bào chủ bằng liên kết thông qua ACE2. Sau đó, bộ gen của nó (ss RNA) được gắn vào ribosome của vật chủ, dẫn đến quá trình dịch mã của 2 polyprotein lớn và co-terminal được xử lý thêm bởi các enzyme phân giải protein / thủy phân protein (Zhang *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020). Sơ lược về vòng đời của virus được minh họa trong Hình 2. Sự phân giải protein qua trung gian 3CLpro và PLpro (Ton *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020), cắt các polyprotein lớn thành các thành phần nhỏ hơn để gấp và đóng gói các virion mới, do đó thúc đẩy sự lây lan của nhiễm trùng. Protease chính là một enzyme quan trọng của SARS-CoV-2, đóng vai trò quan trọng trong việc làm trung gian cho quá trình sao chép và phiên mã của virus, làm cho nó trở

thành một mục tiêu là thuốc (Shamsi *et al.*, 2020). Một enzyme khác, RdRp, là một bản sao rất cần thiết cho quá trình sao chép bộ gen của virus (Graham *et al.*, 2008).



Hình 2. Vòng đời của virus Covid-19 (Ahmad *et al.*, 2020)

Các enzyme chính này, 3CLpro, PLpro và RdRp chịu trách nhiệm phân giải protein, sao chép và sản xuất virion mới (Shang *et al.*, 2020; Tong, 2009). Do đó, các enzyme này được coi là mục tiêu thuốc tiềm năng cho việc phát triển các chiến lược điều trị, vì chúng rất quan trọng đối với sự tồn tại, sao chép và lây truyền của virus. Theo quan điểm này, Ahmad *et al.* (2020) đã nghiên cứu sự tương đồng về trình tự của các protein này với các virus gần gũi của chúng như SARS-CoV (2002) và MERS-CoV (2013) mà các loại thuốc và vaccine có thể đã được phát triển. Hiểu biết sâu hơn về sự tương đồng và khác biệt về trình tự trong khu vực được bảo tồn có thể giúp thiết kế các phương pháp trị liệu cải tiến.

Nói chung, các túi xúc tác của các enzyme đích tiềm năng là vùng quan trọng để thiết kế và phát triển các chất ức chế phân tử nhỏ. Nghiên cứu quan sát thấy rằng dư lượng túi của các enzyme này được bảo tồn cao và có sự tương đồng về trình tự với các CoV tương ứng. Vì SARS-CoV-2 chia sẻ nhận dạng trình tự cao trong các protein RdRp và 3CLpro của chúng với SARS-CoV và MERS-CoV. Do đó, các phân tử điều trị được sử dụng để nhắm mục tiêu SARS-CoV và MERS-CoV có thể hữu ích cho việc điều trị Covid-19 với hiệu quả tương tự. Tuy nhiên, RBD tăng đột biến của SARS-CoV-2 khác biệt đáng kể so với SARS-CoV, đặc biệt là ở hai vùng tương tác với ACE2. Sự khác biệt này khiến các kháng thể và peptit điều trị được phát triển trước đây cho RBD tăng đột biến SARS-CoV không hoạt động hiệu quả chống lại SARS-CoV-2 và do đó đòi hỏi các loại thuốc và liệu pháp dựa trên cấu trúc mới hơn được phát triển bằng cách xem xét những khác biệt về cấu trúc này (Wrapp *et al.*, 2020).

Virus corona ảnh hưởng đến tế bào vật chủ bằng hoạt động tiêu diệt tế bào của nó cũng như bằng các cơ chế qua trung gian miễn dịch (Suzuki *et al.*, 2020). Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng nhiễm virus corona dẫn đến các hiệu ứng tế bào, bao gồm quá trình apoptosis và ly giải tế bào. Virus gây ra sự kết hợp tế bào dẫn đến sự hình thành của hợp bào. Các quá trình nói trên được chứng kiến trong tế bào do sự huy động của các túi để tạo thành phức hợp sao chép và sự phá vỡ của phức hợp Golgi trong quá trình nhân lên của virus. So với các virus corona khác như SARS-CoV và MERS-CoV, SARS-CoV-2

đã cho thấy tác dụng gây bệnh tế bào của chúng trong tế bào thận và sự hình thành hợp bào trong các mô phổi (Ahmad *et al.*, 2020).

Cơ chế sinh bệnh học của SARS-CoV-2 liên quan đến bẩm sinh cũng như hệ thống miễn dịch thích ứng (Morse *et al.*, 2020). Trong quá trình nhiễm virus, các tế bào T và các sứ giả thứ cấp như cytokine đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh. Các thụ thể nhận dạng mẫu bẩm sinh được bảo tồn tiến hóa nhận biết các phân tử liên quan đến mầm bệnh hoặc do các tế bào bị tổn thương giải phóng được phát hiện có liên quan đến việc điều chỉnh phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng đối với nhiễm trùng SARS-CoV-2. Bên cạnh tế bào T, các kháng thể dịch thể đã được báo cáo là rất quan trọng trong các bệnh nhiễm trùng do virus corona (Ahmad *et al.*, 2020).

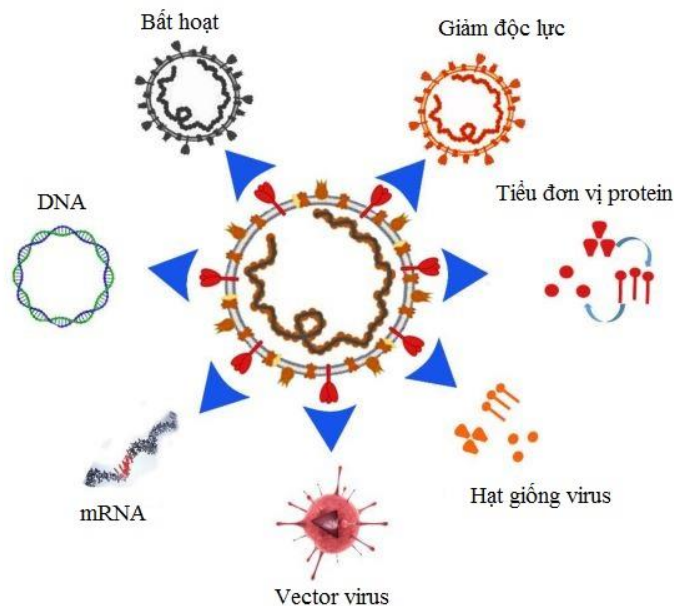
2.2 Vaccine Covid-19

2.2.1 Khái niệm

Vaccine là một loại chế phẩm sinh học để tiêm, có dạng chất lỏng, thuốc viên hoặc thuốc xịt mũi, cung cấp khả năng miễn dịch cho cơ thể đối với bệnh truyền nhiễm và bảo vệ khỏi vi trùng có hại (WHO, 2020). Ví dụ, có những loại vaccine để bảo vệ chống lại:

- Virus, như virus gây bệnh cúm và Covid-19.
- Vi khuẩn, bao gồm uốn ván, bạch hầu và ho gà.

2.2.2 Phân loại



Hình 3. Sự khác biệt của bảy loại vaccine chống virus SARS-CoV-2
(Zainalabideen, 2021)

Vaccine chống SARS-CoV-2 có thể được phân loại thành bảy loại (Hình 3). Loại đầu tiên bao gồm vaccine acid nucleic (RNA hoặc DNA); chúng bao gồm các đoạn mã của vật liệu di truyền của virus, được tiêm trực tiếp vào tế bào cơ thể người. Nhóm thứ hai bao gồm vaccine virus knock-out, sử dụng virus bất hoạt hoặc làm yếu. Nhóm thứ ba là vaccine vector virus, sử dụng vector không biến đổi của mã di truyền độc hại - hoặc

vector sao chép ít thường xuyên hơn - để đưa một đoạn DNA được phiên mã từ SARS-CoV-2 với một loại virus không liên quan khác, chẳng hạn như adenovirus đã được sửa đổi. Tiêm vector hướng dẫn tế bào người tạo ra protein virus corona và kích hoạt phản ứng miễn dịch. Nhóm thứ tư bao gồm các vaccine tiểu đơn vị protein tái tổ hợp, không sử dụng gen di truyền vật liệu nhưng sử dụng toàn bộ hoặc các đoạn protein virus được đóng gói thành các hạt nano để tốt hơn phân phối và hấp thụ bởi các tế bào cơ thể. Nhóm thứ năm bao gồm tiểu đơn vị protein của virus corona; chúng có thể được tổng hợp và lắp ráp để tạo ra các hạt giống virus (Virus-like particles) tương tự như của SARS-CoV-2 tự nhiên. Nhóm thứ sáu là vaccine DNA được điều chế từ RNA của virus bằng cách phiên mã ngược. Nhóm cuối cùng là một nhóm giảm độc lực và vaccine thay thế dựa trên công nghệ đã được thiết lập để điều chế vaccine (Hình 3) (Dai and Gao, 2021).

2.2.3 Đáp ứng miễn dịch và độ bảo vệ của vaccine

2.2.3.1 Kháng thể trung hòa (Neutralizing antibodies)

Kháng thể là những proteins - immunoglobuline (Ig), được hệ miễn dịch cơ thể tạo ra nhằm giúp cơ thể đối phó với tác nhân xâm nhập. Kháng thể trung hoà (Nab) là một thành phần quan trọng chống lại virus xâm nhập: không những bám vào virus mà kháng thể trung hoà còn ngăn chặn virus xâm nhập vào tế bào cơ thể hoặc gắn vào bao virus (capsid) ngăn chặn hiện tượng thoát vỏ (uncoated) để phóng thích RNA nhằm nhân lên trong tế bào người bệnh. Trong số những kháng thể được hệ miễn dịch cơ thể tạo ra chỉ có một vài nhóm có khả năng trung hoà virus. Cần một thời gian để cơ thể tạo kháng thể trung hoà nhưng những kháng thể này tồn tại lâu dài để bảo vệ cơ thể trong tương lai nếu bị virus cùng loại xâm nhập qua trung gian các tế bào “có trí nhớ” (memory cell); một khi gặp lại tác nhân này thì sẽ tạo ra số lượng kháng thể tăng gấp nhiều lần (đây là cơ sở của mũi tiêm nhắc vaccine) (Katzelnick *et al.* 2016, 2017).

2.2.3.2 Liên quan giữa kháng thể trung hòa và độ bảo vệ của vaccine Covid-19

Đáp ứng miễn dịch dịch thể là một công cụ của hệ thống miễn dịch để tạo ra các kháng thể chống lại mầm bệnh, như trường hợp của SARS-CoV-2. Trong số các protein cấu trúc được tạo ra bởi SARS-CoV-2 (gai, bao, màng và nucleocapsid), gai protein là kháng nguyên cao nhất và phần lớn xét nghiệm huyết thanh học phát hiện kháng thể chống lại protein này (Ghaffari *et al.*, 2020). Người ta đã mô tả rằng các trường hợp nhẹ và không có triệu chứng của Covid-19 tạo ra các kháng thể IgM và IgG đặc hiệu tần số thấp hơn so với các trường hợp nặng (Riggioni *et al.*, 2020).

Nồng độ và ái lực kháng thể được tạo ra theo tải lượng virus và phản ứng miễn dịch từ vật chủ. Các kháng thể can thiệp vào một số chức năng quan trọng của kháng nguyên là những chất có khả năng trung hòa. Trong nhiễm trùng SARS-CoV-2, các kháng thể trung hòa và liên kết mạnh thường là những hoạt động chống lại protein S. Tuy vậy, các đột biến tự phát từ virus có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của việc trung hòa kháng thể (Liu *et al.*, 2020).

Tiêm chủng là chính sách công mạnh mẽ và hứa hẹn nhất hiện nay để giảm các trường hợp nhiễm trùng, tỷ lệ tử vong và dần dần chấm dứt đại dịch Covid-19. Theo truyền thống, việc phát triển vaccine đơn lẻ phải mất nhiều năm, thậm chí nhiều thập kỷ; Tuy vậy, sự cấp thiết đối với vaccine Covid-19 đã đẩy nhanh quá trình phát triển, thử nghiệm lâm sàng và phê duyệt trong thời gian kỷ lục với sự nỗ lực tổng hợp từ các quốc gia trên thế giới (Wibawa, 2020). Trái ngược với tốc độ phát triển vượt trội, việc cung

cấp và sử dụng vaccine được chứng minh là một thách thức lớn do nguồn cung thiếu hụt và khả năng phân phối hạn chế ở một số quốc gia (Moghadas *et al.*, 2021).

Để hiểu được khả năng miễn dịch SARS-CoV-2 sau khi nhiễm bệnh hoặc tiêm chủng cũng cần phải có các xét nghiệm chức năng, chẳng hạn như xét nghiệm trung hòa virus. Cho đến nay, xét nghiệm trung hòa virus (dựa trên sự lây nhiễm trong nuôi cấy tế bào) được coi là tiêu chuẩn vàng. Tuy vậy, chúng là những xét nghiệm yêu cầu các cơ sở an toàn sinh học thích hợp và rất khó để tiêu chuẩn hóa (Sapkal *et al.*, 2020). Gần đây, ELISA kết khối (cPass™, GenScript, Piscataway, NJ, USA) đã được phát triển và xác nhận như là một thử nghiệm trung hòa virus thay thế (surrogate virus neutralization test-sVNT) để đo kháng thể trung hòa kháng SARS-CoV-2 mục tiêu chống lại vùng gắn thụ thể (receptor binding domain-RBD) của protein đột biến của virus (S). Thử nghiệm này đạt được độ đặc hiệu 99,93% và độ nhạy 95–100%, với kết quả tương tự như tiêu chuẩn vàng, làm cho nó có thể tiếp cận rộng rãi với cộng đồng rộng lớn hơn cho cả nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng (Meyer *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020; Taylor *et al.*, 2021).

2.3 Nguy cơ khi phụ nữ có thai và đang cho con bú nhiễm bệnh Covid-19

2.3.1 Nghiên cứu trên thế giới

Theo những nghiên cứu trước đó (DeBolt *et al.*, 2020; Zhambrano *et al.*, 2020; Allotey *et al.*, 2020), kết quả của Magnut *et al.* (2021) cho thấy phụ nữ mang thai có nguy cơ mắc Covid-19 nặng hơn. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây không so sánh phụ nữ có thai và không mang thai trong tỷ lệ dân số chung. Trong số những phụ nữ nhập viện, những người khác đã phát hiện ra rằng phụ nữ mang thai có nguy cơ được chăm sóc đặc biệt và tử vong cao hơn so với phụ nữ không mang thai (DeBolt *et al.*, 2020; Allotey *et al.*, 2020). Một phân tích tổng hợp gần đây của 123.176 phụ nữ không mang thai và 10.000 phụ nữ mang thai đã có tỷ lệ tử vong ca bệnh ở phụ nữ có thai cao hơn (Jafari *et al.*, 2021). Vì phụ nữ có thai có thể nhập viện nhiều hơn phụ nữ không mang thai với các triệu chứng tương tự, các nghiên cứu về phụ nữ nhập viện vì Covid-19 còn hạn chế có thể làm phức tạp việc giải thích kết quả. Magnut *et al.* (2021) nhận thấy nguy cơ nhập viện cao hơn khi mang thai, nhưng thời gian nằm viện tương tự và tỷ lệ người cùng đăng ký bệnh hô hấp dưới thấp hơn một chút so với phụ nữ không mang thai. Điều này có thể cho thấy rằng, ở Na Uy, khi nhập viện, không có sự khác biệt đáng kể về mức độ nghiêm trọng của bệnh ở phụ nữ mang thai, mặc dù cần có nhiều dữ liệu chi tiết hơn để giải quyết vấn đề này.

Các biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất của Covid-19 trong thai kỳ là sốt (40%) và ho (41%). So với phụ nữ không mang thai trong độ tuổi sinh đẻ, phụ nữ mang thai và mới mang thai mắc bệnh Covid-19 ít có triệu chứng hơn (tỷ lệ mắc bệnh (odds ratio) là 0,28, trong độ tin cậy 95% là 0,13 đến 0,62; $I^2 = 42,9\%$) hoặc báo cáo các triệu chứng sốt (0,49, 0,38 đến 0,63; $I^2 = 40,8\%$), khó thở (0,76, 0,67 đến 0,85; $I^2 = 4,4\%$) và đau cơ (0,53, 0,36 đến 0,78; $I^2 = 59,4\%$). Tỷ lệ nhập viện chăm sóc đặc biệt (tỷ lệ 2,13, 1,53 đến 2,95; $I^2 = 71,2\%$), thở máy không xâm lấn (2,59, 2,28 đến 2,94; $I^2 = 0\%$) và nhu cầu cần oxy qua màng thân thể (2,02, 1,22 đến 3,34; $I^2 = 0\%$) ở phụ nữ có thai và mới mang thai cao hơn phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không mang thai. Nhìn chung, 339 phụ nữ mang thai (0,02%, 59 nghiên cứu, 41.664 phụ nữ) với Covid-19 được xác nhận tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Tuổi mẹ càng tăng (tỷ lệ mắc bệnh 1,83, 1,27 đến 2,63; $I^2 = 43,4\%$), chỉ số cân nặng cao (2,37, 1,83 đến 3,07; $I^2 = 0\%$), người mẹ có bất kỳ bệnh nền nào (1,81, 1,49 đến 2,20; $I^2 = 0\%$), tăng huyết áp mãn tính (2,0, 1,14 đến 3,48; $I^2 = 0\%$), bệnh

tiểu đường từ trước (2,12, 1,62 đến 2,78; $I^2 = 0\%$) và tiền sản giật (4,21, 1,27 đến 14,0; $I^2 = 0\%$) đều có liên quan đến Covid-19 diễn biến nặng trong thai kỳ. Ở phụ nữ mang thai mắc chứng Covid-19, tuổi mẹ tăng, chỉ số cân nặng cao, dân tộc không phải là người da trắng, bất kỳ bệnh nền nào ở mẹ bao gồm tăng huyết áp mãn tính, tiểu đường, và tiền sản giật có khả năng xảy ra các biến chứng nghiêm trọng như nhập viện chăm sóc đặc biệt, thở máy không xâm lấn và gây tử vong. So với những phụ nữ mang thai không bị nhiễm Covid-19, những người mắc bệnh có tỷ lệ tử vong mẹ cao hơn (tỷ lệ mắc bệnh 2,85; 1,08 đến 7,52; $I^2 = 0\%$), khi cần nhập viện chăm sóc đặc biệt (18,58; 7,53 đến 45,82; $I^2 = 0\%$), và sinh non (1,47; 1,14 đến 1,91; $I^2 = 18,6\%$) (John *et al.*, 2020).

Nuôi con bằng sữa mẹ là an toàn cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ ngay cả khi các bà mẹ bị nghi nhiễm hoặc đã nhiễm Covid-19. Nhiều lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ về cơ bản vượt xa nguy cơ bệnh tật liên quan đến virus. Trẻ em bú sữa mẹ không được chứng minh là có nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 qua sữa mẹ. Do đó, WHO và các tổ chức khác như Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC), UNICEF và Trường Cao đẳng sản phụ khoa Hoàng gia Anh khuyến cáo các bà mẹ vẫn nên tiếp tục cho con bú nếu nghi nhiễm hoặc bị nhiễm Covid-19. WHO (2021) khuyến nghị sử dụng vaccine Covid-19 cho phụ nữ đang cho con bú như những người trưởng thành khác. Do đó, cá nhân khỏe mạnh hiện đang cho con bú hoặc vắt sữa đều có thể chích vaccine.

Nuôi con bằng sữa mẹ là rất quan trọng đối với sức khỏe của trẻ sơ sinh và các bà mẹ. Nghiên cứu về vaccine Covid-19 không bao gồm phụ nữ cho con bú hoặc xem xét ảnh hưởng của mRNA hoặc vaccine không sao chép trên chúng hoặc trên trẻ bú sữa mẹ. Tuy nhiên, việc thiếu dữ liệu không có nghĩa là vaccine không an toàn cho phụ nữ đang cho con bú hoặc con cái của họ. WHO (2021) khuyến cáo rằng những bà mẹ đã tiêm vaccine tiếp tục cho con bú sau khi tiêm ngừa. Đối với các quốc gia đối mặt với nguồn cung cấp vaccine không đủ, khung giá trị và lộ trình ưu tiên của WHO và được khuyến nghị để hướng dẫn mức độ ưu tiên của các nhóm đối tượng.

Khung giá trị này cung cấp hướng dẫn trên toàn cầu về việc phân bổ vaccine Covid-19 giữa các quốc gia và cung cấp hướng dẫn trên toàn quốc về ưu tiên các nhóm tiêm chủng trong khi nguồn cung cấp vaccine còn hạn chế. Khung này nhằm mục đích hữu ích cho các nhà hoạch định chính sách và chuyên gia cố vấn ở cấp độ toàn cầu, khu vực và quốc gia đưa ra các quyết định phân bổ và ưu tiên về các loại vaccine phòng ngừa Covid-19 (WHO, 2020).

Lộ trình được xây dựng dựa trên khung giá trị của nhóm chuyên gia tư vấn chiến lược về tiêm chủng của WHO (SAGE - Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) để phân bổ và ưu tiên tiêm chủng ngừa Covid-19, liệt kê hơn 20 phân nhóm dân số. Nếu việc sử dụng vaccine cần được ưu tiên vì nguồn cung hạn chế, việc tiêm chủng trong số các nhóm con này sẽ nâng cao một hoặc nhiều nguyên tắc và mục tiêu của khung này. Khung giá trị không xếp hạng các phân nhóm theo thứ tự bất kỳ. Các khuyến nghị cụ thể của nhóm sử dụng ưu tiên sẽ yêu cầu các nguyên tắc đạo đức được nêu chi tiết trong các giá trị khung được tích hợp với bằng chứng và thông tin về: (i) tình trạng của đại dịch trong việc thực hiện đề xuất khu vực (nghĩa là, môi trường dịch tễ học về mức độ lây truyền SARS-CoV-2 và mức độ nghiêm trọng của đại dịch Covid-19); (ii) số lượng và thời gian cung cấp và sự sẵn có của vaccine; (iii) đặc tính sản phẩm cụ thể của vaccine; và (iv) đánh giá lợi ích - nguy cơ cho các phân nhóm dân số khác nhau tại thời điểm vaccine đang được xem xét để triển khai. Các tiêu chí tiêu chuẩn khác được sử dụng để phát triển các khuyến nghị SAGE, ví dụ: tính khả thi, khả năng chấp nhận và sử

dụng tài nguyên cũng sẽ cần được xem xét. Tất cả các yếu tố này sẽ cung cấp hướng dẫn cho một chiến lược y tế công cộng thích hợp để triển khai vaccine đặc hiệu (WHO, 2021).

Phụ nữ cho con bú đang cân nhắc tiêm ngừa vaccine Covid-19 cần có quyền truy cập thông tin về tính an toàn và hiệu quả của vaccine bao gồm:

- Nuôi con bằng sữa mẹ là rất quan trọng đối với sức khỏe của trẻ sơ sinh và các bà mẹ; và
- Hiệu quả của vaccine ở phụ nữ đang cho con bú được mong đợi là tương tự như hiệu quả ở phụ nữ không cho con bú.

Mặc dù còn thiếu dữ liệu về những lợi ích tiềm năng và rủi ro của vaccine Covid-19 đối với trẻ em bú sữa mẹ, mà xét về mặt sinh học và lâm sàng không có khả năng gây ra rủi ro (WHO, 2021):

- Pfizer – BioNTech BNT162b2 và Moderna mRNA-1273 không phải là vaccine virus sống và mRNA không xâm nhập nhân của tế bào và bị phân hủy nhanh chóng;
- AstraZeneca (AZD1222) và Janssen Ad26.COV2.S không phải vaccine virus sống; và
- Sinopharm BIBP và Sinovac-CoronaVac sử dụng vaccine bất hoạt với chất bổ trợ thường quy được sử dụng trong nhiều loại vaccine khác với chất lượng đã được ghi nhận hồ sơ an toàn, bao gồm cho cả ở phụ nữ mang thai.

Tất cả những vaccine nêu trên đều có thể tiêm được cho phụ nữ đang cho con bú (WHO, 2021).

Hai nghiên cứu gần đây của Gray *et al.* (2021) và Collier *et al.* (2021) cho thấy đã tìm ra kháng thể có thể so sánh và phản ứng của tế bào T chống lại SARS-CoV-2 sau khi tiêm vaccine mRNA ngừa Covid-19. Điều quan trọng là phải tiếp tục cung cấp những thứ cần thiết tư vấn và hỗ trợ phụ nữ đang cho con bú để xây dựng niềm tin vào sự an toàn và đầy đủ của phụ nữ cho con bú và rủi ro của việc không cho con bú trong đại dịch Covid-19.

Hiệp hội Sản khoa (ACOG) và Hiệp Hội Y Học Bà Mẹ & Thai Nhi (SMFM) Hoa Kỳ đã khuyến cáo các bà mẹ mang thai nên tiêm vaccine Covid-19 (Marcia, 2021). Theo US-CDC thì phụ nữ có thai nếu bị nhiễm Covid-19 sẽ có nguy cơ sinh non (trước 37 tuần), hư thai và các biến chứng khác so với người bình thường. Sau khi 130.000 phụ nữ có thai đã tiêm chủng chống Covid-19 ở Mỹ mà không có vấn đề gì về an toàn, các chuyên gia độc lập của Ủy Ban Tiêm Chủng Hỗn Hợp (JCVI) đã khuyến cáo tiêm vaccine Pfizer hoặc Moderna cho phụ nữ có thai ở Anh Quốc. Hiện nay đã có 52.000 phụ nữ có thai ở Anh quốc đã tiêm chủng Covid-19 cũng không phát hiện vấn đề về an toàn (Department of Health and Social Care and Nadhim Zahawi MP, 2021).

Số liệu theo dõi của nữ hộ sinh ở Anh quốc và Đại Học Oxford cho thấy 98% phụ nữ có thai nhập viện vì Covid là chưa tiêm phòng Covid-19. SARS-CoV-2 có thể gây vô sinh sau khi bị nhiễm Covid-19 qua các nghiên cứu của Đại Học Miami Florida về sự xâm nhập và tác động của virus ở tinh hoàn (Daniel *et al.*, 2021).

Vaccine phòng Covid-19 có hiệu quả và an toàn cho phụ nữ mang thai và phụ nữ đang cho con bú. Phụ nữ mang thai và cho con bú có thể có các tác dụng phụ tương tự như những người khác sau khi tiêm chủng. Trong phần lớn các trường hợp, các tác dụng phụ là nhẹ. Những tác dụng phụ nhẹ này có thể là mệt mỏi, nhức đầu và sốt, và thường kéo dài một hoặc hai ngày. Phản ứng dị ứng có thể xảy ra trong một số trường hợp hiếm

hoi. Những người phụ nữ mang thai khi được tiêm chủng không tăng nguy cơ sảy thai, dị tật hoặc sinh non. Phụ nữ mang thai và cho con bú được tiêm vaccine ở Hoa Kỳ và hầu hết các quốc gia ở Châu Âu (Danish Health Authority, 2021).

2.3.2 Nghiên cứu ở Việt Nam

Dựa trên kết quả của cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) đã xác thực rằng các loại vaccine hiện hành được sử dụng: Moderna, Pfizer, AstraZeneca và Janssen,... sau khi một hội đồng độc lập đã đánh giá, xác minh dữ liệu cho thấy vaccine là an toàn và hiệu quả. Ủy ban Tư vấn về Thực hành Tiêm chủng thuộc Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC) đã xem xét dữ liệu và đề xuất những đối tượng nên được tiêm vaccine dựa trên kết quả của thử nghiệm lâm sàng. Như với tất cả các loại thuốc, tính an toàn của vaccine được giám sát liên tục.

Hiện nay, vẫn chưa có bằng chứng khoa học nào về việc vaccine ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở nam giới hay nữ giới. Vaccine ngừa Covid-19 không thể can thiệp đến hoạt động của cơ quan sinh sản. Theo khuyến cáo của WHO, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Thành phố Hồ Chí Minh (2021) cũng cho biết việc mang thai khiến cho bà mẹ có nguy cơ mắc Covid-19 nặng hơn, nhưng hiện tại có rất ít dữ liệu đánh giá tính an toàn của vaccine phòng Covid-19 trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ mang thai có thể được tiêm vaccine phòng Covid-19 nếu lợi ích của việc tiêm phòng lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn do vaccine. Phụ nữ mang thai có nguy cơ cao phơi nhiễm với virus SARS-CoV-2 (ví dụ: cán bộ y tế), hoặc tăng nguy cơ mắc bệnh nặng (đang mắc bệnh nền) nên tư vấn với bác sĩ để cân nhắc về việc tiêm vaccine phòng Covid-19. Bên cạnh đó, Bộ y tế cũng khuyến khích phụ nữ sau sinh và đang cho con bú có thể tiêm vaccine nếu có sẵn vaccine. Tiêm vaccine an toàn cho cả mẹ và bé. Vì vậy, không cần phải tạm ngừng cho con bú sau khi tiêm vaccine.

2.4 Độ an toàn của vaccine Covid-19 đối với phụ nữ có thai và đang cho con bú

Người mang thai là đối tượng ưu tiên tiêm chủng Covid-19 và nên được tiêm chủng thường xuyên. Những người mang thai có nguy cơ cao bị bệnh nặng do Covid-19 và con của họ có nguy cơ sinh non cao hơn. Tiêm phòng là cách tốt nhất để giảm những rủi ro này. Để đảm bảo được bảo vệ đầy đủ, những người mang thai nên hoàn thành các quy trình lịch trình của Comirnaty, đó là hai liều, cách nhau 3-6 tuần. Khoảng thời gian khuyến nghị giữa vaccine Covid-19 và bất kỳ vaccine khác được tiêm khi mang thai là bảy ngày. Trong các trường hợp đặc biệt, khoảng thời gian này có thể được rút ngắn (bao gồm cả việc tiêm ngừa trong ngày), chẳng hạn như sau một vết thương dễ bị uốn ván hoặc trong đợt bùng phát bệnh cúm hoặc Covid-19 (Shanes *et al.*, 2021).

Theo Quyết định số 3802/QĐ-BYT về việc ban hành hướng dẫn tạm thời khám sàng lọc trước tiêm chủng vaccine phòng Covid-19 của Bộ y tế ký ngày 10/08/2021 của Bộ trưởng Bộ y tế chỉ cho phép tiêm ngừa cho phụ nữ mang thai trên 13 tuần và đang cho con bú, nhưng chống chỉ định với vaccine Sputnik V.

3. Kết luận

Như vậy, việc cân nhắc giữa lợi ích / nguy cơ của phụ nữ mang thai và cho con bú đã được WHO và Bộ y tế khuyến cáo rất rõ. Ở Việt Nam, để phòng tránh nguy cơ tiềm tàng, Bộ y tế khuyến nghị chỉ nên tiêm cho đối tượng có tuổi thai từ 13 tuần trở lên. Việc có thai sẽ gia tăng nguy cơ nhiễm Covid-19 mang lại nhiều rủi ro cho thai nhi và

người mẹ, nên cần thiết tiêm ngừa vaccine ngay khi có cơ hội. Với phụ nữ đang cho con bú cũng chưa có công bố nào liên quan đến rủi ro khi tiêm vaccine phòng Covid-19. Nuôi con bằng sữa mẹ cũng an toàn cho các bà mẹ, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Tiêm chủng cho phụ nữ có thai và cho con bú có ảnh hưởng tích cực đến em bé, vì các kháng thể của người mẹ được truyền sang em bé qua máu và sữa mẹ. Do đó, bà mẹ dù có nghi nhiễm hay đã nhiễm Covid-19 đều nên tiếp tục cho con bú. Cần thận trọng cân nhắc tiêm vaccine ngay khi có thể, và cũng không cần ngưng việc cho bé bú.

Tài liệu tham khảo

- Ahmad Abu Turab Naqvi, Kisa Fatima, Taj Mohammad, Urooj Fatima, Indrakant K. Singh, Archana Singh, Shaikh Muhammad Atif, Gururao Hariprasad, Gulam Mustafa Hasan và Md. Imtaiyaz Hasan. (2020). Insights into Sars-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1866(10): 165878. PMCID: 32544429 PMC7293463 doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878
- Allotey J, Stallings E, Bonet M. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 370:m3320
- Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 26:450–452.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 370:m3320
- Branch DW. (1992). Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 28(3-4):120-2. 4.
- Centers for Disease control and Prevention. (2021). SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. CDC. (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>, truy cập ngày 18/9/2021).
- Collier, Ai-ris Y., Katherine McMahan, Jingyou Yu, Lisa H. Tostanoski, Ricardo Aguayo, Jessica Ansel, Abishek Chandrashekar. (2021). Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *Jama*.
- Daniel C. Gonzalez, BS; Daniel E. Nassau, MD; Kajal Khodamoradi. (2021). Sperm Parameters Before and After Covid-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326(3):273-274. doi:10.1001/jama.2021.9976.
- Department of Health and Social Care and Nadhim Zahawi MP. (2021). New study into COVID-19 vaccine dose interval for pregnant women. (https://www.gov.uk/government/news/new-study-into-covid-19-vaccine-dose-interval-for-pregnant-women?fbclid=IwAR09kjB1Vd6GW_kFVPApEgBHZ4W0L6bPzptInvX2y45Gby_063tlcZ_Gn740, truy cập 18/9/2021).
- Fred Hutch News Service Staff. (2021). Understanding the origins of SARS-CoV-2. Fred Hutch. (<https://www.fredhutch.org/en/news/center-news/2021/06/understanding-origins-sarscov2.html>, truy cập 18/9/2021).
- Dai, L.; Gao, G.F. (2021). Viral targets for vaccines against Covid-19. *Nat. Rev. Immunol*, 21, 73–82.
- DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA. (2020). Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol* VS0002-9378:31312–0.

- Ghaffari, A.; Meurant, R.; Ardakani, A. (2020). Covid-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform? *Diagnostics*, 10, 453.
- Graham R.L., Sparks J.S., Eckerle L.D., Sims A.C., Denison M.R. (2008). SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis. *Virus Res* 133:88–100.
- Gray, K. J., Bordt, E. A., Atyeo, C., Deriso, E., Akinwunmi, B., Young, N., ... & Edlow A. G. (2021). Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Muller M.A., Drosten C., Pohlmann S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*.
- Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA. (2021). Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with Covid-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* :e2208.
- Jamieson D, Theiler R, Rasmussen S. (2006). Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 12(11):1638- 43. 5.**
- John Allotey , Elena Stallings , Mercedes Bonet , Magnus Yap, Shaunak Chatterjee , Tania Kew , Luke Debenham, Anna Clavé Llavall, Anushka Dixit, Dengyi Zhou, Rishab Balaji, Siang Ing Lee, Xiu Qiu, Mingyang Yuan , Dyuti Coomar, Jameela Sheikh, Heidi Lawson, Kehkashan Ansari, Madelon van Wely, Elizabeth van Leeuwen, Elena Kostova, Heinke Kunst, Asma Khalil, Simon Tiberi, Vanessa Brizuela, Nathalie Broutet, Edna Kara, Caron Rahn Kim, Anna Thorson, Olufemi T Oladapo, Lynne Mofenson, Javier Zamora, Shakila Thangaratinam. (2020). *Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis*. PMID: 32873575 PMCID: [PMC7459193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873575/) DOI: [10.1136 / bmj.m3320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873575/). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873575/>
- Johns Hopkins. (2020). SARS-CoV-2 Genetics. *Johns Hopkins Center for Health Security*, [centerforhealthsecurity.org](https://www.jhu.edu/centers/health-security/)
- Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A. (2017). Antibodydependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science* 358 (6365):929–32.
- Katzelnick LC, Montoya M, Gresh L, Balmaseda A, Harris E. (2016). Neutralizing antibody titers against dengue virus correlate with protection from symptomatic infection in a longitudinal cohort. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(3):728–33
- Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE. (2014). Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(40):14506-11**
- Liu X., Liu C., Liu G., Luo W., Xia, N. (2020). Covid-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics* 10, 7821–7835.
- Magnus MC, Oakley L, Gjessing HK. (2021). Pregnancy and risk of Covid-19. *MedRxiv*. doi:10.1101/2021.03.22.21254090
- Marcia Frellick. (2021). ACOG, SMFM Urge All Pregnant Women to Get COVID-19 Vaccine. *Medscape Medical News*.**
- Moghadas S.M., Vilches T.N., Zhang K., Nourbakhsh S., Sah P., Fitzpatrick M.C., Galvani A.P. (2021). Evaluation of COVID-19 vaccination strategies with a delayed second dose. *MedRxiv*.
- Morse J.S., Lalonde T., Xu S., Liu W.R. (2020). Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem* 21:730–738.

- Nguyễn Hữu Đức. (2021). SARS-CoV-2 đột biến tạo biến thể ra sao?. *Sức khỏe và đời sống*. (<https://suckhoedoisong.vn/sars-cov-2-dot-bien-tao-bien-the-ra-sao-169194353.htm>, truy cập ngày 22/9/2021).
- Phan Quốc Hoàn. (2020). Cấu trúc bộ gen của vi rút SAR CoV-2. *Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*. (<https://www.benhvien108.vn/cau-truc-bo-gen-cua-vi-rut-sar-cov-2.htm>, truy cập ngày 20/9/2021).
- Riggioni C., Comberiati P., Giovannini M., Agache I., Akdis M., Alves-Correia M., Antó J.M., Arcolaci A., Azkur A.K., Azkur D. (2020). A compendium answering 150 questions on Covid-19 and SARS-CoV-2. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol* 75.
- Robinson DP, Klein SL. (2012). Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 62(3):263-71. 6.**
- Sapkal G.N., Deshpande G.R., Tilekar B.N., Yadav P.D., Gurav Y., Gaikwad S., Kaushal H., Deshpande K.S., Kaduskar O., Sarkale P. (2020). Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Indian J. Med Res* 152, 82–87.
- Sexton N.R., Smith E.C., Blanc H., Vignuzzi M., Peersen O.B., Denison M.R. (2016). Homology-based identification of a mutation in the coronavirus RNA-dependent RNA polymerase that confers resistance to multiple mutagens. *J. Virol* 90:7415–7428.
- Shamsi A., Mohammad T., Anwar S., AlAjmi M.F., Hussain A., Rehman M.T., Islam A., Hassan M.I. (2020). Glecaprevir and Maraviroc are high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: possible implication in COVID-19 therapy. *Biosci Rep* 40 .
- Shanes ED, Otero S, Mithal LB, Mupanomunda CA, Miller ES, Goldstein JA. (2021). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccination in Pregnancy: Measures of Immunity and Placental Histopathology. *Obstet Gynecol.* 9900;Latest Articles. (https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/9900/Severe_Acute_Respiratory_Syndrom_e_Coronavirus_2.206.aspx, truy cập 20/9/2021).
- Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach A., Li F. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 581:221–224.
- Suzuki T., Otake Y., Uchimoto S., Hasebe A., Goto Y. (2020). Genomic characterization and phylogenetic classification of bovine coronaviruses through whole genome sequence analysis. *Viruses* 12:183.
- Ton A.T., Gentile F., Hsing M., Ban F., Cherkasov A. (2020). Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds. *Mol Inform* 39:2000028.
- Tong T.R. (2009). Drug targets in severe acute respiratory syndrome (SARS) virus and other coronavirus infections. *Infectious Disorders–Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)* 9:223–245.
- WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of Covid-19 vaccines in the context of limited supply. (2021). Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>, accessed 19 Sep 2021)
- WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. (2020). Geneva: World Health Organization; (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>, accessed 19 Sep 2021)
- Wibawa T. (2020). Covid-19 vaccine research and development: Ethical issues. *Trop. Med. Int. Health*.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367:1260–1263.

- Zainalabideen A. Abdulla, Sharaf M. Al-Bashir, Noor S. Al-Salih, Ala A. Aldamen and Mohammad Z. Abdulazeez. (2021).** A Summary of the SARS-CoV-2 Vaccines and Technologies Available or under Development. *Pathogens* 10(7), 788. (<https://doi.org/10.3390/pathogens10070788>, truy cập 21/9/2021).
- Zambrano L, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT. (2020).** Update: Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*;69(44):1641-7.
- Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science*.
- Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*1–5.

Vaccine phòng Covid-19 đối với phụ nữ mang thai

Nguyễn Thị Châu Anh, Phan Từ Khánh Phương, Nguyễn Văn Hòa

Đại học Y - Dược Huế.

*Tác giả liên hệ:

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	COVID-19 là bệnh truyền nhiễm lây chủ yếu qua đường hô hấp do virus SARS-CoV-2 gây nên đang là vấn đề y tế nghiêm trọng trên toàn thế giới. Phụ nữ mang thai là nhóm đối tượng dễ diễn tiến bệnh nặng và có nguy cơ cao gặp những biến chứng thai kỳ liên quan đến COVID-19 như sinh non, sảy thai, nhập viện tại khoa chăm sóc đặc biệt (ICU và thậm chí tử vong. Tiêm vaccine cho nhóm phụ nữ mang thai nhằm có được miễn dịch đối với nhiễm virus SARS-CoV-2 đang được áp dụng tại nhiều nơi trên thế giới trong đó có Việt Nam. Tuy nhiên, vẫn còn ít thông tin sẵn có về độ an toàn của vaccine khiến nhiều phụ nữ mang thai do dự khi quyết định tiêm chủng hay không. Mục đích của bài báo này là cung cấp một cái nhìn tổng quan về các vaccine phòng bệnh COVID-19 đang áp dụng tại Việt Nam đối với phụ nữ mang thai và cung cấp thông tin về hiệu quả và độ an toàn các vaccine này.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa:	
COVID-19, vaccine, phụ nữ mang thai	
Keywords:	
COVID-19, vaccine, pregnant	
	ABSTRACT
	COVID-19 is an infectious disease primarily transmitted through the respiratory tract caused by the SARS-CoV-2 virus, which is a serious health problem worldwide. Pregnant women are at <i>greater risk of severe disease and pregnancy complications</i> such as premature birth, miscarriage, hospitalization in the intensive care unit (ICU), ... and even death. Vaccination for pregnant women to gain immunity against SARS-CoV-2 virus infections, which is being applied in many countries , including Vietnam. However, there was still little information available about the safety of vaccines. Therefore, many pregnant women got hard decide to get vaccinated. This article aimed to provide an overview of the current COVID-19 vaccines in Vietnam for pregnant women and to provide information on the efficacy and safety of these vaccines.

1. Giới thiệu

COVID-19 là bệnh truyền nhiễm lây chủ yếu qua đường hô hấp do virus SARS-CoV-2 gây nên đang là vấn đề y tế nghiêm trọng trên toàn thế giới. Đến cuối tháng 9 năm 2021, đã có 221 quốc gia và vùng lãnh thổ bị ảnh hưởng báo cáo khoảng hơn 233 triệu trường hợp mắc bệnh COVID-19 trên toàn thế giới và có tới số hơn 4,78 triệu ca tử vong

do liên quan đến COVID-19 [2]. Trong đó, đối tượng có nguy cơ tử vong cao hơn xảy ra ở người lớn tuổi và những người mắc bệnh lý mạn tính như ung thư phổi, hen suyễn, đái tháo đường, bệnh tim và bệnh nhân bị suy giảm hệ miễn dịch [7]. Đặc biệt, phụ nữ mang thai là nhóm đối tượng dễ diễn tiến bệnh nặng và có nguy cơ cao gặp những biến chứng thai kỳ liên quan đến COVID-19 như sinh non, sảy thai, nhập viện tại khoa chăm sóc đặc biệt (ICU), thở máy... và thậm chí tử vong [3]. Tại nước ta, “Thông điệp 5K” (Khẩu trang – Khử khuẩn – Khoảng cách – Không tập trung – Khai báo y tế) của Bộ y tế khuyến cáo hiện là những biện pháp phòng ngừa hiệu quả, tuy nhiên những biện pháp này không khả thi về lâu dài. Do đó, tiêm vaccine nhằm có được miễn dịch đối với nhiễm virus SARS-CoV-2 đang trở thành phương pháp hiệu quả nhất, giống như đối với các bệnh dịch do virus khác trong quá khứ [4], [8]. Theo đó, CDC cũng đã đưa ra khuyến cáo các nước tiêm chủng vaccine phòng COVID-19 cho phụ nữ mang thai [1]. Tại Việt Nam, từ ngày 10/9/2021, Bộ y tế đã bắt đầu áp dụng tiêm chủng vaccine phòng bệnh COVID-19 trên đối tượng phụ nữ mang thai từ tuần thứ 13 (theo Quyết định số 4355/QĐ-BYT). Tuy nhiên, việc ít thông tin sẵn có về độ an toàn của vaccine đã làm cho nhiều phụ nữ mang thai do dự khi quyết định tiêm chủng hay không. Vì những lý do nêu trên, mục đích của bài báo này là cung cấp một cái nhìn tổng quan về các vaccine phòng bệnh COVID-19 đang áp dụng tại Việt Nam đối với phụ nữ mang thai và cung cấp thông tin về hiệu quả và độ an toàn các vaccine này.

1.1. Các loại vaccine phòng bệnh COVID-19 đang áp dụng cho phụ nữ mang thai tại Việt Nam

1.1.1. Vaccine mRNA

mRNA viết tắt của messenger RNA, còn được gọi là RNA thông tin, là vật chất di truyền giúp cơ thể tạo ra protein. Hai loại vaccine mRNA đang được sử dụng hiện nay là vaccine Moderna và Pfizer/BioNTech.

Vaccine mRNA được bao bọc trong một lớp vỏ (hạt nano lipid) để dễ dàng đưa vào tế bào của cơ thể người được tiêm chủng và giữ chúng không bị phá vỡ. Khi đã vào trong tế bào, mRNA tổng hợp của vaccine hoạt động như một mRNA tự nhiên, khởi động tổng hợp protein mới (bình thường protein này do virus tổng hợp). Đến lượt protein mới này kích hoạt đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại protein của virus. Từ đó, vaccine này giúp cơ thể người được tiêm chủng tạo ra bản sao của protein S và kích hoạt hệ thống miễn dịch để tạo ra kháng thể chống lại virus Corona.

Ưu điểm:

Vaccine mRNA không chứa virus Corona nên không thể gây bệnh, về lý thuyết thì vaccine này an toàn đối với phụ nữ mang thai.

1.1.2. Vaccine vector virus

Loại vaccine vector virus đang được sử dụng hiện nay là vaccine AstraZeneca. vaccine này sử dụng một loại virus khác đã được biến đổi (vector) để vận chuyển vật chất di truyền cho kháng nguyên. Trong vaccine phòng bệnh COVID-19 này, vector được sử dụng là virus Adeno mất khả năng sao chép của tinh tinh và có chứa vật chất di truyền là protein gai bề mặt của virus gây bệnh COVID-19 được gọi tên là Spike hoặc S protein. Khi vaccine tiêm vào trong cơ thể, nó sẽ kích thích cơ thể tạo ra một lượng lớn bản sao protein S của virus Corona và kích hoạt phản ứng miễn dịch chống lại virus. Dù càng ngày

càng có nhiều bằng chứng về sự an toàn của vaccine mRNA đối với phụ nữ mang thai, thông tin về tính an toàn của vaccine vector virus này vẫn còn rất hạn chế.

1.1.3. Vaccine virus bất hoạt

Với vaccine virus bất hoạt của Sinopharm, tạm thời, WHO khuyến cáo sử dụng vaccine Sinovac-CoronaVac cho phụ nữ mang thai khi lợi ích của việc tiêm phòng cho phụ nữ mang thai lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có nhiều bằng chứng về tính an toàn của loại vaccine này ở đối tượng phụ nữ mang thai [15].

1.2. Các bằng chứng an toàn của vaccine COVID-19 trên đối tượng phụ nữ mang thai:

Đến nay vẫn chưa phát hiện bất kỳ mối lo ngại nào về tính an toàn ở động vật mang thai hay con của chúng trong nghiên cứu tiêm vaccine COVID-19 loại Moderna hay Pfizer/BioNTech cho động vật trước hoặc trong thời gian thai kỳ. [1]

Theo CDC, tiêm chủng cho phụ nữ đang mang thai sẽ giúp tạo ra các kháng thể có thể bảo vệ trẻ sơ sinh: Khi phụ nữ đang mang thai được tiêm vaccine COVID-19 mRNA, cơ thể của họ sẽ tạo ra các kháng thể chống lại COVID-19, tương tự như người không mang thai. Sau khi người mang thai được tiêm vaccine mRNA thì các kháng thể tạo ra được tìm thấy trong máu ở dây rốn. Điều này có nghĩa là tiêm chủng COVID-19 trong suốt thai kỳ có thể giúp trẻ sơ sinh chống lại COVID-19. [1]

1.2.1. Ảnh hưởng của vaccine mRNA đối với thai kỳ

Vaccine này cho thấy là khả năng dung nạp tốt đối với phụ nữ mang thai [9]. Nghiên cứu của Gray và cộng sự còn cho thấy những vaccine mRNA có khả năng tạo ra miễn dịch dịch thể mạnh mẽ ở phụ nữ có thai tương tự như ở phụ nữ không mang thai. Hơn nữa, các globulin miễn dịch được tạo ra còn có thể truyền qua nhau thai giúp bảo vệ cho trẻ sơ sinh [16], [6].

Hiện có một số nghiên cứu đã thực hiện để đánh giá mức độ an toàn của loại vaccine này trên đối tượng phụ nữ mang thai. Một nghiên cứu lớn tại Mỹ với 35691 phụ nữ mang thai tham gia đã chỉ ra rằng các biểu hiện bất lợi trong thai kỳ ở những phụ nữ mang thai đã được tiêm vaccine phòng bệnh COVID-19 hoàn toàn tương tự như tỷ lệ được báo cáo trong các nghiên cứu liên quan đến phụ nữ mang thai được tiến hành trước đại dịch COVID-19; Kết cục bất lợi ở trẻ sơ sinh bao gồm sinh non (9,4%) và kích thước nhỏ so với tuổi thai (3,2%); không có trường hợp tử vong sơ sinh nào được báo cáo; Tỷ lệ này cũng tương tự nhóm đối chứng dù không thể so sánh trực tiếp. [16]

Các báo cáo cho thấy phản ứng sau tiêm các vaccine mRNA này trên phụ nữ mang thai và không mang thai có biểu hiện tương tự và thường nhẹ, trừ triệu chứng buồn nôn và nôn hay gặp hơn ở phụ nữ mang thai. Những biểu hiện thường gặp sau tiêm như: đau tại chỗ tiêm, mệt mỏi, đau đầu và đau cơ; các dấu hiệu này thường xảy ra sau tiêm mũi 2 [9]. Triệu chứng sốt từ 38°C trở lên chỉ gặp ít hơn 1 % các trường hợp tiêm chủng (xuất hiện vào ngày thứ nhất sau tiêm mũi 1), trong khi đó, lại chiếm khoảng 8% sau tiêm mũi 2. Không thấy có báo cáo nào về các phản ứng phụ nghiêm trọng từ vaccine mRNA gây ra sau tiêm chủng [5] [9].

Quá trình thử nghiệm tiêm chủng vaccine Pfizer/BioNTech và Moderna đã báo cáo dữ liệu về tai biến thai kì, sảy thai trên đối tượng phụ nữ mang thai trong quá trình tham gia thử nghiệm. Kết quả cho thấy sảy thai chỉ xảy ra ở nhóm giả dược, trong khi đó

nhóm tiêm chủng vaccine thì không. Điều này cũng giúp củng cố thêm tính an toàn của các vaccine mRNA này (Bảng 1) [5].

Bên cạnh những ưu điểm của vaccine mRNA phòng COVID-19 trong việc tạo nên khả năng miễn dịch cho nhóm phụ nữ mang thai, việc ít thông tin sẵn có về độ an toàn của vaccine đã làm cho nhiều phụ nữ mang thai do dự khi quyết định tiêm chủng hay không. Ngoài ra, xuất hiện một số thông tin tiêu cực liên quan tác dụng phụ của vaccine này trong việc ảnh hưởng đến khả năng sinh sản do kháng thể tạo ra sau tiêm chủng phản ứng chéo protein syncytin 1 của nhau thai người và làm thương tổn nhau thai [11]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Lu- Culligan đã chỉ ra điều này khó xảy ra khi chỉ ra rằng: không có sự tương đồng đáng kể giữa trình tự acid amin của protein kháng thể tạo ra sau tiêm chủng vaccine COVID-19 với protein syncytin 1 của nhau thai người; và khi phân tích huyết thanh của những phụ nữ mắc COVID-19 cũng không phát hiện bất kỳ phản ứng nào giữa kháng thể của bệnh nhân và protein syncytin-1. Hơn nữa, cho đến nay không có bằng chứng hay báo cáo nào về tình trạng vô sinh ở những phụ nữ đã khỏi bệnh COVID-19, mặc dù hàng triệu người đã bị nhiễm bệnh [10].

Orvieto và cộng sự đã nghiên cứu trên 36 cặp đôi tiến hành điều trị vô sinh bằng IVF (Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm) từ 7-85 ngày sau đã tiêm chủng vaccine mRNA đầy đủ. Báo cáo cho thấy không có sự khác biệt giữa chu kỳ về kích thích buồng trứng và các biến số phôi tốt trước và sau khi chủng vaccine mRNA COVID-19. Việc tiêm ngừa vaccine mRNA SARS-CoV-2 cũng không ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng của bệnh nhân trong chu kỳ IVF ngay sau đó [12].

1.2.2. Ảnh hưởng của vaccine vector virus đối với thai kỳ

Tương tự vaccine mRNA (Pfizer/BioNTech và Moderna), quá trình thử nghiệm tiêm chủng vaccine AstraZeneca đã báo cáo dữ liệu về tai biến thai kỳ, sảy thai trên đối tượng phụ nữ mang thai trong quá trình tham gia thử nghiệm. Kết quả cho thấy sảy thai xảy ra ở nhóm giả được chiếm tỷ lệ 33% (3/9 trường hợp) cao hơn tỷ lệ sảy thai ở nhóm tiêm chủng vaccine với 17% (2/17 trường hợp). Như vậy tiêm chủng vaccine không ảnh hưởng đến thai kỳ (Bảng 1) [5].

Bảng 1:

Tai biến thai kỳ được báo cáo trong thử nghiệm vaccine COVID-19 [5]

Loại vaccine	Nhóm giả được			Nhóm tiêm vaccine		
	Người tham gia	Phụ nữ mang thai	Sảy thai	Người tham gia	Phụ nữ mang thai	Sảy thai
Pfizer/BioNTech	18846	12	1 (8%)	18860	11	0 (0%)
Moderna	15170	7	1 (14%)	15181	6	0 (0%)
Janssen	21888	4	1 (25%)	21895	4	1(25%)+1(25%)*
AstraZeneca	5829	9	3 (33%)	5807	12	2 (17%)

*thai ngoài tử cung

Các tác dụng phụ thường gặp xảy ra trong 1 hoặc 2 ngày sau tiêm vaccine vector virus này bao gồm đau chỗ tiêm (48,6%), nhức đầu (38,9%), mệt mỏi (38,2%) và đau cơ (33,2%). Mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng này được ghi nhận là ít hơn đáng kể so với vaccine mRNA. Mặc khác, vaccine vector virus có thể gây ra bệnh viêm tủy răng

và hội chứng Guillain-Barre. Hơn nữa, có báo cáo về tai biến gây huyết khối sau tiêm chủng vaccine vector virus này, dù hiếm gặp, có thể gây tử vong kèm theo là hội chứng giảm tiểu cầu (TTS) [16]. Điều này đã làm cho nhiều quốc gia trên thế giới lo ngại, tạm dừng tiêm chủng vaccine này trong một thời gian. Tuy nhiên, thực tế cho thấy điều kiện của một số quốc gia khan hiếm về nguồn vaccine mRNA như điều kiện vận chuyển, bảo quản vaccine phải luôn đảm bảo nhiệt độ dưới 0°C nghiêm ngặt [13]. Đến nay, một số nghiên cứu vẫn chưa khẳng định biểu hiện huyết khối là do tiêm chủng nhóm vaccine này khi mà vẫn chưa loại trừ được các yếu tố nguy cơ hình thành huyết khối khác từ người được tiêm chủng [14]. Do đó, vaccine vector virus là vaccine vẫn được xem xét tiêm chủng, đặc biệt là cho nhóm nguy cơ cao như phụ nữ mang thai [13]

3. Kết luận

Tóm lại, vẫn còn ít thông tin về tính an toàn của vaccine làm cho việc tiêm chủng trở nên khó khăn, đặc biệt là đối với các vaccine mới được phát triển. Tuy nhiên, với những lợi ích của vaccine COVID-19 đem lại, vaccine vẫn nên được khuyến cáo cho nhóm nguy cơ cao, đặc biệt phụ nữ mang thai.

Tài liệu tham khảo

1. CDC (2021). COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. <www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.
2. Dash-Board, C. (2019). Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>.
3. Delahoy, M. J., Whitaker, M., O'Halloran, A., & Anderson, E. J. (2020). Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19. *Morb Mortal Wkly Rep*, 69(38), 1347.
4. Durrheim, D. N., Crowcroft, N.S., & Strebel, P. M. (2014). Measles - The epidemiology of elimination. *Vaccine*, 32(51), 6880–6883.
5. Garg, I., Shekhar, R., Sheikh, A. B., Pal, S. (2021). COVID-19 Vaccine in Pregnant and Lactating Women: A Review of Existing Evidence and Practice Guidelines. *Infect Dis Rep*, 13(3), 685–699.
6. Gray, K. J., Bordt, E. A., Atyeo, C., & Jame, K. (2021). Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*.
7. Hashim, M. J., Alsuwaidi, A. R., and Khan, G. (2020). Population Risk Factors for COVID-19 Mortality in 93 Countries. *J Epidemiol Glob Health*, 10(3), 204–208.
8. Hinman, A. R. (2017). The eradication of Polio: Have we succeeded?. *Vaccine*, 35(42), 5519–5521.
9. Kachikis, A., Englund, J. A., Singleton, M., & Eckerk, L. O. (2021). Short-term Reactions among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA Netw Open*, 4(8), 1–5.
10. Lu-Culligan, A. & Iwasaki, A. (2021). The false rumours about vaccines that are scaring women. *New York Times*, 26.
11. Male, V. (2021). Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy?. *Nat Rev Immunol*, 21(4), 200–201.
12. Orvieto, R., Noach-Hirsh, M., Segev-Zahav, A., & Aizer, A. (2021). Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol*, 19(1), 1–4.
13. Sarwal, Y., Sarwal, T., & Sarwal, R. (2021). Prioritizing pregnant women for COVID-19 vaccination. *Int J Gynecol Obstet*, 155(1), 57–63.
14. Tobaiqy, M., Elkout, H., and MacLure, K. (2021). Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of

COVID-19 AstraZeneca Vaccine Reported to EudraVigilance Database. Vaccines, 9.

15. WHO (2021). The Sinovac-CoronaVac COVID-19 vaccine: What you need to know. [386](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know#:~:text=In%20the%20interim%20WHO,outweigh%20the%20potential%20risks>.<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know#:~:text=In the interim%2C WHO,outweigh the potential risks>.16. Pfizer COVID-19 vaccine recommended for pregnant women in Australia and New Zealand. (2021). PharmacoEconomics Outcomes News, 881(1), 36–36.</div><div data-bbox=)

Virus SARS-COV-2 vấn đề nguy cấp cho toàn cầu

The SARS-COV-2 virus is a global problem

Trương Hoàng Tuấn*, Trần Trung Kiên², Phạm Đức Công¹

¹Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: phamducong43@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Nghiên cứu về đặc điểm hình thái, cấu trúc sinh học, các chủng loại, khả năng lây nhiễm, sinh bệnh học và độc lực của virus SARS-COV-2.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
<i>Từ khóa:</i>	ABSTRACT
Virus SARS-COV-2, COVID-19, ảnh hưởng đại dịch, biến thể covid.	Research on morphological characteristics, biological, structure, types, infectivity, pathogenesis and virulence of SARS-COV-2 virus.
<i>Keywords:</i>	
SARS-COV-2 virus, COVID-19, pandemic effect, covid variant.	

1. Giới thiệu

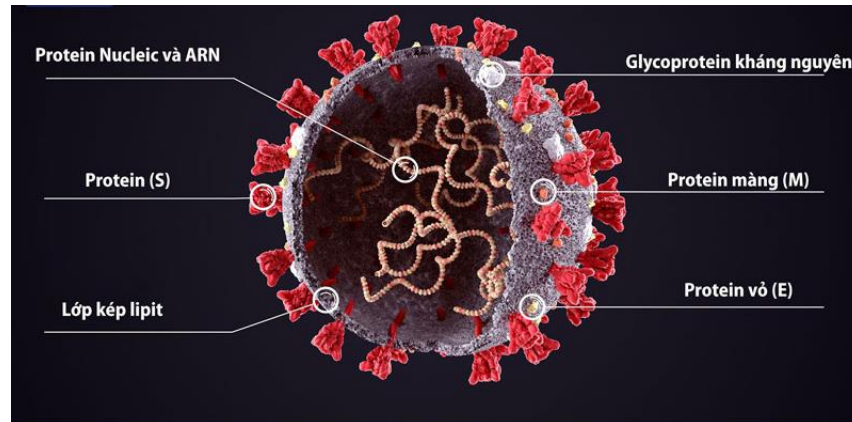
Vào tháng 12 năm 2019, một số bệnh nhân tại tỉnh Vũ Hán, Trung Quốc đã bị viêm phổi và suy hô hấp. Đầu tháng 1 năm 2020, một loại virus mới đã được phát hiện từ các mẫu dịch phết quản, virus corona nhóm beta. Từ đó đến ngày 07/06/2020, chủng virus này – sau đó được đặt tên là SARS-CoV-2, đã lây lan khắp toàn cầu. Hàng triệu người đã được chẩn đoán nhiễm virus và hàng trăm ngàn người đã chết vì COVID-19, căn bệnh gây ra bởi SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 này có khả năng gây ra một trận đại dịch kéo dài cùng tỉ lệ tử vong cao. SARS-CoV-2, hội chứng hô hấp cấp tính nặng do Virus Corona 2 gây nên, là một “kẻ giết người khó đoán” với khả năng lây truyền cao đã làm cho một nửa nhân loại. Căn bệnh nhanh chóng trở thành đại dịch, ở hầu hết các trường hợp, các triệu chứng không hoặc ít xuất hiện hoặc tự giới hạn bởi chính người bệnh.

2. Cơ sở lý thuyết

2.1. Cấu trúc virus SARS-CoV-2

Các virus corona có dạng khối cầu nhỏ khoảng 70 đến 80 nanomet (một phần triệu milimet) trên kính hiển vi điện tử mặt cắt mỏng. Giống các loài khác, mục đích tồn tại của chúng là để sinh sôi nảy nở. Đôi khi, để thực hiện mục đích này, chúng gây tổn

hại tới các loài khác. Cho đến nay, SARS-CoV-2 dường như đã đạt được mục đích này. Đến ngày 07/06/2020, chỉ một số ít quốc gia tuyên bố đã tránh được đại dịch.



Hình 1. Cấu trúc virus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 tồn tại được ở cả vùng khí hậu lạnh lẫn vùng khí hậu ẩm áp và điều quan trọng nhất cũng là đều khác với hai loại virus corona chết người khác (SARS-CoV và MERS-CoV), SARS-CoV-2 có thể truyền bệnh trước khi khởi phát triệu chứng ở người đầu tiên. Không còn nghi ngờ gì nữa, SARS-CoV-2 đang trong giai đoạn thuận lợi nhất cho đến khi khoa học phát triển được một loại vắc-xin an toàn và hiệu quả.

2.2. Họ hàng virus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 là một loại virus corona có họ hàng giống

- SARS-CoV (gây ra dịch năm 2002/2003),
- MERS-CoV (gây ra Hội Chứng Hô Hấp Trung Đông),
- Và một nhóm được gọi là CAR virus corona (gây Bệnh viêm phổi mắc phải ở cộng đồng do CoVs: 229E, OC43, NL63, HKU1) gây ra 15 đến 30% cảm lạnh thông thường.

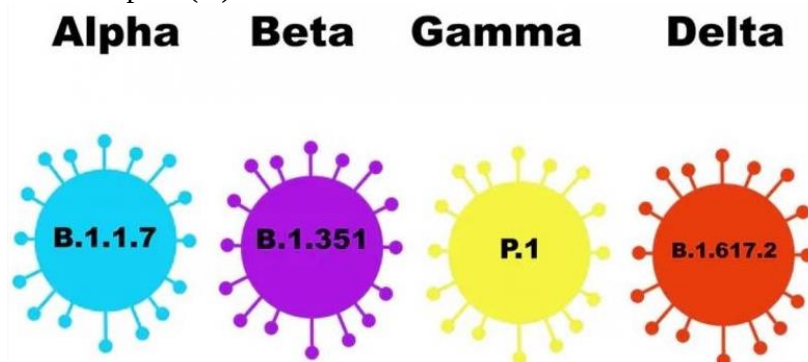
Các virus nhóm CAR có khả năng lây truyền cao và gây ra khoảng 15 đến 30% các ca cảm lạnh thông thường, điển hình là trong những tháng mùa đông. Ngược lại, SARS-CoV và MERS-CoV có tỷ lệ tử vong lần lượt là 10% và 34%, nhưng chúng chưa bao giờ trở thành đại dịch. Từ quan điểm virus học, SARS-CoV-2 là một “siêu sao” trong họ virus corona: nó là sự kết hợp giữa khả năng lây lan cao và tỷ lệ mắc bệnh cũng như tử vong cao.

SARS-CoV-2 là một loại virus giống như các loại virus thông thường gây ra bệnh ở người như viêm gan C, viêm gan B, Ebola, cúm và virus gây suy giảm miễn dịch ở người. Ngoại trừ bệnh cúm, những virus này khó lây nhiễm ở người hơn SARS-CoV-2.

2.3. Sinh thái học của SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 tồn tại với nồng độ cao ở đường hô hấp trên và dưới. Virus này cũng đã được tìm thấy ở thận, gan, tim, não và máu mặc dù có nồng độ thấp. Virus có vỏ bọc (enveloped virus) này gồm một sợi RNA dương bản (+). Hầu hết các virus hoàn chỉnh có hình cầu với các protein gai (spike glycoprotein, còn gọi là S protein) gắn trên

vỏ ngoài. Ngoài ra, virus còn có các protein cấu trúc khác bao gồm protein Envelope (E), Matrix (M) và Nucleocapsid (N).



Hình 2. Các biến chủng virus corona mới nhất hiện nay

Nguồn: <https://drbinh.com/bien-chung-virus-corona-co-bao-nhieu-bien-the-covid-19-hien-nay>

Họ Coronaviridae gồm 4 chi (genera), alpha-, beta-, delta- và gammacoronavirus, cũng như một vài phân chi (subgenera) và loài (species). Những phân tích về phát sinh chủng loại học (phylogenetic analysis) trên bộ gen của virus Corona cho thấy SARS-CoV-2 là thành viên mới của chi betacoronavirus. Chi này cũng bao gồm virus Corona gây nên Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus – SARS-CoV), virus gây Hội chứng hô hấp cấp Trung Đông (Middle East Respiratory Syndrome-related coronavirus – MERS-CoV), Hội chứng hô hấp cấp tính nặng từ dơi (bat SARS-related coronaviruses – SARSr-CoV), cũng như những loài virus khác đã được tìm thấy ở người và ở nhiều loài động vật đa dạng. Việc lây truyền virus Corona trong cùng loài động vật và giữa các loài khác nhau cùng với sự tái tổ hợp di truyền góp phần vào sự xuất hiện của các chủng virus Corona mới.

SARS-CoV-2 có liên quan về mặt phân loại với phân chi Sarbecovirus cùng với SARS-CoV và virus Corona tương tự SARS có nguồn gốc từ dơi (bat SARS-like-CoV). Kết quả giải trình tự bộ gen cho thấy rằng SARS-CoV-2 có chuỗi gen gần giống với betacoronavirus được phát hiện ở dơi, nhưng khác biệt với SARS-CoV. Các phần sau bao gồm các tài liệu chính về các chủ đề quan trọng.

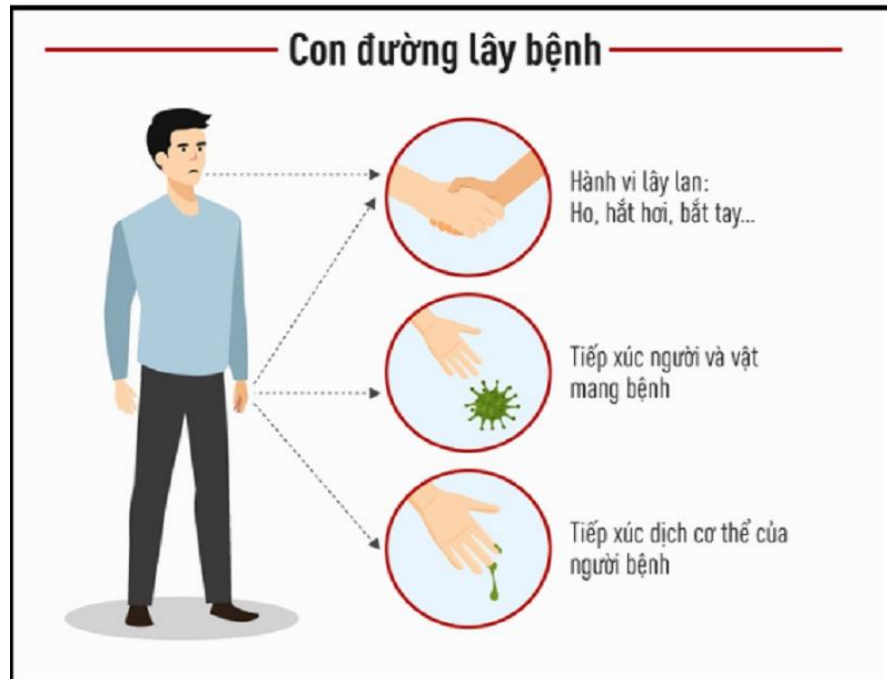
2.4. Khả năng tồn tại và độ lây truyền của virus

SARS-CoV-2 rất ổn định ở 4°C (lượng virus hầu như không giảm sau 14 ngày) nhưng nhạy cảm với nhiệt (70°C: bất hoạt sau 5 phút, 56°C: 30 phút, 37°C: 2 ngày). Nó cũng phụ thuộc vào bề mặt: không có virus còn khả năng lây nhiễm nào trên giấy in và khăn giấy sau 3 giờ, trên gỗ đã qua xử lý và quần áo sau 2 ngày, thủy tinh và tiền giấy sau 4 ngày, thép không gỉ và nhựa sau 7 ngày. Đáng chú ý, có thể phát hiện virus còn khả năng lây nhiễm ở lớp ngoài của khẩu trang phẫu thuật sau 7 ngày.

Virus đã được tìm thấy trong dịch rửa mũi, nước bọt, nước tiểu của chồn lên đến 8 ngày sau khi bị nhiễm. Điều này có thể đại diện cho mô hình lây nhiễm của COVID-19 trên động vật và có thể là điều kiện để phát triển các phương pháp điều trị và vaccine cho SARS-CoV-2.

Nghiên cứu quan trọng từ Hồng Kông (đã thực hiện 2013-2016), định lượng virus trong các giọt bắn và khí dung trong hơi thở ra. Tổng cộng, 111 người tham gia (bị nhiễm virus Corona gây cảm mùa, cúm influenza hoặc rhinovirus – cũng gây cảm mùa) được

chọn ngẫu nhiên để đeo hoặc không đeo khẩu trang y tế. Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng khẩu trang có thể được sử dụng cho người ốm để giảm thiểu sự truyền bệnh. Virus Corona theo mùa được phát hiện trong 3/10 mẫu giọt bắn và 4/10 mẫu khí dung của những người không đeo khẩu trang, nhưng trong 0/11 mẫu giọt bắn và 0/11 mẫu khí dung của những người đeo khẩu trang.



Hình 3. Một số đường lây bệnh phổ biến của virus SARS-CoV-2

Nguồn: <https://stargolfgroup.com/chuyen-ngoai-le/can-biet:-7-buoc-ve-sinh-chung-cho-mua-dich-n223.html>

SARS-CoV-2 phát triển kém trên vật chủ chó, lợn, gà và vịt. Tuy nhiên, sự lây nhiễm ở chồn và mèo có thể xảy ra và mèo dễ bị nhiễm virus qua đường không khí. Các thí nghiệm này được thực hiện trên một số lượng nhỏ mèo được cho tiếp xúc với virus liều cao, có lẽ tải lượng cao hơn so với lượng virus được tìm thấy ngoài đời thực. Hiện vẫn chưa rõ liệu mèo có tiết ra đủ virus Corona để truyền sang người hay không.

Khả năng tồn tại của SARS-CoV-2 tương tự như SARS-CoV-1, cho thấy rằng sự khác biệt trong 2 dịch bệnh SARS-CoV-2 và SARS-CoV-1 có thể là do những yếu tố khác và việc SARS-CoV-2 lây truyền thông qua những hạt khí dung và vật trung gian truyền bệnh (fomite) là có thể. Virus có thể vẫn tồn tại trong các hạt khí dung trong nhiều giờ và trên các bề mặt nhiều ngày (phụ thuộc vào việc tiệt trùng).

2.5. Tính hướng tế bào (Cell Tropism), Biểu hiện của ACE

Một nghiên cứu được thực hiện khéo léo đã giải thích các đặc điểm lâm sàng khác biệt của COVID-19 và SARS. Khảo sát khả năng nhiễm virus của tế bào, tính hướng loài (species tropism), động lực của vòng đời virus và tổn thương tế bào do virus gây ra từ cả hai loài virus SARS-CoV, sử dụng virus có khả năng lây nhiễm. SARS-CoV-2 sao chép hiệu quả hơn trong các tế bào phổi của người, điều này cho thấy SARS-CoV-2 có khả năng thích nghi tốt hơn với loài người. SARS-CoV-2 sao chép ít hơn đáng kể trong các

tế bào ruột nhưng tốt hơn trong các tế bào thần kinh, làm nổi bật khả năng gây ra các biểu hiện thần kinh của virus SARS-CoV-2.

Nghiên cứu này đã định lượng sự khác biệt trong mức độ biểu hiện thụ thể ACE2 và khả năng nhiễm trùng SARS-CoV-2 ở mũi (cao) so với phổi ngoại vi (thấp). Nếu khoang mũi là vị trí ban đầu làm trung gian cho sự lây nhiễm virus đến phổi thông qua việc thở, các nghiên cứu này cung cấp chứng cứ ủng hộ việc sử dụng rộng rãi khẩu trang để ngăn khí dung, giọt bắn lớn và/hoặc tiếp xúc cơ học với đường mũi. Ở phế quản và trong kết mạc, khả năng sao chép của SARS-CoV-2 cao hơn SARS-CoV. Trong phổi, khả năng này tương tự như SARS-CoV nhưng thấp hơn MERS-CoV.

Hiện vẫn chưa rõ liệu rằng SARS-CoV-2 cũng có thể lây nhiễm cả các tế bào T, dẫn đến giảm bạch cầu lympho. Sử dụng một mô hình với pseudovirus (giả virus), các tác giả cho thấy SARS-CoV-2 lây nhiễm (nhưng không nhân lên) trong các tế bào T thông qua phản ứng hòa màng điều hòa bởi protein S. Các dòng tế bào T nhạy cảm với SARS-CoV-2 hơn nhiều so với SARS-CoV. Đáng chú ý, hACE2 có mức biểu hiện thấp trên tế bào T, cho thấy rằng có thể một thụ thể khác đóng vai trò trung gian để SARS-CoV-2 nhiễm vào các tế bào T.

2.6. Sinh bệnh học

Phân tích chuyên sâu đáng ngưỡng mộ về phản ứng của vật chủ với SARS-CoV-2 và các virus đường hô hấp khác của người trong các dòng tế bào, nuôi cấy tế bào chưa biệt hóa, ở chồn sương và bệnh nhân COVID-19. Dữ liệu liên tục cho thấy một phản ứng viêm đặc biệt và bất thường với SARS-CoV-2 khi có sự mất cân bằng giữa việc kiểm soát sự nhân lên của virus với việc kích hoạt phản ứng miễn dịch thích nghi. Điểm đặc trưng của sự mất cân bằng này là nồng độ interferon loại I và III thấp cùng với sự tăng các chemokine và sự biểu hiện cao của IL-6. Sự giảm khả năng miễn dịch bẩm sinh chống virus cùng với việc sản xuất cytokine gây viêm quá mức là những đặc điểm đặc trưng và chủ đạo của COVID-19. Với đặc điểm này, các phương pháp điều trị COVID-19 ít liên quan đến phản ứng IFN mà liên quan nhiều hơn đến kiểm soát tình trạng viêm.

3. Phương pháp nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu dựa trên các bài báo nghiên cứu, đánh giá về virus của các tác giả trong và ngoài nước. Từ đó, đưa ra một cái nhìn tổng quát về virus SARS-CoV-2.

4. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

Đánh giá ngắn gọn từ những nghiên cứu trên cho ta thấy một cái nhìn tổng quát hơn về chủng virus SARS-CoV-2 là cơ sở và căn cứ để chúng ta điều kỳ, phòng chống nghiên cứu và tìm ra loại vacxin phù hợp. Ví dụ như áp dụng các công nghệ proteomic và metabolomic để phân tích proteome và metabolome từ huyết thanh của bệnh nhân COVID-19 và một số nhóm đối chứng. Phân tích các đường truyền tín hiệu và sự tăng biểu hiện bất thường của mạng lưới 93 protein cho thấy 50 trong số các protein này thuộc ba con đường chính, đó là kích hoạt hệ thống bổ sung, chức năng đại thực bào và thoái hóa tiêu cầu. Có 80 chất chuyển hóa thay đổi đáng kể cũng tham gia vào ba quá trình sinh học được tiết lộ trong phân tích proteomic này.

Các phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích nghi gây ra do sự lây nhiễm SARS-CoV-2 và các con đường miễn dịch có khả năng góp phần vào mức độ nghiêm trọng của bệnh và tử vong.

5. Kết luận & Gợi ý

Dịch bệnh cũng có thể coi là quy luật của tự nhiên. Mỗi chúng ta hãy cùng nâng cao ý thức bảo vệ cho mình và mọi người xung quanh bằng cách phổ cập nhiều hơn về kiến thức của virus SARS-CoV-2. Tổng quan về virus SARS-CoV-2 kết hợp sự phát triển của khoa học công nghệ ngày càng đẩy lùi dịch bệnh đó là tín hiệu tích cực dành cho toàn cầu.

LỜI CẢM ƠN

Trong thời gian qua nhóm đã cùng nhau cố gắng nghiên cứu và tìm hiểu về vấn đề tổng quan của virus SARS-CoV-2 trong nước và quốc tế. Qua đó, chúng em đã hiểu rõ hơn và cho một cái nhìn trực quan hơn về virus SARS-CoV-2. Vì kiến thức chúng em còn hạn chế, trong quá trình nghiên cứu chúng em không tránh khỏi những sai sót kính mong nhận được những ý kiến đóng góp của chuyên gia.

Cuối cùng chúng em xin chân thành cảm ơn đến ban tổ chức và các chuyên gia. Một lời chúc sức khỏe dồi dào, đạt được nhiều thành công trong công việc và cuộc sống.

Chúng em xin chân thành cảm ơn!

Tài liệu tham khảo

<http://benhnhietdoi.vn/tin-tuc/chi-tiet/dai-cuong-ve-coronavirus/920>

<https://vnvc.vn/virus-corona-2019/>

<https://www.vinmec.com/vi/tin-tuc/thong-tin-suc-khoe/dich-2019-ncov/cach-thuc-covid-tan-cong-moi-co-quan-noi-tang/>

<https://stargolfgroup.com/chuyen-ngoai-le/can-biet:-7-buoc-ve-sinh-chung-cho-mua-dich-n223.html>

<https://dizigone.vn/thoi-gian-ton-tai-cua-virus-corona-tren-cac-be-mat-3405/>

<https://drbinh.com/bien-chung-virus-corona-co-bao-nhieu-bien-the-covid-19-hien-nay>

Virus Sars-Cov-2, biến thể mới và vaccine

Virus Sars-cov-2, new variants and vaccine

Vũ Thị Phương Anh

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Thành Phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

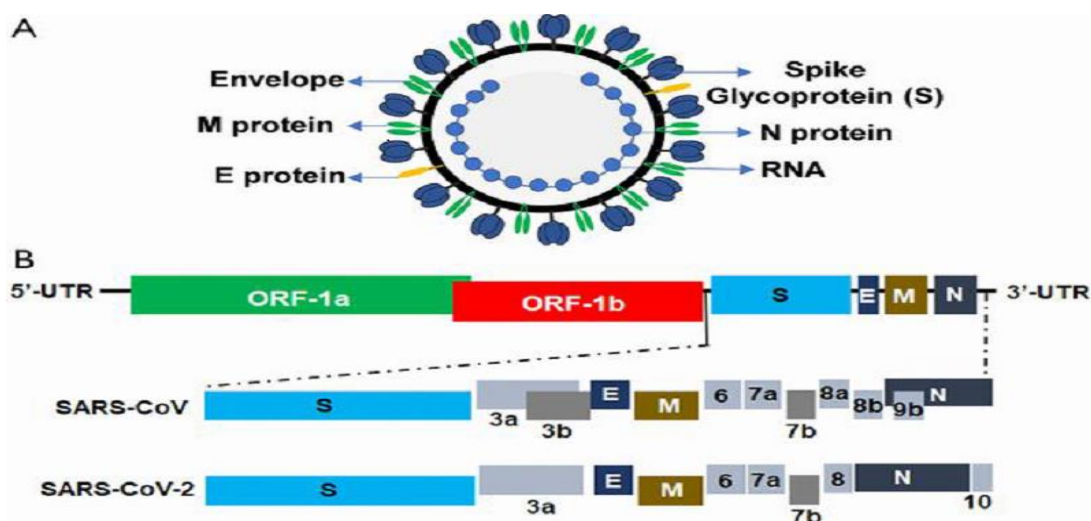
Tác giả liên hệ: phuonganhvubp080816@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	Đại dịch Covid-19 hiện nay là do virus SARS-CoV-2 gây ra, là biến thể của virus SARS năm 2002, chúng có thể tồn tại trên da người khoảng 5 phút, bề mặt của đồ vật trong một thời gian khá lâu tầm 12 tiếng đến 6 ngày. Khiến người bệnh khó thở, kèm theo các triệu chứng cảm cúm thông thường khác,... Hiện nay vẫn chưa có các phương pháp điều trị cụ thể nhưng các biến thể của SARS-CoV-2 ngày càng xuất hiện nhiều cùng với đó là các vaccine của các nước riêng biệt như Anh, Mỹ, Trung Quốc,... thế nhưng chúng chỉ có tác dụng đối với 1 chủng nhất định, vì vậy hiện dịch bệnh vẫn chưa được không chế hoàn toàn trên thế giới. Việt Nam cũng đang tham gia vào các nghiên cứu về loại virus cũng như vaccine mới và các phương án điều trị. Để mọi người có thể nắm rõ hơn về cấu trúc sinh học virus SARS-CoV-2, các biến chủng cũng như các vaccine hiện có trên thế giới.
Ngày nhận:	
Ngày nhận lại:	
Duyệt đăng:	
Từ khóa:	
Virus SARS-CoV-2, vaccine Covid, Biến thể mới của Virus Sars-CoV-2 , đại dịch Covid-19, các biến chủng Virus SARS-CoV-2 hiện nay.	
Keywords:	
Virus SARS-CoV-2, vaccine Covid, New variants of Virus Sars-CoV-2, covid-19 pandemic, Current variants of Virus SARS-CoV-2.	
	ABSTRACT
	The Covid-19 pandemic is caused by the SARS-CoV-2 virus, which is a variant of the SARS virus in 2002. They can remain viable for up to 5 minutes outside a body. The survival of corona virus on surfaces found large variability, ranging from 12 hours to 6 days. The most common symptoms of Covid-19 are fever, dry cough, or tiredness,... seems like a cold. At this time, there are no specific treatments, but variations of SARS-CoV-2 and the vaccines of many countries such as the UK, the US, China,... appear more and more. However, they only work for a certain strain, the pandemic has not been controlled completely in the world. Vietnam is also engaged in the research of the virus, new vaccines and treatment options. Thus, people can become knowledgeable about the SARS-CoV-2, its variants as well as the available vaccines in the world.

1. Sinh học của SARS-CoV-2

1.1. Cấu trúc bộ gene của SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 thuộc loại betacoronavirus, là biến thể của chủng virus SARS năm 2002. SARS-CoV-2 là một virus có bộ gene là một RNA sợi đơn dương, có kích thước khoảng 29,9 kB. SARS-CoV-2 gồm có 14 khung đọc mở (open reading frame: ORF), mã hóa cho 27 loại protein khác nhau. SARS-CoV-2 có vùng không dịch mã 5' (5' untranslated region: UTR), phức hợp sao chép (ORF1a và ORF1b), gene gai (spike: S), gene vỏ (envelope: E), gene màng (membrane: M), gene bao nhân (nucleocapsid: N), 3'UTR, một số gene không xác định được khung đọc mở (ORFs) cấu trúc và một đuôi poly (A). Gene ORF1a nằm ở 5'UTR, mã hóa cho polyprotein pp1a, chứa 10 nsps. Gene ORF1b, nằm bên cạnh ORF1a, mã hóa cho polyprotein pp1ab chứa 16 nsps. Protein pp1ab và pp1a trải qua quá trình tự phân cắt protein để tạo thành phức hợp sao chép của virus. 3'UTR chứa 4 gene cấu trúc và 8 gene phụ. Các gene phụ được phân bố giữa các gene cấu trúc và chức năng của chúng hiện còn chưa được biết. SARS-CoV-2 là một loại virus bao bọc không phân đoạn có đường kính từ 50-200 nm. Về mặt cấu trúc, SARS-CoV-2 có một lớp vỏ lipid kép, gồm glycoprotein gai (spike protein: S), protein vỏ (envelope protein: E), glycoprotein màng (membrane glycoprotein: M), và một protein bao nhân (nucleocapsid protein: N). Bộ gene của virus có RBD để tương tác với các thụ thể của tế bào chủ được bao phủ bởi glycoprotein gai (S). Glycoprotein màng (M) chịu trách nhiệm tập hợp các hạt virus có ba miền, miền tế bào chất, miền xuyên màng và miền ưa nước. Protein vỏ (E) được cho là có vai trò trong sinh bệnh học vì nó tương tác với protein liên quan đến liên kết chặt chẽ PALs1 (the tight junction related protein PALs1). Protein bao nhân (N) gói bộ gene của virus tạo thành một phức hợp ribonucleoprotein. Protein bao nhân (N) là một phosphoprotein có vai trò trong quá trình sao chép bộ gene của virus và con đường tín hiệu của tế bào.



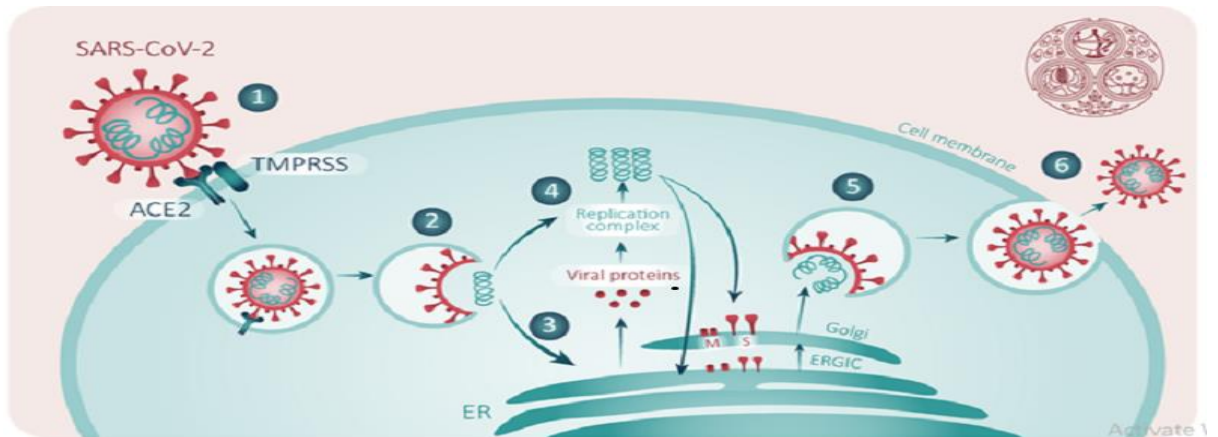
Các protein chính và cấu trúc bộ gene của SARS-CoV-2 được mô tả ở Hình 1.

Hình 1. Các protein chính và cấu trúc bộ gene của SARS-CoV-2. (A) Các protein chính của virus SARS-CoV-2, (B) Cấu trúc của bộ gene SARS-CoV-2. Các protein cấu trúc: protein gai (spike: S), protein vỏ (envelope: E), protein màng (membrane: M) và protein bao nhân (nucleocapsid: N), các protein phi cấu trúc (non-structural proteins) được dịch mã từ các khung đọc mở ORF 1a và ORF 1b và các protein phụ, bao gồm 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b và 9b (đối với SARS-CoV), và 3a, 6, 7a, 7b, 8 và 10 (đối với SARS-CoV-2).

1.2. Vòng đời của SARS-CoV-2

Vòng đời hay chu kỳ nhân lên của SARS-CoV-2 gồm 6 giai đoạn:

- 1) Sự gắn của protein gai (Spike) trên bề mặt virus SARS-CoV-2 với ACE2 (human ACE2 receptor), một protein thụ thể trên bề mặt tế bào người và TMPRSS2 (human transmembrane protease serine 2), một enzym protease, giúp virus (virion) xâm nhập;
- 2) Virion giải phóng RNA của nó;
- 3) Một số RNA được dịch mã thành protein bởi bộ máy sinh tổng hợp protein của tế bào;
- 4) Một số trong số các protein này tạo thành một phức hợp sao chép để tạo ra nhiều RNA hơn;
- 5) Các protein và RNA được tập hợp thành một virion mới trong bộ Golgi;
- 6) SARS-CoV-2 được giải phóng.



Hình 2: Chu kỳ nhân lên của SARS-CoV-2. (Ward P, 2020 [12]).

1.3. Virus SARS-CoV-2 đã tạo ra những biến thể mới như thế nào?

Với cấu trúc của SARS-CoV-2 chỉ gồm lõi là bộ gene mang vật chất di truyền là acid nucleic bản chất là RNA, bao quanh bộ gene là lớp vỏ glycoprotein. Lớp vỏ đặc trưng của SARS-CoV-2 có các gai glycoprotein có hình dạng giống chiếc vương miện. Dựa vào bộ gene của các loại coronavirus, người ta thấy rằng phần lớn các bộ gene này khá giống nhau. SARS-CoV-2 có ái lực đặc biệt với thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) có trong các tế bào ở đường hô hấp; đặc biệt ở các tế bào mô phổi. SARS-CoV-2 dùng các gai glycoprotein nằm ở vỏ bọc ngoài của nó, như cái “chìa khóa” mở cửa đi vào vào các thụ thể ACE2 là “ổ khóa” nằm trên màng tế bào ký chủ, để chui vào bên trong tế bào ký chủ là các tế bào mô phổi. So với hầu hết các loại virus, virus mang vật chất di truyền là RNA có khả năng đột biến cao hơn, do đó nếu đột biến đó không ảnh hưởng đến khả năng sống cũng như nhân lên của virus trong tế bào chủ thì chúng sẽ được giữ lại, từ đó có thể tạo ra các biến thể mới, thậm chí một trong các biến thể còn có khả năng kháng vaccine.

Khác với vi khuẩn, virus không có sẵn bộ máy để nhân lên cũng như nguyên liệu cần cho việc nhân bản, nên phải xâm nhập được vào bên trong tế bào bệnh nhân và dùng bộ máy của tế bào chủ để phát triển, tạo ra thêm virus mới qua quá trình nhân đôi. SARS-CoV-2 là một coronavirus có bộ gene sợi RNA đơn dạng xoắn, tương đương với mRNA

của tế bào ký chủ. Khi vào được bên trong tế bào sẽ nhanh chóng chế tạo các vật liệu cần thiết (gồm các protein và enzym) để sinh sản thêm nhiều sợi RNA mới (bản sao), tạo ra các SARS-CoV-2 mới, gọi là nhân bản.

Đột biến của virus là những lỗi sai về gene của virus. Andria Rusk, giáo sư chuyên về bệnh truyền nhiễm của Đại học Quốc tế Florida (Mỹ), giải thích trên McClatchy News: “Càng lây lan nhiều lần giữa các vật chủ khác nhau, thì lần virus lại tạo ra một bản sao của chính mình, nhưng sao bản không chuẩn chỉnh giống y 100%, đưa đến đột biến”.

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khẳng định tầm quan trọng của việc xác định những đột biến nào gây ra thay đổi trong hành vi của virus như tính dễ lây lan, độc lực cao hơn; hoặc sự đáp ứng khác với các biện pháp điều trị. WHO đã xác nhận có một đột biến D614G có mặt trong virus SARS-CoV-2 đang phân bố trên toàn thế giới. Gọi là đột biến D614G vì có 1 amino acid thay đổi từ dạng Aspartate (D) thành Glycine (G) ở vị trí 614 trong cấu trúc gene của nó, phần tạo ra protein gai của virus. Protein gai rất quan trọng trong quá trình gắn và xâm nhập của virus vào trong tế bào người bằng cách bám vào các thụ thể ACE2.

Thuật ngữ “biến thể” thường được dành cho một loại virus khác biệt với các virus đồng loại của nó một cách đáng kể. Sự khác biệt này có thể ở tính dễ lây (khả năng truyền bệnh), độc lực (khả năng gây bệnh) của virus hoặc sự nhạy cảm với thuốc điều trị (khả năng chịu đựng). Một biến thể của SARS-CoV-2 đang hoành hành ở Âu Mỹ là D614G. Một nhóm các nhà khoa học của Phòng thí nghiệm quốc gia Los Alamos (Mỹ) đã công bố một nghiên cứu về sự xuất hiện một dạng mới của SARS-CoV-2. Trong khi CNN (Cable News Network) đăng một nghiên cứu xuất bản trên tạp chí Cell về một biến thể của virus này. Cả hai nghiên cứu đều cho rằng, dạng/chủng mới này truyền từ châu Âu sang Mỹ, có khả năng lây cao hơn so với dạng/chủng cũ. Các biến thể khác của SARS-CoV-2 phát hiện ở Brazil, Nam Phi và Anh trong thời gian qua đã được phân loại là “cần quan tâm”. Bởi chúng dễ lây lan hơn, độc lực cao hơn, hoặc có thể làm giảm hiệu quả của kháng thể. Người ta nghi ngờ tình trạng gia tăng kỷ lục các ca mắc COVID-19 ở Ấn Độ hiện nay là do biến thể có tên B.1.617 của SARS-CoV-2. Do vậy, biến thể B.1.617 đã được WHO (tổ chức Y tế thế giới) phân loại là “biến thể lo ngại ở mức độ toàn cầu”, và đang trong quá trình theo dõi.

2. Các biến thể SARS-CoV-2 hiện nay và chúng nguy hiểm như thế nào so với chủng virus ban đầu?

Tất cả các virus, bao gồm cả virus SARS-CoV-2 đây ra đại dịch COVID-19 đều thay đổi theo thời gian. Bởi vì trong quá trình sống (quá trình lây nhiễm), virus sẽ tiến hành sao chép trình tự gene của chúng và có thể sẽ xuất hiện sai lầm sau nhiều lần nhân bản, từ đó tạo ra sự thay đổi ở một hoặc một số vị trí trên gene. Những thay đổi đó đa phần không có ý nghĩa khi nó không làm thay đổi mã di truyền của virus thể nhưng chỉ cần thay đổi ít nhất 1 mã di truyền đã đủ tiêu chuẩn thành một biến thể. Có lúc những sự thay đổi trong bộ mã di truyền sẽ làm cho virus tạo ra các sản phẩm mới hoặc thay đổi những sản phẩm do gene mã hóa làm cho virus trở nên yếu đi và những biến thể này thường có xu hướng biến mất. Nhưng cũng có lúc những sự thay đổi trong bộ mã di truyền giúp virus tạo ra những sản phẩm hay protein kháng được một số chất,... từ đó giúp cho virus trở nên mạnh hơn, lây lan nhanh hơn hay có thể là lẩn tránh, thậm chí là chống lại hệ miễn dịch của vật chủ tốt hơn. Những biến thể này có thể tiếp tục phát triển và trở thành những biến thể phổ biến.

Hiện nay, tổ chức Y tế Thế Giới (WHO) chia các biến thể hiện nay của virus SARS-CoV-2 được chia làm 2 nhóm lớn: nhóm các biến thể virus đáng quan tâm và nhóm các biến thể virus đáng quan ngại. Trong đó, có những biến thể đang trong gian đoạn theo dõi.

2.1. Nhóm các biến thể virus đáng quan tâm:

Một biến thể SARS-CoV-2 đáng quan tâm (variants of interest: VOI) là các biến thể có các dấu hiệu di truyền cụ thể có liên quan đến những thay đổi đối với liên kết thụ thể, làm giảm khả năng trung hòa bởi các kháng thể được tạo ra chống lại nhiễm virus hoặc tiêm chủng vaccin trước đó, làm giảm hiệu quả của phương pháp điều trị, tác động chẩn đoán bị mất hoặc có sự gia tăng khả năng lây truyền hoặc mức độ bệnh được dự đoán.

Các đặc điểm có thể có của một biến thể đáng quan tâm gồm:

- Có các dấu hiệu di truyền cụ thể được dự đoán là ảnh hưởng đến sự lây truyền, chẩn đoán, điều trị hoặc sự thoát miễn dịch
- Có bằng chứng cho thấy nó là nguyên nhân của việc gia tăng tỷ lệ ca bệnh hoặc các cụm ổ dịch duy nhất
- Xuất hiện nhiều chùm ca bệnh cùng một lúc hay chùm ca bệnh ở nhiều quốc gia. Có tỷ lệ phổ biến hoặc lan rộng hạn chế ở Hoa Kỳ hoặc ở các quốc gia khác.

Một biến thể cần chú ý có thể cần một hoặc nhiều hành động y tế công cộng thích hợp, bao gồm sự giám sát theo trình tự nâng cao, nâng cao đặc điểm phòng thí nghiệm hoặc điều tra dịch tễ học để đánh giá mức độ dễ dàng lây lan của virus sang người khác, mức độ nghiêm trọng của bệnh, hiệu quả của liệu pháp điều trị và liệu vaccin hiện được cấp phép hay không. Các đặc điểm của các biến thể của SARS-CoV-2 cần được chú ý được thể hiện ở Bảng 2.

Bảng 2.1.

Các đặc điểm chủ yếu của các biến thể SARS-CoV-2 đáng quan tâm
(SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. DCD. Updated June 15, 2021)

STT	Các biến thể	Những thay đổi ở protein gai	Được phát hiện lần đầu	Vai trò của các biến thể SARS-CoV-2 cần chú ý
1	B.1.525 (ETA)	A67V, 69del, 70del, 144del, E484K, D614G, Q677H, F888L	Anh Quốc và Nigeria, 12/ 2020	- Làm giảm khả năng trung hòa bởi một số điều trị kháng thể đơn dòng EUA - Làm giảm khả năng trung hòa bằng huyết thanh dưỡng bệnh và sau tiêm chủng
2	B.1.526 (IOTA)	L5F*, T95I, D253G, S477N*, E484K*, D614G, A701V*	Hoa Kỳ (New York) 11/ 2020	- Làm giảm tính nhạy cảm với sự kết hợp của điều trị kháng thể đơn dòng bamlanivimab và etesevimab. Có sẵn các phương pháp điều trị kháng thể đơn dòng thay thế. Làm giảm khả năng trung hòa do huyết thanh dưỡng bệnh và sau tiêm chủng
3	B.1.526.1	D80G, 144del, F157S, L452R, D614G, T791I*, T859N*, D950H	Hoa Kỳ (New York) 10/ 2020	- Làm giảm khả năng trung hòa bởi một số phương pháp điều trị kháng thể đơn dòng EUA - Làm giảm khả năng trung hòa bằng huyết thanh dưỡng bệnh và sau tiêm chủng
4	B.1.617	L452R, E484Q, D614G	Ấn Độ 2/2021	- Làm giảm khả năng trung hòa bởi một số phương pháp điều trị kháng thể đơn dòng EUA

				- Làm giảm khả năng trung hòa bởi huyết thanh sau tiêm chủng
5	B.1.617.1 (KAPPA)	T95I*, G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H	Ấn Độ 12/2020	- Làm giảm khả năng trung hòa bởi một số phương pháp điều trị kháng thể đơn dòng EUA - Làm giảm khả năng trung hòa bởi huyết thanh sau tiêm chủng
6	B.1.617.3	T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N	Ấn Độ 2/2021	- Làm giảm khả năng trung hòa bởi một số phương pháp điều trị kháng thể đơn dòng EUA - Làm giảm khả năng trung hòa bởi huyết thanh sau tiêm chủng
7	P2 (ZETA)	E484K, F565L*, D614G, V1176F	Brazil 4/ 2020	- Làm giảm khả năng trung hòa bởi một số phương pháp điều trị kháng thể đơn dòng EUA - Làm giảm khả năng trung hòa do huyết thanh sau tiêm chủng
8	C.37 (LAMBDA)	L452Q, F490S, D614G	Peru 12/2020	Đang theo dõi

Ghi chú: *Có thể xuất hiện hoặc không; del (delete): đột biến xóa.

2.2. Nhóm các biến thể virus đáng quan ngại:

Mặc dù cộng đồng khoa học đã xác định được nhiều biến thể SARS-CoV-2 với các đột biến khác nhau, nhưng các biến thể đáng quan ngại (variants of concern: VOC) là các biến thể có bất kỳ đặc điểm nào sau đây:

- 1) Khả năng lây nhiễm cao hơn: làm tăng tỷ lệ lây nhiễm từ người sang người;
- 2) Tăng độc lực: làm tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc làm tăng tỷ lệ tử vong;
- 3) Khả năng phát hiện giảm: ít có khả năng phát hiện hơn nhờ các xét nghiệm hiện tại, được phát triển để phát hiện sớm trình tự SARS-CoV-2 được phân lập vào năm 2020;
- 4) Giảm khả năng phòng ngừa và điều trị: làm giảm hiệu quả của các loại vaccine hay các liệu pháp điều trị hiện hành.

Đến nay, ít nhất năm biến thể SARS-CoV-2 đã được xác định là có khả năng liên quan, với bằng chứng về một hoặc nhiều đặc điểm này (CDC, 15/6/2021). Các biến thể B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427 (Epsilon), B.1.429 (Epsilon) và B.1.617.2 (Delta) lưu hành ở Hoa Kỳ được xếp vào nhóm các biến thể cần được quan tâm.

Các đặc điểm của các biến thể của SARS-CoV-2 cần được quan tâm được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 2.2.

Các đặc điểm chủ yếu của các biến thể SARS-CoV-2 đáng quan ngại (Powers C, 2021 [9]; Bian L, 2021 [2]; SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. DCD. Updated June 15, 2021).

STT	Các biến thể	Những thay đổi ở protein gai	Được phát hiện lần đầu	Vai trò của các biến thể SARS-CoV-2 cần quan tâm
1	B.1.1.7 (Alpha)	69del, 70del, 144del, E484K*, S494P*, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I,	Anh Quốc	- Làm sự lây lan tăng ~ 50 % - Mức độ nghiêm trọng có thể tăng lên dựa trên số lần nhập viện và tỷ lệ tử vong trong trường hợp

		S982A, D1118H K1191N*		- Không ảnh hưởng đến độ nhạy với các điều trị bằng kháng thể đơn dòng EUA - Tác động tối thiểu đến trung hòa bằng điều trị huyết thanh và sau tiêm chủng
2	B.1.351 (Beta)	D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Nam Phi	- Làm sự lây lan tăng ~ 50 % - Làm giảm rõ rệt độ nhạy của sự điều trị kết hợp các kháng thể đơn dòng bamlanivimab và etesevimab. Các điều trị kháng thể đơn dòng EUA khác có sẵn. - Làm giảm trung hòa do điều trị huyết thanh và sau tiêm chủng
3	B.1.427 (Epsilon)	L452R, D614G	Hoa Kỳ (California)	- Làm tăng khả năng lây lan ~ 20% - Làm giảm độ nhạy của điều trị kết hợp của bamlanivimab và etesevimab ở mức độ vừa phải. Có sẵn các điều trị kháng thể đơn dòng thay thế. - Làm giảm khả năng trung hòa do điều trị huyết thanh và sau tiêm chủng vaccin
4	B.1.429 (Epsilon)	S13I, W152C, L452R, D614G	Hoa Kỳ (California)	- Làm tăng khả năng lây lan ~ 20% - Làm giảm độ nhạy của điều trị kết hợp của bamlanivimab và etesevimab. Có sẵn các điều trị kháng thể đơn dòng thay thế. - Làm giảm khả năng trung hòa do điều trị huyết thanh và sau tiêm chủng vaccin.
5	B.1.617.2 (Delta)	T19R, G142D*, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	Ấn Độ 12/2020	- Làm giảm khả năng trung hòa bởi một số phương pháp điều trị kháng thể đơn dòng EUA - Làm giảm khả năng trung hòa bởi huyết thanh sau tiêm chủng
6	P.1 (Gamma)	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I	Nhật Bản và Brazil	- Làm giảm rõ rệt độ nhạy của sự điều trị kết hợp các kháng thể đơn dòng bamlanivimab và etesevimab. Các phương pháp điều trị kháng thể đơn dòng EUA khác có sẵn. - Làm giảm khả năng trung hòa do điều trị huyết thanh và sau tiêm chủng vaccin.

Ghi chú: *Sự thay đổi có thể có hoặc không; del (delete): đột biến xóa.

2.3. Các biến thể SARS-CoV-2 đang được theo dõi

Các biến thể đang được theo dõi (variants under monitoring) của SARS-CoV-2 đã được phát hiện thông qua báo cáo dịch bệnh, sàng lọc biến thể gene dựa trên quy tắc hoặc bằng chứng khoa học sơ bộ. Có một số dấu hiệu cho thấy các biến thể này có thể có các đặc tính tương tự như của các biến thể cần quan tâm (VOC), nhưng bằng chứng còn yếu, phải có ít nhất một đợt bùng phát, được phát hiện ở một cộng đồng trong EU/EEA hoặc phải có sự lây nhiễm cộng đồng ở những nơi khác trên thế giới (Bảng 3).

Bảng 2.3.

Các đặc điểm của các biến thể của SARS-CoV-2 đang được theo dõi (ECDC, 21/5/2021).

STT	Các biến thể + đột biến thêm	Quốc gia được phát hiện lần đầu ở cộng đồng	Những thay đổi ở protein gai	Thời gian được phát hiện lần đầu	Bảng chứng về khả năng truyền	Bảng chứng về khả năng miễn dịch	Bảng chứng về mức độ nghiêm trọng	Lây truyền trong và ngoài Châu Âu
1	B.1.214.2	Không rõ ràng	Q414K, N450K, ins214TD, D614G	12/2020				Đã được phát hiện (Detected)
2	A.23.1+E484K	Anh Quốc	V367F, E484K, Q613H	12/2020		Trung hòa		Đã được phát hiện
3	A.27	Không rõ ràng	L452R, N501Y, A653V, H655Y	12/2020	Có	Trung hòa		Đã được phát hiện
4	A.28	Không rõ ràng	E484K, N501T, H655Y	12/2020		Trung hòa		Đã được phát hiện
5	C.16	Không rõ ràng	L452R, D614G	10/2020		Trung hòa		Đã được phát hiện
6	C.37	Peru	L452Q, F490S, D614G	12/2020				Đã được phát hiện
7	B.1.351+P384L	Nam Phi	P384L, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	12/2020	Có	Bị mất (Escape)	Không rõ ràng	Đã được phát hiện
8	B.1.351+E516Q	Không rõ ràng	K417N, E484K, N501Y, E516Q, D614G, A701V	1/2021	Có	Bị mất	Không rõ ràng	Đã được phát hiện
9	B.1.1.7+L452R	Anh Quốc	L452R, N501Y, D614G, P681H	1/2021	Có	Trung hòa	Có	Đã được phát hiện
10	B.1.1.7+S494P	Anh Quốc	S494P, N501Y, D614G, P681H	1/2021	Có	Trung hòa	Có	Đã được phát hiện
11	C.36+L452R	Ai Cập	L452R, D614G, Q677H	12/2020		Trung hòa		Đã được phát hiện
12	AT.1	Nga	E484K, D614G,	1/2021		Trung hòa		Đã được phát hiện

			N679K, ins679GIA L					
13	B.1.526	Hoa Kỳ	E484K, D614G, A701V	12/2020		Trung hòa		Đã được phát hiện
14	B.1.526.1	Hoa Kỳ	L452R, D614G	10/2020		Trung hòa		Đã được phát hiện
15	B.1.526.2	Hoa Kỳ	S477N, D614G	12/2020				Đã được phát hiện
16	B.1.1.318	Không rõ ràng	E484K, D614G, P681H	1/2021		Trung hòa		Đã được phát hiện
17	P.2	Brazil	E484K, D614G	1/2021		Trung hòa		Đã được phát hiện
18	B.1.1.519	Mexico	T478K, D614G	11/2020		Trung hòa		Đã được phát hiện
19	AV.1	Anh Quốc	N439K, E484K, D614G, P681H	3/2021		Trung hòa		Đã được phát hiện

Ngoài 3 loại biến thể của SARS-CoV-2 nêu trên, người ta còn đưa ra khái niệm về các biến thể SARS-CoV-2 hậu quả cao (variants of high consequence: VOHC), đó là các biến thể có sự giảm đáng kể về hiệu quả của các biện pháp phòng ngừa hoặc biện pháp đối phó y tế so với các biến thể đã lưu hành trước đó, với các đặc điểm có thể có như sau:

- Có các thuộc tính khác ngoài các thuộc tính của một biến thể cần quan tâm
- Có sự tác động đến các biện pháp đối phó y tế
- Có bằng chứng về sự chẩn đoán thất bại
- Hiệu quả tạo kháng thể và khả năng bảo vệ của vaccin bị giảm rõ rệt
- Làm giảm rõ rệt độ nhạy đối với các phương pháp trị liệu đã được phê duyệt.
- Có bệnh cảnh lâm sàng nặng hơn và số lần nhập viện tăng.

Khi một biến thể của hậu quả cao xuất hiện, cơ quan chức năng cần phải thông báo ngay cho WHO và CDC (Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh) để sớm có các chiến lược về ngăn chặn lây nhiễm, phương pháp điều trị và vaccin. Tuy nhiên, đến nay, người ta chưa phát hiện biến thể SARS-CoV-2 nào có mức độ gây hậu quả cao.

3. Mức độ nguy hiểm của các biến thể hiện nay: được đánh giá là các biến thể đáng quan ngại:

- Biến thể Alpha (B.1.1.7) được phát hiện lần đầu tiên ở Anh (Tháng 9/2020), đã được ghi nhận ở 178 quốc gia và vùng lãnh thổ.
- Biến thể Beta (B.1.351,B.1.351.2,B.1.351.3) được phát hiện lần đầu tiên ở Nam Phi (Tháng 5/2020), đã được ghi nhận ở 123 quốc gia và vùng lãnh thổ.
- Biến thể Gamma (P.1,P.1.1,P.1.2) được phát hiện lần đầu tiên ở Brazil (Tháng 11/2020), được ghi nhận ở 75 quốc gia và vùng lãnh thổ.

- Biến thể Delta (B.1617.2) và Delta (Plus AY.1.AY.2.) được phát hiện lần đầu tiên ở Ấn độ (Tháng 10/2020), được ghi nhận ở 111 quốc gia và vùng lãnh thổ.

Đáng lo ngại nhất, có khả năng lây lan mạnh nhất và cũng là biến thể lây nhiễm chủ đạo toàn cầu hiện nay là biến thể Delta. Các nghiên cứu cho thấy biến thể Delta có khả năng lây nhiễm cao hơn 40%-60% so với biến thể Alpha. Trong khi biến thể Alpha lại có khả năng lây nhiễm cao hơn 50% so với chủng gốc được tìm thấy ở Vũ Hán (Trung Quốc).



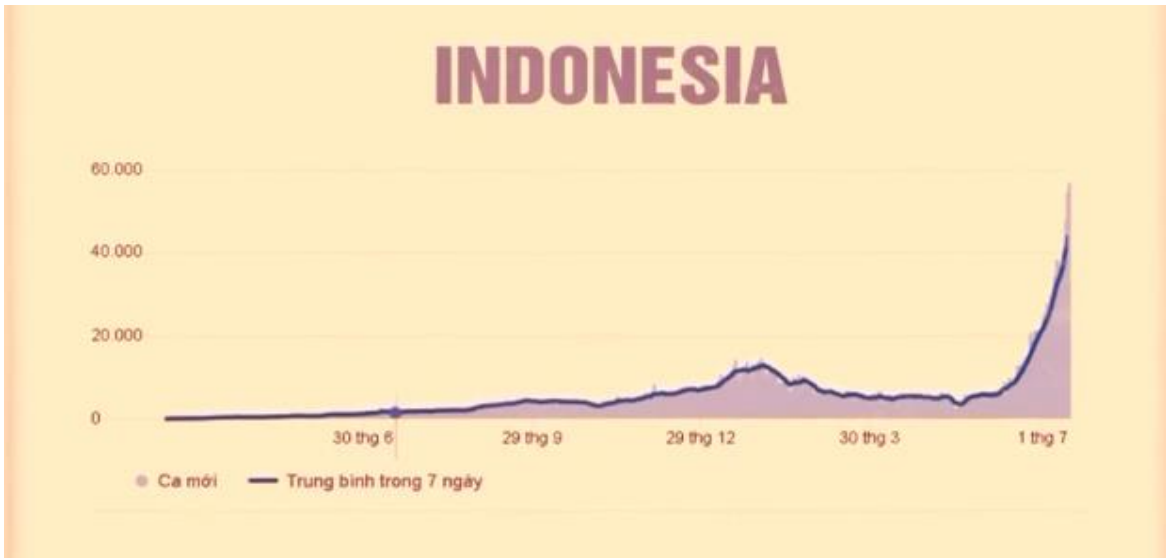
- Thời gian ủ bệnh của biến thể Delta thường ngắn hơn, khoảng từ 2-4 ngày so với các biến thể khác là từ 5-7 ngày.

- Trong bốn biến thể đáng quan ngại, tốc độ lây lan của biến thể Delta là nhanh nhất, do đó trong thời gian ngắn nó sẽ trở thành biến thể chiếm ưu thế trong việc lây lan. (Giáo sư WEI SHENG - Đại học Khoa học và Công Nghệ Hoa Đông, Trung Quốc). Theo số liệu và thống kê, biến thể Delta lây nhiễm nhanh gấp 2,5 lần. Và điều này ảnh hưởng y tế của toàn thế giới.

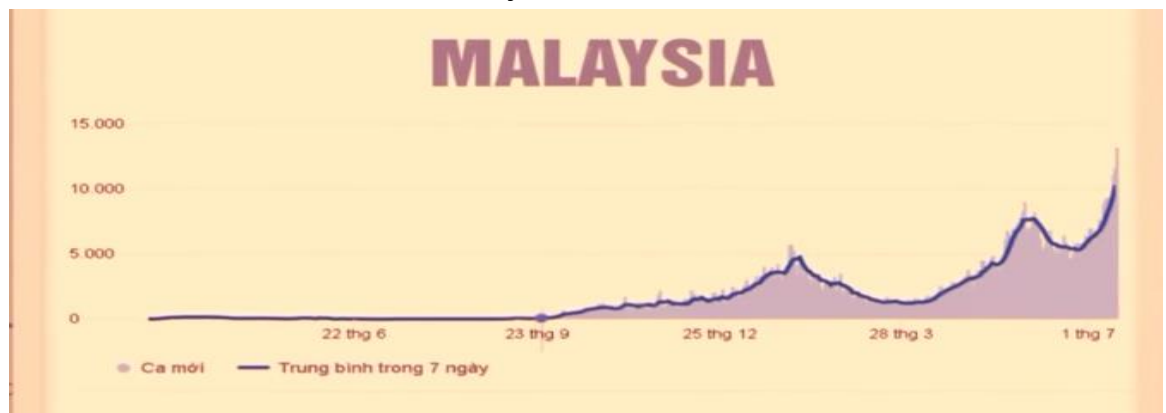
- Ấn Độ - nơi đầu tiên phát hiện ra biến thể Delta cũng là nơi bị tàn phá nặng nề nhất bởi biến thể này. Vào tháng 1/2021 trung bình khoảng 10.000 ca nhiễm mới mỗi ngày, cho đến tháng nay (tức lúc đỉnh dịch) Ấn Độ ghi nhận hơn 414.000 ca mắc mới, vào lúc cao điểm ghi nhận hơn 6.000 ca tử vong trong một ngày.

- Có những bệnh nhân hoàn toàn không có những triệu chứng hoặc có triệu chứng rất nhẹ nhưng lại mang những vết đề về suy giảm hệ thống miễn dịch, đau nhức cơ thể, mệt mỏi, rối loạn tâm lý, thậm chí là 6-8 tháng sau khi được chữa trị hết bệnh.

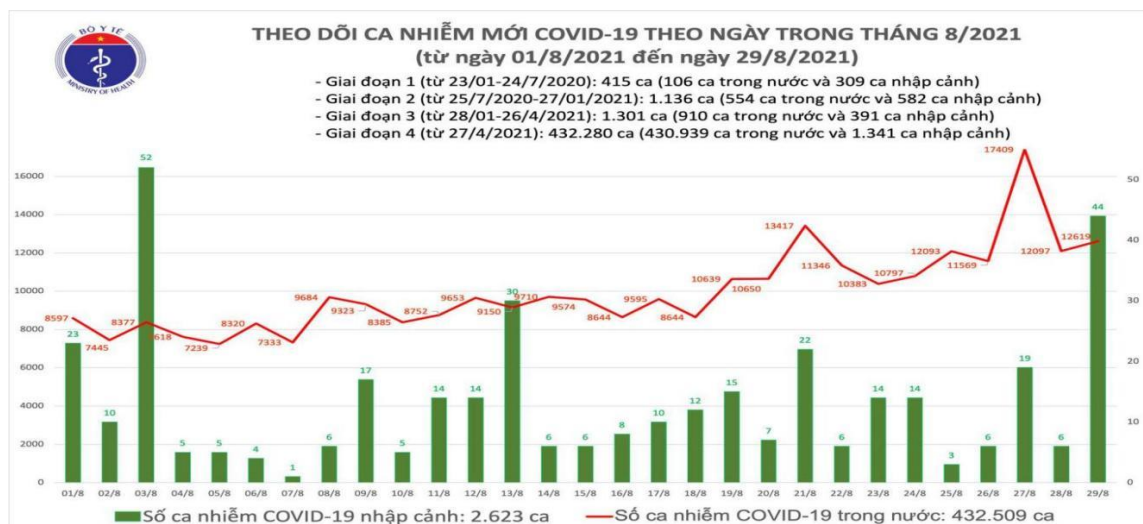
- Làn sóng lây nhiễm của biến thể Delta chưa kịp lắng ở Ấn Độ đã nhanh chóng lây lan qua nhiều quốc gia khác trong đó có Việt Nam, gây nên quá tải ở những bệnh viện, y tế. Dưới đây là các biểu đồ thể hiện sự lây nhiễm cùng với số ca nhiễm mỗi ngày ở một số Quốc Gia của Đông Nam Á.



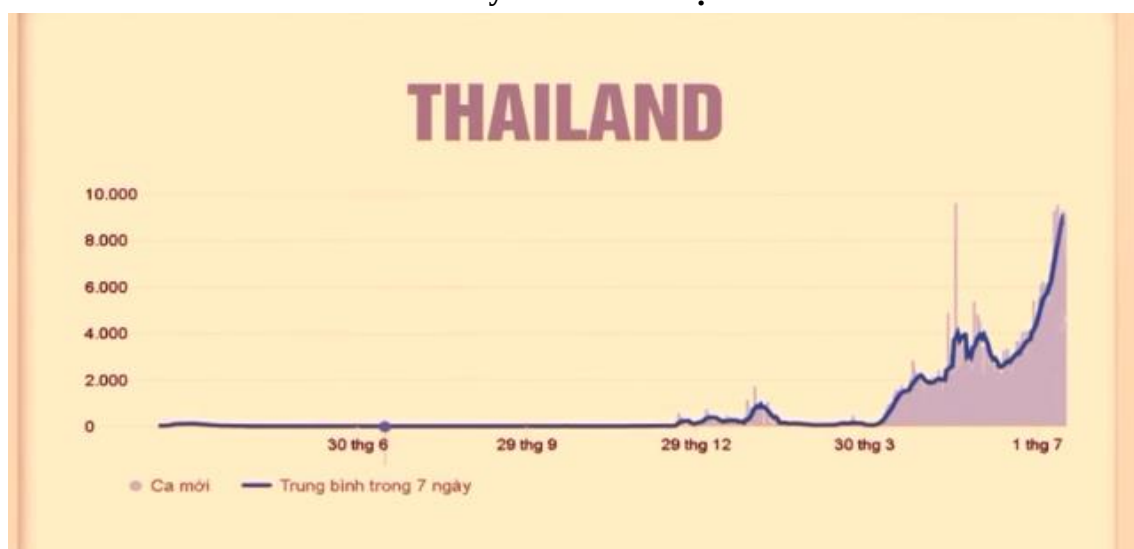
Biểu đồ ca lây nhiễm của Indonesia



Biểu đồ lây nhiễm của Malaysia



Biểu đồ lây nhiễm của Việt Nam



Biểu đồ lây nhiễm của Thailand

4. Các loại vaccin và hiệu quả của chúng đối với các biến thể SARS-CoV-2 mới

4.1. Các loại vaccine

Hiện có hơn 180 ứng cử viên vaccin, dựa trên các nền tảng (platforms) khác nhau đang được phát triển để chống lại SARS-CoV-2. Hầu hết các loại vaccin này đều được thiết kế để cảm ứng hệ thống miễn dịch của cơ thể nhằm tạo ra các kháng thể trung hòa chống lại các protein đột biến (S), có tác dụng nhận biết và ngăn chặn virus gây bệnh COVID-19 một cách an toàn (Krammer F, 2020 [6]; Kyriakidis NC, 2021 [7]).

Một số loại vaccin tiềm năng khác nhau đối với COVID-19 đang được phát triển, gồm:

1) Các vaccin virus bất hoạt hoặc bị làm suy yếu (inactivated or weakened virus vaccines): vaccin virus bất hoạt hoặc bị làm suy yếu là loại vaccin được sản xuất bằng cách sử dụng một dạng virus đã bị bất hoạt hoặc suy yếu, không gây bệnh, nhưng vẫn có khả năng tạo ra kháng thể. Các ứng cử viên của các vaccin virus bất hoạt hoặc bị làm suy yếu gồm Sinopharm và Sinovac.

2) Các vaccin dựa trên protein hoặc các vaccin tiểu đơn vị protein (protein-based vaccines or protein subunit vaccines): vaccin dựa trên protein hoặc các vaccin tiểu đơn vị protein là loại vaccin được sản xuất bằng cách sử dụng các mảnh protein hoặc vỏ protein vô hại có khả năng bắt chước virus COVID-19 để tạo ra kháng thể một cách an toàn. Ứng cử viên của vaccin dựa trên protein là Novavax .

3) Các vaccin vectơ virus (viral vector vaccines): vaccin vectơ virus là loại vaccin được sản xuất bằng cách sử dụng một loại virus an toàn không thể gây bệnh nhưng đóng vai trò như một nền tảng để sản xuất các protein coronavirus có khả năng tạo ra kháng thể. Các ứng cử viên của các vaccin vectơ virus gồm Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, và Sputnik V.

4) Vaccin DNA (DNA vaccines): vaccin DNA là loại vaccin được sản xuất bằng cách sử dụng DNA được biến đổi gene để tạo ra một loại protein gai của SARS-CoV-2, protein này thúc đẩy việc tạo ra kháng thể chống lại SARS-CoV-2 một cách an toàn. Các vaccin DNA được thiết kế đơn giản, có độ an toàn cao, và có hiệu giá kháng thể cao. Ứng cử viên của vaccin DNA là INO-4800 (Inovio), hiện đang được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2.

5) Vaccin mRNA (mRNA vaccines): vaccin mRNA là loại vaccin được sản xuất bằng cách sử dụng các mRNA được thiết kế đơn giản, có khả năng tạo ra protein gai, từ đó kích thích cơ thể tạo ra kháng thể chống SARS-CoV-2 mạnh. Các ứng cử viên của các vaccin RNA gồm Pfizer-BioNTech và Moderna (Pandey SC, 2020 [8]).

4.2. Hiệu quả của các vaccin đối với các biến thể Sars-CoV-2 mới

Hiệu quả của các vaccin đối với sự phòng bệnh có triệu chứng (preventing symptomatic disease) và phòng lây nhiễm (preventing infection) của các biến thể mới cần được quan tâm của SARS-CoV-2 được thể hiện ở Bảng 4.

Bảng 4.2

Hiệu quả của các vaccin đối với phòng bệnh và phòng lây nhiễm các biến thể SARS-CoV-2 cần được quan tâm (theo “COVID-19 vaccine efficacy summary”; IHME's projections 2021 June 4).

Vaccin	Xuất xứ	Ngày công bố	Hiệu quả phòng nhiễm chung	Hiệu quả phòng bệnh D614G và B.1.1.7	Hiệu quả phòng nhiễm D614G và B.1.1.7	Hiệu quả phòng bệnh B.1.351, P.1, B.1.617	Hiệu quả phòng nhiễm B.1.351, P.1, B.1.617
Pfizer/BioNTech (mRNA vaccine)	Hoa Kỳ, Đức	18/11/2020	95%	91%	86%	86%	82%
Moderna (mRNA vaccine)	Hoa Kỳ	30/11/2020	94%	94%	89%	89%	85%
AstraZeneca (viral vector vaccine)	Anh, Thụy Điển	23/11/2020	70%	74%	52%	35%	31%
Johnson & Johnson (viral vector vaccine)	Hoa Kỳ, Hà Lan	29/1/2021	66%	72%	72%	64%	57%

Sputnik-V (viral vector vaccine)	Nga	2/2/2021	92%	92%	81%	59%	52%
Novavax (protein-based vaccine)	Hoa Kỳ	28/1/2021	89%	89%	79%	49%	43%
CoronaVac (inactivated virus vaccine)	Trung Quốc	12/1/2021	50%	50%	44%	32%	28%
Sinopharm (inactivated virus vaccine)	Trung Quốc	8/2/ 2021	79,3%	73%	65%	47%	41%
Tianjin CanSino (viral vector vaccine)	Trung Quốc	8/1/2021	65,7%	66%	58%	42%	37%
Covaxin (inactivated virus vaccine)	Ấn Độ	29/5/ 2021	78%	78%	69%	50%	44%

Ở Việt Nam, vaccin Nanocovax của Công ty Dược NANOGEN là một vaccin tiểu đơn vị (protein subunit vaccine), được sản xuất bằng cách sử dụng protein gai tái tổ hợp (recombinant S-protein subunit) của SARS-CoV-2 kết hợp với chất bổ trợ miễn dịch (adjuvant) là các vi hạt silica (silica nanoparticles). Vaccin này cần hai liều tiêm bắp, cách nhau 21 ngày. Nanocovax đã được thử nghiệm trên chuột Hamster 12/2020, thử nghiệm giai đoạn 1 ngày 7/12/2020 trên 60 tình nguyện viên, giai đoạn 2 ngày 26/2/2021 trên 560 tình nguyện viên trên và giai đoạn 3 vào đầu tháng 6/2021 trên 13.000 người tình nguyện viên. Kết quả đánh giá ban đầu cho thấy vaccin Nanocovax có khả năng sinh kháng thể ở 100% số tình nguyện viên được tiêm vaccin, có hiệu quả đối với các biến thể SARS-CoV-2 nguồn gốc Anh Quốc và Nam Phi (theo NANOGEN Pharmaceutical Biotechnology JSC).

Sự xuất hiện liên tục của các biến thể SARS-CoV-2 có ý nghĩa đối với việc cập nhật các vaccin COVID-19 hiện tại và sự phát triển của các vaccin cung cấp khả năng bảo vệ rộng rãi hơn. Ngay cả khi các biến thể SARS-CoV-2 thoát khỏi các kháng thể trung hòa được tạo ra bởi các vaccin COVID-19 hiện tại, thì sự miễn dịch tế bào T có thể hữu ích trong việc giảm gánh nặng bệnh của COVID-19 bằng cách giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh và giảm tỷ lệ tử vong. Hiệu quả thực tế của vaccin COVID-19, đặc biệt là trong việc ngăn ngừa tỷ lệ nhập viện, biến chứng và tử vong, cần được đánh giá trong tương lai gần. Trên hết, các chính sách y tế công cộng cần được thực hiện để đảm bảo rằng những lo ngại về các biến thể SARS-CoV-2 và hiệu quả của vaccin có thể giảm đối với các biến thể cần quan tâm, nhưng không làm tỷ lệ tiêm chủng COVID-19 giảm sút. Khả năng miễn dịch được tạo ra sau khi nhiễm SARS-CoV-2 tự nhiên là rất bất bình. Do đó, việc sử dụng vaccin là cách tiếp cận hứa hẹn nhất để giúp chúng ta trở lại bình thường (Chen J and Lu HZ, 2021 [3]). Để đạt được khả năng miễn dịch cộng đồng (herd immunity hoặc population immunity) đối với COVID-19 một cách an toàn, một tỷ lệ đáng kể dân số sẽ cần được tiêm vaccin, làm giảm tổng lượng virus có thể lây lan trong toàn cộng đồng.

5. Các chiến lược điều trị và các định hướng mới

Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy phương pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng cụ thể có thể kém hiệu quả hơn để điều trị các trường hợp COVID-

19 gây ra bởi các biến thể có sự thay thế L452R hoặc E484K ở protein đột biến, sự kết hợp của K417N, E484K và N501Y, hoặc sự kết hợp của K417T, sự thay thế E484K và N501Y ở protein đột biến.

- L452R có ở các biến thể B.1.526.1, B.1.427 (Epsilon) và B.1.429 (Epsilon), cũng như các biến thể và biến thể phụ B.1.617 (Kappa, Delta).

- E484K có ở các biến thể B.1.525 (Eta), P.2 (Zeta), P.1 (Gamma) và B.1.351 (Beta), nhưng chỉ một số các biến thể B.1.526 (Iota) và B.1.1. 7 (Alpha).

- Sự kết hợp của các thay thế K417N, E484K và N501Y có ở biến thể B.1.351 (Beta).

- Sự kết hợp của các thay thế K417T, E484K và N501Y có ở biến thể P.1 (Gamma).

=> Định hướng: có thể kết hợp các loại vaccine đã qua thử nghiệm để đưa ra một loại vaccine có thể kháng được virus SARS-CoV-2 bằng cách tạo ra miễn dịch dịch thể, miễn dịch tế bào hoặc tạo ra được loại vaccine có hiệu lực đối với tất cả các biến thể hiện tại cũng như có thể xuất hiện trong tương lai, vì hiện tại các vaccine trên thế giới chỉ đang đáp ứng đặc hiệu với 1 biến thể nào đó, đồng thời chỉ giảm độc lực của một số biến thể khác nhưng không thể diệt hoàn toàn chủng khác như chủng đặc hiệu, đây là điều mà những vắc-xin hiện tại phải thay đổi đối với những chủng biến đổi đó là lí do tại sao vắc-xin cần được tiêm nhắc lại. Hiện tại, ngoài vaccine, các nhà khoa học cùng với các cộng sự ở các trường Đại học trên toàn thế giới còn đang nghiên cứu về viên uống chữa trị Covid-19, viên uống này sẽ có tác dụng nhanh hơn so với vaccine vì vaccine cần thời gian phát triển hệ miễn dịch để chống lại Virus trong khi các viên uống lại có tác dụng ngay lập tức, vì chúng trực tiếp ngấm vào trong máu nhất là khi bệnh nhân tiếp nhận điều trị khi đã chuyển sang giai đoạn nặng.

Ở các bệnh nhân nhiễm Covid-19 ngoại trú mức độ nhẹ đến trung bình có nguy cơ lâm sàng cao, chiến lược điều trị hiện nay bằng các kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies) chống SARS-CoV-2 theo Giấy phép sử dụng khẩn cấp của FDA, có thể gồm:

- Bamlanivimab 700 mg cộng với etesevimab 1.400 mg, tiêm tĩnh mạch.

- Casirivimab 1.200 mg cộng với imdevimab 1.200 mg, tiêm tĩnh mạch.

- Sotrovimab, liều duy nhất 500 miligam, tiêm tĩnh mạch (FDA, May 26, 2021).

Việc điều trị nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi bệnh nhân nhận được kết quả dương tính với xét nghiệm kháng nguyên SARS-CoV-2 hoặc xét nghiệm khuếch đại acid nucleic và trong vòng 10 ngày kể từ ngày khởi phát triệu chứng.

Cụ thể, trong điều trị đối với các biến thể SARS-CoV-2, các biến thể SARS-CoV-2 chứa một số thay thế nhất định ở protein đột biến gây ra sự giảm độ nhạy rõ rệt với bamlanivimab và có thể làm giảm nhạy cảm với etesevimab và casirivimab. Sự thay thế L452R được thấy ở các biến thể B.1.427 và B.1.429 đã làm giảm đáng kể độ nhạy với bamlanivimab và làm giảm nhẹ độ nhạy với sự điều trị kết hợp của bamlanivimab và etesevimab, mặc dù ý nghĩa lâm sàng của sự giảm nhẹ này hiện còn chưa được rõ. Sự thay thế E484K được thấy ở các biến thể B.1.351, P.1 và B.1.526 cũng làm giảm rõ rệt độ nhạy của sự điều trị với bamlanivimab, cũng như của sự điều trị kết hợp bamlanivimab và etesevimab.

Các nghiên cứu cũng cho thấy sự thay thế K417N và sự thay thế K417T có ở các biến thể B.1.351 và P.1, cùng với đột biến E484K làm giảm độ nhạy của virus với

casirivimab, mặc dù độ nhạy của sự điều trị kết hợp của casirivimab và imdevimab dường như vẫn được duy trì.

Hiện chưa có báo cáo về sự giảm độ nhạy của các biến thể với sự điều trị bằng kháng thể đơn dòng sotrovimab.

Ở các bệnh nhân nhập viện vì COVID-19, FDA không cho phép sử dụng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 cho những bệnh nhân cho những bệnh nhân sau:

- 1) Những bệnh nhân cần điều trị oxy do COVID-19;
- 2) Những bệnh nhân nhiễm COVID-19 đang điều trị oxy mạn tính do các bệnh kèm theo cần tăng tốc độ dòng oxy so với ban đầu.

Tuy nhiên, FDA (Food & Drug Administration) cũng cho phép sử dụng các kháng thể đơn dòng này cho những bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 từ nhẹ đến trung bình và có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nặng.

Hiện người ta vẫn chưa biết liệu các kháng thể này có mang lại lợi ích lâm sàng ở những người bị suy giảm miễn dịch tế bào B hoặc các suy giảm miễn dịch khác hay không? Kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 hiện chưa được chứng minh là có lợi ở những bệnh nhân nhập viện với bệnh COVID-19 nặng.

6. Kết luận và kiến nghị

Tóm lại, SARS-CoV-2 là một virus RNA dương, sợi đơn, có kích thước ~ 29,9 kB. Bộ gene của SARS-CoV-2 chủ yếu gồm 4 gen: gene gai (S), gene bao (E), gene màng (M), gene nucleocapsid (N), có vai trò tổng hợp ra các protein tương ứng. Các mẫu SARS-CoV-2 được phân tích bằng giải trình tự Sanger hoặc giải trình tự thế hệ mới (NGS). Các biến thể của SARS-CoV-2 được chia thành 4 loại: các biến thể cần quan tâm (VOC), các biến thể cần chú ý (VOI), các biến thể gây hậu quả cao và biến thể đang được theo dõi. Một số loại vaccin tiềm năng khác nhau đối với COVID-19 đang được phát triển, dựa trên một số nền tảng khác nhau, gồm các vaccin virus bất hoạt hoặc bị làm suy yếu, các vaccin dựa trên protein, các vaccin vector virus, các vaccin mRNA và DNA. Hiện có ba phương pháp điều trị SARS-CoV-2 bằng các kháng thể đơn dòng là bamlanivimab cộng với etesevimab, casirivimab cộng với imdevimab và sotrovimab một mình. Việc tạo nên miễn dịch cộng đồng bằng cách sử dụng vaccin rộng rãi là một trong số các biện pháp phòng tránh quan trọng nhất. Tất cả chúng ta chỉ an toàn khi tất cả mọi người cùng an toàn, cùng có ý thức về tiêm vaccine cộng đồng, miễn dịch, an toàn sức khỏe bản thân.

Tài liệu tham khảo và sưu tầm

- Astuti I and Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr* 2020 July-August; **14**(4): 407-412.
- Bian L, Gao F, Zhang J, et al. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines* 2021Apr 14: 1-9.
- Chen J and Lu HZ. New challenges to fighting COVID-19: Virus variants, potential vaccines, and development of antivirals. *Biosci Trends* 2021 May 11; **15**(2): 126-128.
- Hokello J, Sharma AL, Shukla GC, Tyagi M. A narrative review on the basic and clinical aspects of the novel SARS-CoV-2, the etiologic agent of COVID-19. *Ann Transl Med* 2020 Dec; **8**(24): 1686.
- Koyama T, Platt D & Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bulletin of the World Health Organization* 2020; **98**: 495-504.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020 Sep 23; **586**: 516-527.

- Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB & Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines* 2021 Feb 22; **6**(1): 28.
- Pandey SC, Pandea V, Sati D, Upreti S, Samanta M. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sciences* 2020 Sep 1; 256: 117956.
- Powers C, Feldman K, Rewari P, Choi M and Chen R. How COVID-19 variants impact treatments and vaccines. *Pharmaceuticals & Biotech* 2021 Apr 2.
- Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS* May 26, 2020; **117**(21): 11727-11734.
- Taboada B, Vazquez-Perez JA, Muñoz-Medina JE, et al. Genomic Analysis of Early SARS-CoV-2 Variants Introduced in Mexico. *J Virol* 2020 Aug 31; **94**(18): e01056-20.
- Ward P, Gabbay F, Holland B, Tansey S, and Saleem T. COVID-19/SARS-CoV-2 Pandemic. *Faculty of Pharmaceutical Medicine blog* 2020 April 6.
- Wikipedia, MEDLATEC.
- Phim tài liệu Cuộc chiến với các biến thể VTV.
- Trên một số bài báo viết về các biến thể Covide-19 trên Internet.

Virus SARS-CoV-2, Hệ thống đáp ứng miễn dịch và vắc-xin COVID -19

SARS-CoV-2 virus, immune response system, and COVID-19 vaccine

Nguyễn Thị Mi Mi ^{1*}, Cao Tuấn Linh¹, Lý Đức Nghĩa¹, Giang Thị Trà My¹

¹Trường Đại học Nông Lâm Thành Phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: mimi.t.nguyen2111@gmail.com

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:	COVID-19 là một bệnh hô hấp truyền nhiễm cấp tính do virus SARS-CoV-2 gây ra thuộc họ Coronaviridae.
Ngày nhận:	Virus SARS-CoV-2 có bộ gen là RNA sợi đơn dương được cấu tạo từ 4 protein: protein S, protein N, protein M và protein E. Virus xâm nhập vào tế bào thông qua thụ thể ACE2 có trên bề mặt tế bào. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh là cơ chế kháng virus đầu tiên thông qua quá trình thực bào ở các tế bào bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, tế bào mast...tiếp đến là đáp ứng miễn dịch thích ứng đặc hiệu thông qua tế bào lympho B đặc hiệu qua đáp ứng miễn dịch dịch thể và lympho T đặc hiệu qua đáp ứng trung gian tế bào.
Ngày nhận lại:	Tính đến tháng 9/2021 Việt Nam đã cấp phép tiêm chủng cho người dân bao gồm 8 loại vắc-xin, hiệu quả được hiệu quả và độ an toàn AZD1222 (AstraZeneca), Spikevax (COVID-19 vaccine Moderna), Comirnaty (Pfizer BioNTech), Vero-cell (Sinopharm) trong quá trình tiêm phòng COVID-19 và sự kết hợp tiêm vắc-xin dựa trên những đặc điểm về khả năng tác động và khả năng trung hòa của các loại vắc-xin.
Duyệt đăng:	
<i>Từ khóa:</i>	ABSTRACT
COVID-19, virus SARS-CoV-2, đáp ứng miễn dịch, vắc-xin COVID-19	COVID-19 is an acute infectious respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus of the Coronaviridae family. The SARS-CoV-2 virus has a positive strand RNA genome composed of four proteins: S protein, N protein, M protein, and E protein. The virus enters cells through the ACE2 receptor present on the cell surface. . The innate immune response is the first antiviral mechanism through phagocytosis of neutrophils, eosinophils, mast cells, etc., followed by a specific adaptive immune response. through humoral immune response-specific B lymphocytes and cell-mediated response-specific T lymphocytes. As of
<i>Keywords:</i>	
COVID-19 disease, SARS-CoV-2 virus, immunity response, COVID-vaccine	

September 2021, Vietnam has licensed vaccinations for people including 8 vaccines, fully understanding the effectiveness and safety of AZD1222 (AstraZeneca), Spikevax (COVID-19 vaccine Moderna), Comirnaty (Pfizer BioNTech), Vero-cell (Sinopharm) vaccine and combination of vaccines based on the characteristic of interaction and ability neutralization of vaccines.

1. Giới thiệu

COVID-19 (Coronavirus disease) là một bệnh hô hấp truyền nhiễm cấp tính gây ra bởi họ β -coronavirus (SARS-CoV-2) gây ra được bắt đầu từ tỉnh Wuhan ở Trung Quốc, lan rộng ra các quốc gia trên thế giới (Zang et al., 2020; Wang et al., 2020). Virus chủ yếu ảnh hưởng đến hệ thống hô hấp gây ra bệnh giống như cúm với các triệu chứng ho, sốt và trong một số trường hợp nghiêm trọng hơn là khó thở (Zou et al., 2020). Theo một số thống kê, tỷ lệ tử vong cao đối với các nạn nhân trong nhóm tuổi lớn hơn 65, và những người có tình trạng bệnh nền khác. Ngoài chứng suy hô hấp cấp và suy hô hấp, COVID-19 còn được biết đến với biểu hiện là viêm da toàn thân dẫn đến nhiễm trùng huyết, chấn thương tim cấp tính, suy tim và một số rối loạn chức năng cơ quan ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao (Wang et al., 2020).

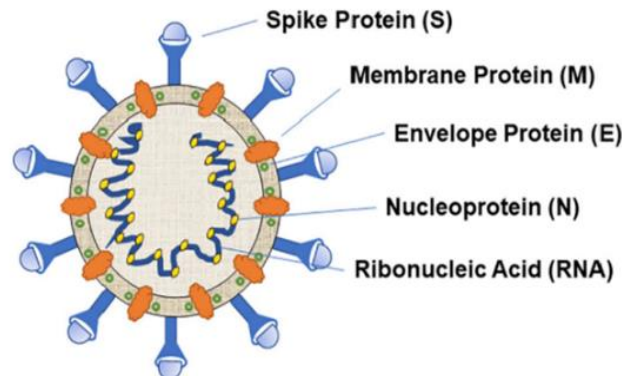
Hiện tại theo ước tính, trên thế giới hơn 200 triệu ca nhiễm bệnh và hơn 4,5 triệu ca tử vong (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>) trong đó, tính đến ngày 10/09/2021, Việt Nam gần 576 nghìn ca nhiễm và hơn 14 nghìn ca tử vong. Trong đó ở một số quốc gia bị ảnh hưởng nặng là Mỹ, Ấn Độ, Brazil, Vương quốc Anh, Russia, Pháp,... Số ca nhiễm COVID-19 không ngừng tăng lên, đến hiện tại Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã thông báo tình trạng khẩn cấp và đại dịch toàn cầu.

Coronavirus (CoVs) là một họ virus có vỏ bao bọc, có bộ gen RNA sợi đơn dương và gây bệnh, COVID-19 gây ra bởi SARS-CoV-2 là một dạng gây bệnh cao hơn so với SARS-CoV (2002) và coronavirus hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV-2013). Do đó, việc cấp thiết để nghiên cứu virus một cách tổng thể để hiểu về cơ chế sinh bệnh, độc lực của nó và để phát triển chiến lược vắc-xin phòng ngừa và điều trị hiệu quả.

1.1. Coronavirus

CoVs thuộc họ Coronaviridae của lớp Nidovirales bao gồm coronavirus dạng alpha, beta, gamma, delta (Wu et al., 2020). Trong đó dạng alpha và beta gây nhiễm ở động vật có vú, dạng gamma coronavirus gây nhiễm bệnh ở gia cầm và delta coronavirus gây nhiễm cả động vật có vú và aves (Fehr et al., 2015). SARS-CoV, MHV (mouse hepatitis coronavirus), MERS-CoV, BCoV (bovine coronavirus), bat coronavirus HKU4, và human coronavirus OC43 và bao gồm SARS-CoV-2 đều thuộc họ β - coronaviruses (Fehr et al., 2015). Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), những người nhiễm có triệu chứng hay không, những người nhiễm bệnh có thể lây nhiễm và virus có thể truyền từ người này sang người khác. Một số dữ liệu trong phòng thí nghiệm cho thấy ở những người nhiễm, mức độ dễ lây nhiễm nhất là khi họ chưa phát triển các triệu chứng cụ thể là 2 ngày trước khi họ phát triển các triệu chứng và giai đoạn đầu của bệnh. Thế nhưng hiện tại vẫn chưa rõ mức độ lây nhiễm với những người nhiễm bệnh không có triệu chứng. Ở

MERS-CoV, SARS-CoV, và SARS-CoV-2 lây nhiễm thông qua từ động vật sang người và từ người sang người (Hellewell et al., 2020).



Hình 1. Cấu trúc virus SARS-CoV-2 (Naqvi et al., 2020).

CoVs có bộ genome virus lớn nhất có chiều dài từ 26-32kb (Lu et al., 2020). Genome của SARS-CoV-2 có độ tương đồng khoảng 82% so với SARS-CoV và MERS-CoV và hơn 90% tương đồng về trình tự enzyme cần thiết và cấu trúc protein. Cấu trúc SARS-CoV-2 có 4 cấu trúc protein bao gồm protein gai (Spike protein – S protein), Protein màng (membrane Protein – M protein), Protein vỏ (envelope protein – E protein) và nucleoprotein (N protein) được mô tả như Hình 1 (Naqvi et al., 2020). Các protein này có độ trình tự tương đồng cao tương ứng với SARS-CoV và MERS-CoV. Các protein này là mục tiêu chính trong quá trình phát triển thuốc điều trị và vắc-xin, và giữ vai trò quan trọng trong sự xâm nhập, tiếp hợp, nhân lên và tồn tại trong tế bào chủ (Tong et al., 2009).

SARS-CoV-2 có bộ genome là RNA sợi đơn dương, trình tự genome được công bố trên NCBI (NC-045521.2) khoảng 29.9 Kb (Lu et al., 2020). Đánh dấu di truyền của SARS-CoV-2 gồm 13-15 khung đọc mở (ORF: open reading frames) chứa khoảng 3000 nucleotides. Số lượng nucleotide GC chiếm khoảng 38% bộ gen của SARS-CoV-2 và 11 gen mã hóa với 12 protein biểu hiện (Lu et al., 2015; Rota et al., 2003)

1.3. Pathogenesis

Virus CoVs xâm nhập vào tế bào chủ thông qua protein S (Lau et al., 2005). Protein S chứa hai tiểu đơn vị là S1 và S2, đây là các thụ thể trung gian cho sự tiếp hợp màng tế bào của virus. Protein S liên kết với các thụ thể trên tế bào chủ thông qua các thụ thể RBD (receptor binding domain) ở tiểu đơn vị S1 và dưới sự tiếp hợp của tiểu đơn vị S2 trên màng tế bào (Leko et al., 2020). Sự khác nhau giữa các thụ thể RBD của protein S của SARS-CoV và MERS-CoV. MERS-CoV nhận ra các thụ thể dipeptide-peptidase-4, trong khi đó, SARS-CoV và SARS-CoV-2 nhận diện thụ thể ACE2 để bám với protein S của virus (Zang et al., 2020). Sự liên kết của protein S với thụ thể ACE2 kích hoạt những thay đổi về mặt cấu trúc, thúc đẩy protein S từ trạng thái tiền dung hợp sang trạng thái hậu dung hợp. Các protein S ở trạng thái hậu dung hợp tương tác với các glycan liên kết N được đề xuất giúp virus tránh được hệ thống miễn dịch (Cai et al., 2020)

Sau khi xâm nhập vào tế bào chủ, bộ gen của virus (ssRNA) được gắn vào các ribosomes của vật chủ, dẫn đến sự dịch mã của 2 co-terminal các polyprotein lớn được

xử lý thêm bởi các enzyme phân giải protein (proteolysis) (Zang et al., 2020; Hoffmann et al., 2021). Sự phân giải protein do 3CLpro và PLpro làm trung gian cắt các polyprotein lớn thành các thành phần nhỏ hơn để gấp và đóng gói virion, và sau đó điều khiển quá trình nhiễm. Protease là enzyme chính của SARS-CoV-2 có vai trò quan trọng trong trung gian để các hạt virus nhân bản và phiên mã (Shamsi et al., 2021). Ngoài ra enzyme RdRp là một trong những enzyme rất cần thiết trong quá trình sao chép bộ gen của virus. (Graham et al., 2020). Ba enzyme này (3CLpro, PLpro, và RdRp) là các enzyme chịu trách nhiệm cho việc phân giải protein, nhân bản, và sản xuất các hạt virus mới (Shang et al., 2020; Tong et al., 2009). Vì độ trình tự tương đồng cao giữa các protein RdRp và 3CLpro của SARS-CoV-2 và SARS-CoV và MERS-CoV, điều đó làm tin rằng liệu pháp phân tử sử dụng cho SARS-CoV và MERS-CoV có thể sử dụng cho SARS-CoV-2 với hiệu quả tương tự. Tuy nhiên một số nghiên cứu được báo trước đó, các protein S của SARS-CoV-2 có hình thái khác với SARS-CoV do hai vùng tương tác đặc biệt với thụ thể ACE2, đó là điểm khác nhau làm sự phát triển kháng thể và liệu pháp peptide của RBD gai ở SARS-CoV không hiệu quả trong việc chống lại SARS-CoV-2 (Wrapp et al., 2020).

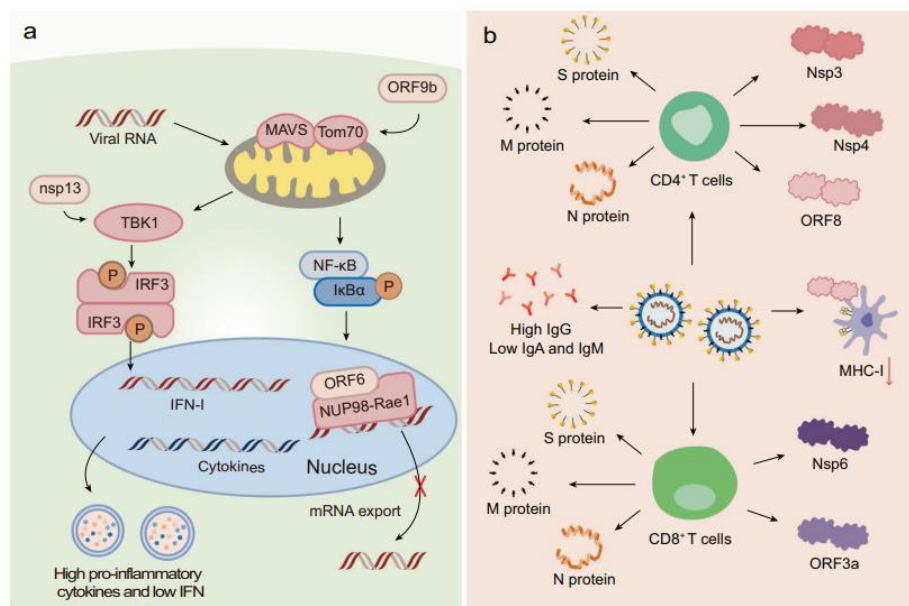
SARS-CoV ảnh hưởng đến tế bào chủ bởi sự tiêu diệt tế bào của nó cũng như là cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào (Suzuki et al., 2020). Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, nhiễm SARS-CoV dẫn đến ảnh hưởng trên tế bào bao gồm sự tự chết của tế bào (apoptosis) và sự phân giải tế bào (cell lysis). Virus gây ra sự dung hợp tế bào dẫn đến sự hình thành syncytia-hợp bào (một tế bào đơn lẻ hoặc một khối tế bào chất có chứa một số nhân, được hình thành do sự hợp nhất của các tế bào hoặc do sự phân chia của các nhân) (Naqvi et al., 2020).

Khả năng sinh bệnh của SARS-CoV-2 liên quan đến hệ thống miễn dịch tự nhiên cũng như miễn dịch thích ứng đặc hiệu (Morse et al., 2020). Trong quá trình nhiễm virus, tế bào lympho-T và các cytokines có vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh. Các thụ thể nhận diện kiểu loại (PRR: Pattern recognition receptor) của miễn dịch bẩm sinh nhận diện các phân tử liên quan đến mầm bệnh hoặc giải phóng bởi phá hủy tế bào được tìm thấy liên quan đến việc điều chỉnh đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng đặc hiệu trong quá trình nhiễm SARS-CoV-2 (Naqvi et al., 2020).

2. Hệ thống đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với SARS-CoV-2

Đáp ứng miễn dịch của cơ thể được chia thành đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng miễn dịch thích ứng đặc hiệu. Khi virus SARS-CoV-2 xâm nhập gây ra mất cân bằng trong đáp ứng miễn dịch của cơ thể ví dụ như nồng độ IFN-I và IFN-III thấp nhưng các cytokine gây viêm cao (high level pro-inflammatory cytokines) (Blanco-Melo et al., 2020; Hadjadj et al., 2020). Tuy nhiên, trong trường hợp nặng bệnh nhân có thể bị giảm bạch huyết và mô viêm phổi với mức độ cao của các cytokine tiền viêm bao gồm IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α và TNF α (Cristina et al., 2020); nsp13 của SARS-CoV-2 nhắm đến con đường IFN bằng cách liên kết với TBK1, protein ORF6 tương tác với các yếu tố NUP98-1 của mRNA, protein ORF9b tương tác trực tiếp với MAVS (Mitochondrial antiviral signaling) thông qua sự tương tác với TOM70 (Translocase of outer membrane) (Gordon et al., 2020). Mặc khác, vẫn còn rất ít bằng chứng cho thấy khả năng miễn dịch bẩm sinh tế bào là mục tiêu chính của việc lây nhiễm SARS-CoV-2. Việc phát hiện RNA của virus trong các tế bào dòng tủy có nguồn gốc từ phổi hoặc BALF của bệnh nhân COVID-19 nặng vẫn cho phép giải thích ở một số các

quốc gia, bao gồm cả quá trình thực bào của tế bào có nguồn gốc từ các tế bào bị nhiễm, yêu cầu đánh giá thêm (Schultze et al., 2021).



Hình 2. Hệ thống đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và hệ thống đáp ứng thích ứng đặc hiệu

Đối với đáp ứng miễn dịch thích ứng đặc hiệu, tế bào lympho TCD-4 đáp ứng chống lại trực tiếp các protein S, M, và N và một phần chống lại các protein khác như nsp3, nsp4 và ORF8. Các tế bào lympho TCD-8 nhận biết các protein M, N, S, nsp6, ORF3a của SARS-CoV-2. Protein ORF8 làm giảm sự điều hòa biểu hiện trên các loại tế bào thông qua sự phân giải lysosome, do đó làm gián đoạn sự trình diện kháng nguyên và giảm khả năng giết các tế bào nhiễm bệnh của các tế bào CTL (tế bào T giết) (Zhang et al., 2020). Ở một số nghiên cứu được báo cáo trước đó đã chứng minh protein N của NCoV gây ra sự bảo vệ đặc hiệu của CTLs (Zhu et al., 2004; Kim et al., 2004). Hơn nữa hiệu giá của kháng thể trung hòa (NAbs: neutralization antibodies) tương quan đáng kể với một số protein N đặc hiệu với tế bào lympho T, từ đó đề xuất sản xuất kháng thể trung hòa có thể được liên kết với sự hoạt hóa kháng virus của tế bào lympho T (Lan et al., 2005; Gralinski et al., 2020). Ở một nghiên cứu khác, protein kháng huyết thanh M biểu hiện hiệu giá trung hòa cao đối với nhiễm SARS-CoV, dấu hiệu cho sự phát triển vắc-xin hiệu quả dựa trên protein (Pang et al., 2004).

Một số nghiên cứu đang điều tra phản ứng tiềm năng của hệ thống miễn dịch trong quá trình nhiễm SARS-CoV-2. Đa số điều chỉ ra rằng, trong quá trình nhiễm virus, bệnh nhân phát triển phản ứng miễn dịch không kiểm soát được, được gây ra bởi đại thực bào và bạch cầu đa nhân. Phản ứng này dẫn đến việc tăng lượng bạch cầu trung tính, IL-6 và các protein C (PCR) và giảm tổng số tế bào lympho (Qin et al., 2020). Trong đáp ứng miễn dịch thích ứng đặc hiệu tế bào T đặc hiệu cho miễn dịch qua trung gian tế bào và tế bào lympho B đối với miễn dịch dịch thể. Thật vậy sự kích hoạt TH1 và Th17 bởi tế bào lympho TH có thể góp phần tăng khả năng phản ứng viêm, trong khi ở tế bào lympho B được hoạt hóa tạo ra các kháng thể đặc hiệu cho SARS-CoV-2 nhằm mục đích trung hòa kháng nguyên virus. Nó được công nhận trước cho việc sản xuất IgG cho miễn dịch thời gian dài và trí nhớ miễn dịch, IgM cung cấp hàng rào chắn đầu tiên trong quá

trình nhiễm virus. Theo đó sự phát hiện IgM gần đây cho thấy sự tiếp xúc gần đây với virus, trong khi việc phát hiện kháng thể IgG cho thấy rằng sự phơi nhiễm có thể xảy ra những ngày trước đó (Cristina et al., 2020). Ở một số báo cáo chi tiết, khi nhiễm SARS-CoV-2, IgM có thể được phát hiện trong máu của nạn nhân sau 3-6 ngày và IgG có thể được phát hiện sau 8 ngày (Li et al., 2020).

2.1. Kháng thể trung hòa SARS-CoV-2

Kháng thể (Abs) đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát sự lây nhiễm virus (Lv et al., 2020). Các dạng kháng thể được sử dụng phổ biến nhất bao gồm kháng thể đơn dòng (mAbs), kháng thể miễn đơn, đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFvs) và đoạn liên kết kháng nguyên chức năng (Fabs). Abs trung hòa đơn dòng có thể được phân lập từ những người đã phục hồi trước đó đã bị nhiễm virus hoặc các mô hình động vật chuyển gen đã được miễn dịch. NAbs, đặc biệt là những thuốc nhắm mục tiêu RBD của SARS-CoV-2, có thể dùng như một phương pháp điều trị đầy hứa hẹn đối với nhiễm virus (Lurie et al., 2020; Wec et al., 2020). Gần đây, RBD không cạnh tranh (cụ thể là RBD-A, RBD-B và RBD-C) đã được xác định, với RBD-A được coi là mục tiêu ưu tiên.

Theo nghiên cứu của Wec et al., (2020) đã cho thấy rằng các kháng thể cạnh tranh ACE2 đã vô hiệu hóa sự lây nhiễm của virus bằng cách ngăn chặn sự liên kết ACE2 và gây ra sự phân ly S1, cũng như chứng minh mối liên hệ yếu giữa hiệu lực của kháng thể và ái lực liên kết của chúng. Tuy nhiên, một báo cáo đã cho thấy mối tương quan giữa liên kết RBD huyết thanh và trung hòa virus (Rogers et al., 2020). Xét về mối quan hệ giữa SARS-CoV và SARS-CoV-2, các nhà khoa học đã xác định các kháng thể trung hòa SARS-CoV có phản ứng chéo với SARS-CoV-2, các kháng thể có nguồn gốc từ các bệnh nhân SARS-COV trước đây chẳng hạn như S309, ADI-55689 và ADI-56046 đã chứng minh là trung hòa chéo đối với SARS-CoV-2 (Pinto et al., 2020).

2.2. Sự phát triển vắc-xin SARS – CoV-2

Vắc-xin được bao gồm nhiều loại như vắc-xin bất hoạt, vắc-xin nucleicacid, vắc-xin vector và vắc-xin đơn vị tái tổ hợp

2.2.1. Vắc-xin bất hoạt và vắc-xin sống nhược độc:

Bất hoạt virus được nói đến là làm cho virus không còn khả năng lây nhiễm và gây độc tế bào thông qua các phương pháp vật lý và phương pháp hóa học mà các kháng nguyên virus vẫn được tương tác bởi sự trình diện kháng nguyên của nhiều loại protein của virus cho hệ thống miễn dịch và ổn định cho sự biểu hiện của các epitope cấu trúc kháng nguyên và dễ dàng sản xuất ra một lượng lớn. Tinh sạch virus đã được sử dụng cho sự phát triển vắc-xin truyền thống và đã tìm thấy được sự ảnh hưởng trong việc phòng trừ bệnh do virus như virus cúm. Vắc-xin bất hoạt SARS- CoV-2 đã được chứng minh có hiệu lực và an toàn trên mô hình động vật. Một nghiên cứu khác đánh giá một ứng cử viên vắc-xin SARS- CoV-2 bất hoạt tinh khiết PiCovac cho thấy sự cảm ứng của kháng thể trung hòa (Nabs) chống lại SARS- CoV-2 ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ rhesus mà không có sự thay đổi cytokine hoặc bệnh lý đáng chú ý nào được quan sát ở khỉ. Ba loại vắc-xin SARS- CoV-2 sống nhược độc đã tận dụng weakness virus cũng như các kháng nguyên dưới các đánh giá tiền lâm sàng. Tuy nhiên, điểm có thể bất gặp ở những vắc-xin này, là sự phụ hồi độc lực ở một số trường hợp có thể làm giảm kháng thể trung hòa và khả năng bảo vệ của hệ thống miễn dịch (Dong et al., 2020)

2.2.2. Vắc-xin nucleic acid

Vắc-xin nucleic acid bao gồm vắc-xin mRNA và vắc-xin DNA, trong đó vắc-xin mRNA được hứa hẹn sẽ thay thế các vắc-xin truyền thống do hiệu lực cao, khả năng phát triển nhanh, thị trường, tuy nhiên vẫn một số vấn đề như về đặc tính hóa lý của vắc-xin mRNA có thể ảnh hưởng như thế nào đối với các tế bào và sự phân bố đến các cơ quan, độ an toàn và hiệu lực của vắc-xin RNA đối với con người là chưa hoàn toàn biết (Pardi et al., 2018; Wang et al., 2020). Khảo sát nghiên cứu ở giai đoạn 1/2 mRNA (BNT162b1) nhắm mục tiêu RBD của protein S, phát triển bởi Prizer và Biotech báo cáo rằng vắc-xin gây ra các triệu chứng cục bộ và hệ thống từ nhẹ đến trung bình ở hầu hết những người tiêm chủng, với vắc-xin gây ra hiệu giá trung hòa cao hơn sau khi tiêm liều thứ hai. Vắc-xin mRNA được đóng gói bởi các hạt lipidnanoparticles (LNP) mã hóa RBD của SARS-CoV-2 được gọi là ARCoV đã tạo ra khả năng bảo vệ mạnh mẽ chống lại SARS-CoV-2 ở chuột và động vật linh trưởng sau hai liều phân vùng miễn dịch. Hơn nữa, nó có thể được bảo quản ở nhiệt độ phòng, sẽ thuận tiện hơn cho việc vận chuyển và bảo quản (Dong et al., 2020).

Ngoài ra, vắc-xin DNA là một trong những vắc-xin cũng có tiềm năng điều trị lớn do khả năng tăng cường cảm ứng tế bào T và sản xuất kháng thể, khả năng tương thích sinh học tuyệt vời của DNA plasmid, sản xuất chi phí thấp và thời hạn sử dụng lâu dài của chúng. Tuy nhiên, nhược điểm của chúng là các phân tử ADN phải vượt qua màng nhân để được phiên mã và nhìn chung chúng có tính sinh miễn dịch. Một đặc điểm đáng chú ý, vắc-xin DNA cảm ứng tế bào lympho TH1 thay vì đáp ứng tế bào lympho TH2 mà không quan sát thấy sự gia tăng bệnh lâm sàng ở khỉ rhesus. Tuy nhiên, một báo cáo liên quan đến vắc-xin DNA MERS-CoV đã quan sát thấy NAb chỉ ở một nửa số đối tượng và hiệu giá suy giảm đáng kể trong quá trình theo dõi nghiên cứu. Các nghiên cứu trong tương lai nên khám phá xem liệu vắc-xin DNA có hiệu quả trong việc tạo ra NAb lâu dài hay không và liệu các phản ứng kháng thể không trung hòa có thể mang lại sự bảo vệ hay gây ra bệnh nặng hơn.

2.2.3. Vắc-xin tiểu phần và hạt giống virus

Vắc-xin tiểu phần là vắc-xin được biết đến chỉ chứa một số thành phần của virus và không bao gồm toàn bộ các phức hợp kháng nguyên của virus ở một số nguyên nhân gây mất cân bằng hệ thống miễn dịch. Theo Yang và cộng sự năm 2019, đã xây dựng vắc-xin tiểu phần bao gồm phần còn lại 319-545 của RBD ở SARS-CoV-2 và sản xuất nó thông qua sự biểu hiện ở hệ thống của baculovirus (Afrough et al., 2019).

Các hạt giống virus (VLPs- Virus like particles) được cấu tạo từ các loại protein dựa vào đó, vắc-xin bao gồm các thành phần protein từ vỏ capsid của virus. VLPs kích thích đáp ứng miễn dịch cao do có cấu trúc tương tự và nó an toàn hơn các loại vắc-xin khác bởi do các VLPs được loại bỏ vật liệu di truyền (Afrough et al., 2019).

3. Vắc-xin COVID-19

3.1. Độ an toàn và hiệu lực của vắc-xin COVID-19

Hiện tại, trên thế giới và kể cả Việt Nam đang chạy đua với căn bệnh Covid-19, để phòng ngừa bệnh lây lan cũng như hạn chế tỷ lệ tử vong, các nước tập trung phát triển vắc-xin và các loại thuốc điều trị Covid. Ở tại Việt Nam, theo HCDC tính đến giữa tháng 9 có 8 loại vắc-xin được cấp phép phòng ngừa Covid bao gồm: AZD1222 (AstraZeneca), Spikevax (COVID-19 vaccine Moderna), Comirnaty (Pfizer BioNTech), Vero-cell (Sinopharm), vắc-

xin Abdala (AIAC), Hayat-Vax, vắc-xin Janssen, Vắc-xin Sputnik-V (Gamalya). Khả năng tác động phòng ngừa SARS-CoV-2 của một số loại vắc-xin được mô tả như phía dưới.

Theo kết quả nghiên cứu thử nghiệm AZD1222 (AstraZeneca) của Voysey và cộng sự (2021), trong khoảng thời gian từ ngày 23 tháng 4 đến ngày 6 tháng 12 năm 2020, có 24422 người tham gia đã được tuyển chọn cho nghiên cứu, trong đó 17178 người được lựa chọn để đưa vào nhóm nghiên cứu chính (8597 người được tiêm ChAdOx1 nCoV-19 và 8581 người được tiêm giả dược), đến ngày 7 tháng 12 năm 2020 ngừng ghi nhận số liệu phân tích. Kết quả nghiên cứu đã ghi nhận 332 trường hợp dương tính với Covid-19 có biểu hiện triệu chứng hơn 14 ngày sau liều thứ hai, với 84 (1%) trường hợp trong 8597 người tham gia được tiêm ChAdOx1 nCoV-19 và 284 (2.9%) trong 8581 người tham gia được tiêm giả dược. Hiệu quả tổng thể của vắc xin hơn 14 ngày sau liều thứ hai là 66.7% (khoảng tin cậy khoảng 95%, giao động từ 57.4 đến 74.0). Không có trường hợp nào nhập viện vì Covid-19 trong nhóm được tiêm ChAdOx1 nCoV-19 sau 21 ngày, ghi nhận 15 trường hợp nhập viện do Covid-19 trong nhóm được tiêm giả dược. Có 108 (0.9%) trong số 12.282 người được tiêm ChAdOx1 nCoV-19 và 127 (1.1%) trong số 11.962 người được tiêm giả dược có tác dụng phụ nghiêm trọng, có 7 ca tử vong được coi là không liên quan đến tiêm chủng (2 ca ở nhóm tiêm ChAdOx1 nCoV-19, 5 ca ở nhóm tiêm giả dược), 1 ca tử vong liên quan đến Covid-19 ở nhóm tham gia tiêm giả dược. Các phân tích thăm dò trong nghiên cứu cho thấy hiệu quả của vắc xin sau 1 liều tiêu chuẩn từ 3 đến 12 tuần sẽ đạt 76% (giao động từ 59.3 đến 85.9), khả năng bảo hộ của vắc xin không giảm đi trong vòng 3 tháng đầu tiên. Tương tự, mức độ của kháng thể được duy trì trong giai đoạn 3 tháng đầu tiên và bắt đầu suy giảm từ tháng thứ 3. Ở những người tham gia được tiêm đủ hai liều tiêu chuẩn, sau 12 tuần kể từ khi tiêm mũi 2 thì khả năng bảo hộ của vắc xin cao hơn (81.3%) so với những trường hợp có thời gian dưới 6 tuần (55.1%). Những quan sát về tính sinh miễn dịch sau khi tiêm mũi 2 cho thấy người có thời gian tiêm từ 12 tuần trở lên có đáp ứng của kháng thể cao gấp 2 lần so với người có thời gian tiêm dưới 6 tuần ở nhóm từ 18 đến 55 tuổi. Vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) đã được Cơ quan quản lý về thuốc và sản phẩm chăm sóc sức khỏe của Vương quốc Anh phê duyệt để sử dụng khẩn cấp, với phác đồ gồm hai liều tiêu chuẩn được tiêm trong khoảng thời gian từ 4–12 tuần.

Theo kết quả nghiên cứu của Polack và cộng sự (2020) về độ an toàn và hiệu quả của vắc-xin BNT162b2 mRNA Covid-19, nghiên cứu được thực hiện từ tháng 7 đến tháng 11 năm 2020, đã có 43448 người trưởng thành được lựa chọn ngẫu nhiên tại 152 địa điểm từ các nước Argentina, Brazil, Đức, Nam Phi, Thổ Nhĩ Kỳ và Hoa Kỳ được tiến hành tiêm thử nghiệm, trong đó: 21720 người được tiêm BNT16b2 (Pfizer) hai liều cách nhau 21 ngày và 21728 người được tiêm giả dược. Nghiên cứu ghi nhận kết quả là: có 8 trường hợp nhiễm SARS-Cov-2 phát bệnh ít nhất 7 ngày sau liều thứ hai trong số 21720 người tiêm BNT162b2 và 162 trường hợp trong 21728 người được tiêm giả dược, cho thấy BNT162b2 có hiệu quả 95% trong việc ngăn ngừa Covid-19 (khoảng tin cậy khoảng 95%, giao động từ 90.3 đến 97.6). Cũng trong nghiên cứu này, hiệu quả vắc xin NBT162b2 đạt khoảng 90% đến 100% khi được quan sát trên các phân nhóm được xác định theo tuổi, giới tính, chủng tộc, dân tộc, chỉ số cơ thể cơ bản và sự hiện diện của các điều kiện như nhau, ghi nhận: trong 10 trường hợp có triệu chứng bệnh nặng do Covid-19 khởi phát sau khi tiêm liều đầu tiên thì có 9 trường hợp xảy ra ở nhóm được tiêm giả dược và 1 trường hợp ở nhóm được tiêm BNT162b2. Phác đồ điều trị hai liều BNT162b2 tiêu chuẩn bảo vệ 95% những người từ 16 tuổi trở lên khỏi Covid-19. Mức độ an toàn

nằm trong khoảng thời gian trung bình là 2 tháng sau khi tiêm đủ 2 liều tiêu chuẩn tương tự như các vắc-xin virus khác.

Kết quả nghiên cứu về ảnh hưởng và hiệu quả vắc-xin mRNA-1273 SARS-CoV-2 của Baden và cộng sự (2021), được thực hiện tại 99 trung tâm trên khắp Hoa Kỳ đối tượng trong nghiên cứu là những người có nguy cơ cao bị nhiễm SARS-Cov-2 hoặc các biến thể của nó, người tham gia được chỉ định ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 để tiêm 2 mũi mRNA-1273 (100 µg) hoặc giả dược cách nhau 28 ngày. Mục đích là ngăn ngừa bệnh Covid-19 ít nhất 14 ngày sau khi tiêm mũi thứ 2 cho những người tham gia chưa nhiễm SARS-Cov-2. Nghiên cứu này có 30420 tình nguyện viên tham gia, được chia ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 để tiêm vắc xin hoặc giả dược (mỗi nhóm 15210 tham gia). Hơn 96% người tham gia được tiêm đủ cả 2 mũi và 2.2% trường hợp đã xác nhận có triệu chứng do nhiễm SARS-Cov-2 trước đây. Các ca bệnh có triệu chứng do Covid-19 gây ra được ghi nhận có 185 người trong nhóm được tiêm giả dược (56.5 trên 1000 người/năm, khoảng tin cậy 95%, giao động từ 48.7 đến 65.3) và 11 người trong nhóm được tiêm mRNA-1273 (3.3 trên 1000 người/năm, khoảng tiêu chuẩn 95%, giao động từ 1.7 đến 6.0). Hiệu quả của vắc xin trong nghiên cứu này là 94,1% (khoảng tin cậy 95%, giao động từ 89.3 đến 96,8, $P < 0.001$). Hiệu quả của vắc xin tương tự nhau trong các phân tích thứ cấp trong nghiên cứu này, bao gồm đánh giá hiệu quả 14 ngày sau liều đầu tiên, các phân tích bao gồm những người tham gia đã xác định nhiễm Covid-19 trước đó, và phân tích những người tham gia từ 65 tuổi trở lên. Ghi nhận 30 trường hợp tham gia có biểu hiện bệnh nghiêm trọng do Covid-19, với 1 trường hợp tử vong; tất cả 30 trường hợp này đều nằm trong nhóm được tiêm giả dược. Vắc xin mRNA-1273 cho thấy hiệu quả 94,1% trong việc ngăn ngừa bệnh Covid-19, kể cả khi bệnh nặng. Ngoài các phản ứng tại chỗ do tiêm chủng thì không xác định được vấn đề nào đáng lo ngại trong việc đảm bảo an toàn.

Trong quá trình hình thành và phát triển vắc-xin, phương pháp đưa một phần hoặc toàn bộ mầm bệnh sau khi được bất hoạt nhằm kích thích cơ thể tự tạo ra tình trạng miễn dịch chống lại tác nhân gây bệnh đã sớm được sử dụng, được gọi là vắc-xin bất hoạt. Đối tượng gây bệnh sau khi được nuôi cấy sẽ được bất hoạt bằng nhiều phương pháp khác nhau, nhưng chủ yếu là formaldehyde và β -Propiolactone (BPL) (Sanders et al., 2015). Về mặt sản xuất, vắc-xin bất hoạt được điều chế tương đối đơn giản, ít thủ tục pháp lý để thông hành, ít gây phản ứng phụ, độ an toàn cao cho cả người được tiêm chủng và người xung quanh (Zepp, 2010). Ngày nay, cùng với sự xuất hiện của các loại vắc-xin mới có nguồn gốc từ protein tái tổ hợp, DNA, RNA, ... thì vắc-xin bất hoạt vẫn không ngừng được phát triển và đóng góp to lớn vào công tác phòng chống dịch bệnh toàn cầu, đặc biệt đối với tác nhân gây bệnh virus. Điển hình, trong đại dịch toàn cầu do virus corona chủng mới (SARS-CoV-2) gây ra, vắc-xin Vero-cell do công ty Sinopharm (Trung Quốc) sản xuất là một trong sáu loại vắc-xin đầu tiên được đưa vào danh sách sử dụng khẩn cấp của WHO. Vắc-xin Sinopharm được điều chế bằng phương pháp sử dụng β -Propiolactone (BPL) để bất hoạt các hạt virus SARS-CoV-2, kháng nguyên virus được tinh chế và hấp phụ bằng nhôm hydroxit. Theo WHO, đối tượng tiêm là người trên 18 tuổi, số lượng liều tiêm bắt cần thiết là hai, cách nhau từ ba đến bốn tuần với thể tích 0,5 mL mỗi lần. Đánh giá hiệu quả vắc-xin giai đoạn ở ba đã cho thấy sau 14 ngày ở liều tiêm thứ hai có hiệu quả chống lại việc nhiễm SARS-CoV-2 có triệu chứng là 79%. Hiệu quả của vắc-xin đối với việc nhập viện là 79%. Ở giai đoạn thử nghiệm thứ ba tại các nước Argentina, Bahrain, Ai Cập, Maroc, Pakistan, Peru và các Tiểu vương quốc Ả Rập Thống nhất (UAE) với nhiều tín hiệu khả quan về khả năng giảm tỷ nhiễm cũng như

giảm tỷ lệ tử vong. Thực tế, theo công bố của chính phủ Hungary ngày 18 tháng 7, sau hai mũi tiêm, tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 ở vắc-xin Sinopharm là 0,114%, tỷ lệ nhập viện là 0,0018%. Tỷ lệ tử vong sau khi tiêm đủ hai mũi vaccine là 0,004%, đặc biệt ở đối tượng 40 đến 60 tỷ lệ gần bằng 0.

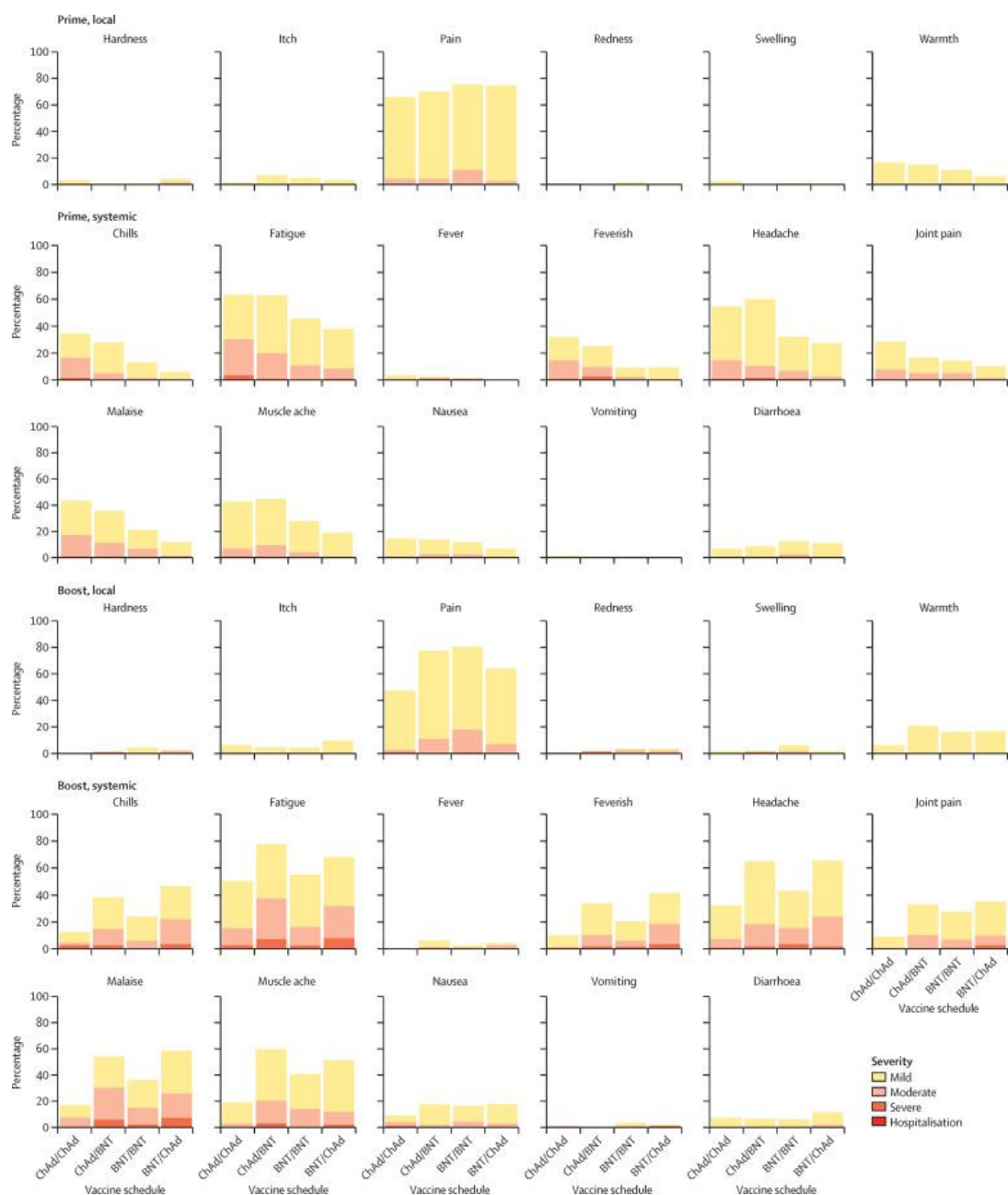
3.2. Kết hợp vắc-xin

Hiện nay, không những tại Việt Nam và các nước trên thế giới đều quan tâm đáng kể việc tiêm vắc-xin COVID-19 để một phần giảm thiểu về tình trạng thiếu hụt nguồn cung vắc-xin dẫn đến làm giảm tốc độ triển khai tiêm vắc-xin cho người dân nên vấn đề trong việc kết hợp các loại vắc-xin đang là một vấn đề được đặt ra hiện tại. Theo nghiên cứu của Shaw et al., (2021) đối với một số khuyến nghị thay đổi liên quan đến việc sử dụng vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 (ChAd) COVID-19 (Vaxzevria, AstraZeneca), ở một số quốc gia đang khuyến cáo những người trước đây từng tiêm loại vắc-xin này có thể thay thế liều thứ hai bằng vắc-xin mRNA hiện có trên thị trường trong đó đặc biệt và phổ biến nhất là vắc-xin BNT162b2 (BNT) COVID-19 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech). Cho đến nay chưa có dữ liệu nào về tính sinh miễn dịch, khả năng phản ứng và tính an toàn cho các liệu trình vắc-xin như vậy. Nghiên cứu được thực hiện bắt đầu vào ngày 11/02/2021 và hoàn thành 26/02/2021 với 830 người tham gia được chọn ngẫu nhiên từ 978 người đăng ký. 463 người đăng ký tham gia ngẫu nhiên vào bốn nhóm với khoảng thời gian 28 ngày và 367 người tham gia được phân ngẫu nhiên vào nhóm có khoảng thời gian 84 ngày. Tất cả 463 người tham gia nhóm 28 ngày được chỉ định vắc-xin ban đầu, và nhóm 84 ngày được nhận mũi vắc-xin bổ trợ. Trong đó 463 người tham gia có độ tuổi trung bình là 57 tuổi (dao động 50-69), 212 (chiếm 46%) người tham gia là phụ nữ và 117 (chiếm 25%) từ các dân tộc thiểu số với các đặc điểm cân bằng giữa các nhóm nghiên cứu. Trong các nhóm có lịch tiêm vắc xin tương đồng, khả năng gây phản ứng toàn thân cao hơn sau liều chính ở nhóm ChAd và sau liều tăng cường ở nhóm BNT được mô tả như trong Hình 3.

Cả hai lịch trình vắc-xin dị loại đều gây ra phản ứng toàn thân cao hơn sau khi dùng liều tăng cường hơn so với dùng các liều tương đồng của chúng, với 37 (34%) trong số 110 người nhận ChAd và BNT cho liều tăng cường so với 11 (10%) trong số 112 người nhận ChAd cho cả liều chính và liều tăng cường (chênh lệch 24%, 95% CI 13-35%). Tình trạng sốt được báo cáo bởi 47 (41%) trong số 114 người nhận BNT cho liều chính và ChAd cho liều tăng cường, so với 24 (21%) trong số 112 người nhận BNT cho cả hai liều (chênh lệch 21%, KTC 95% 8-33%). Sự gia tăng tương tự cũng được quan sát thấy đối với ớn lạnh, mệt mỏi, nhức đầu, đau khớp, khó chịu và đau cơ. Không có trường hợp nào nhập viện do các triệu chứng gây ra, và hầu hết sự gia tăng khả năng sinh phản ứng này được quan sát thấy trong 48 giờ sau khi tiêm chủng. Những người tham gia được khuyến cáo rằng paracetamol có thể làm giảm tác dụng phụ của vắc-xin. Việc sử dụng paracetamol trong vắc-xin sau khi tăng cường 48 giờ được báo cáo bởi 40 (36%) trong số 112 người nhận ChAd cho cả liều ban đầu và liều tăng cường, 63 (57%) trong số 110 người nhận ChAd cho liều tăng cường và BNT, 48 (41%) trong số 117 người nhận BNT cho cả hai liều, và 68 (60%) trong số 114 người nhận BNT cho liều ban đầu và ChAd cho liều tăng cường, do đó phản ánh mô hình phản ứng.

Ngoài ra việc chọn vắc-xin cho cả hai liều để tiêm dựa trên đặc tính sinh học và khả năng hệ thống miễn dịch của cơ thể do khả năng trung hòa kháng thể được tạo ra ở liều 1 đối với việc tiêm mũi 2, một số báo cáo về miễn dịch học cho thấy rằng việc tiêm

mũi 1 sử dụng vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 (Astrazeneca, Anh) được khuyến khích tiêm mũi 2 liều bổ sung với các vắc-xin mRNA Spikevac (Morderna) và Comirnaty (Pfizer BioNTech) để tránh hiện tượng hòa kháng thể, một phần sử dụng vắc-xin mRNA nguyên nhân là do vắc-xin mRNA được bao bọc bởi các hạt nano-lipid giúp hạn chế được sự trùng hòa kháng thể ở liều một tạo ra. Tuy nhiên, sự kết hợp các loại vắc-xin còn phụ thuộc vào sự chọn lựa của Chính quyền và Bộ Y tế dựa trên các nghiên cứu khác để ứng dụng trong việc tiêm phòng có hiệu quả chống virus SARS-CoV-2.



Hình 3. Mức độ của các phản ứng tại chỗ và toàn thân trong các ngày 0-7 sau khi tiêm chủng ChAdOx1 nCoV-19 (ChAd hoặc BNT162b2 (BNT)).

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành bài tham luận liên quan đến virus SARS-CoV-2, hệ thống đáp ứng miễn dịch của cơ thể và vắc-xin Covid-19, xin gửi lời cảm ơn đến tất cả các bạn trong quá trình đã hỗ trợ, đưa ra nhận xét và cung cấp thêm một số kiến thức và đưa ra các lời góp ý sâu sắc để hoàn thành bài tham luận. Cuối cùng xin gửi lời cảm ơn đến ban tổ chức và hội đồng mang đến cuộc thi tham luận góp phần giúp chúng tôi trau dồi thêm kiến thức và trau dồi thêm về nghiên cứu khoa học trong lĩnh vực nghiên cứu. Trân trọng.

Tài liệu tham khảo

- Afrough, B., Dowall, S., & Hewson, R. (2019). Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clinical & Experimental Immunology*, 196(2), 157-166.
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... & Zaks, T. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403-416.
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., ... & Albrecht, R. A. (2020). Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036-1045.
- Cai, Y., Zhang, J., Xiao, T., Peng, H., Sterling, S. M., Walsh, R. M., ... & Chen, B. (2020). Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*, 369(6511), 1586-1592.
- Cristina, S., Concetta, R., Francesco, R., & Annalisa, C. (2020). SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *International immunopharmacology*, 84, 106519.
- Dong, Y., Dai, T., Wei, Y., Zhang, L., Zheng, M., & Zhou, F. (2020). A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-14.
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses*, 1-23.
- Gordon, D. E., Jang, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., White, K. M., ... & Krogan, N. J. (2020). A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 583(7816), 459-468.
- Graham, R. L., Sparks, J. S., Eckerle, L. D., Sims, A. C., & Denison, M. R. (2008). SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis. *Virus research*, 133(1), 88-100.
- Gralinski, L. E., & Menachery, V. D. (2020). Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020; 12(2): 135.
- Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., ... & Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724.
- Hellewell, J., Abbott, S., Gimma, A., Bosse, N. I., Jarvis, C. I., Russell, T. W., ... & Eggo, R. M. (2020). Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *The Lancet Global Health*, 8(4), e488-e496.
- Hoffmann, M., Arora, P., Groß, R., Seidel, A., Hörnich, B. F., Hahn, A. S., ... & Pöhlmann, S. (2021). SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and P. 1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*, 184(9), 2384-2393.
- Kim, T. W., Lee, J. H., Hung, C. F., Peng, S., Roden, R., Wang, M. C., ... & Wu, T. C. (2004). Generation and characterization of DNA vaccines targeting the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of virology*, 78(9), 4638-4645.
- Lan, J., Yao, Y., Deng, Y., Chen, H., Lu, G., Wang, W., ... & Tan, W. (2015). Recombinant receptor binding domain protein induces partial protective immunity in rhesus macaques against Middle East respiratory syndrome coronavirus challenge. *EBioMedicine*, 2(10), 1438-1446.
- Lau, Y. L., & Peiris, J. M. (2005). Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Current opinion in immunology*, 17(4), 404-410.

- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology*, 5(4), 562-569.
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., ... & Ye, F. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM- IgG combined antibody test for SARS- CoV- 2 infection diagnosis. *Journal of medical virology*, 92(9), 1518-1524.
- Lu, R., Wang, Y., Wang, W., Nie, K., Zhao, Y., Su, J., ... & Tan, W. (2015). Complete genome sequence of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) from the first imported MERS-CoV case in China. *Genome announcements*, 3(4), e00818-15.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R., & Halton, J. (2020). Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 1969-1973.
- Lv, H., Wu, N. C., Tsang, O. T. Y., Yuan, M., Perera, R. A., Leung, W. S., ... & Mok, C. K. (2020). Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell reports*, 31(9), 107725.
- Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., & Liu, W. R. (2020). Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*, 21(5), 730.
- Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., ... & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(10), 165878.
- Pang, H., Liu, Y., Han, X., Xu, Y., Jiang, F., Wu, D., ... & Rao, Z. (2004). Protective humoral responses to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus: implications for the design of an effective protein-based vaccine. *Journal of general virology*, 85(10), 3109-3113.
- Pinto, D., Park, Y. J., Beltramello, M., Walls, A. C., Tortorici, M. A., Bianchi, S., ... & Corti, D. (2020). Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, 583(7815), 290-295.
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Gruber, W. C. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*.
- Qin, C., Ziwei, M. P. L. Z. M., Tao, S. Y. M. Y., Ke, P. C. X. M. P., & Shang, M. M. P. K. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China; *Clinical Infectious Diseases*; Oxford Academic. *Clinical Infectious Diseases*.
- Rogers, T. F., Zhao, F., Huang, D., Beutler, N., Burns, A., He, W. T., ... & Burton, D. R. (2020). Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science*, 369(6506), 956-963.
- Rota, P. A., Oberste, M. S., Monroe, S. S., Nix, W. A., Campagnoli, R., Icenogle, J. P., ... & Bellini, W. J. (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *science*, 300(5624), 1394-1399.
- Sanders, B., Koldijk, M., & Schuitemaker, H. (2015). Inactivated viral vaccines. In *Vaccine analysis: strategies, principles, and control* (pp. 45-80). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Schultze, J. L., & Aschenbrenner, A. C. (2021). COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*.
- Shamsi, A., Mohammad, T., Anwar, S., AlAjmi, M. F., Hussain, A., Rehman, M. T., ... & Hassan, M. I. (2020). Glecaprevir and Maraviroc are high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: possible implication in COVID-19 therapy. *Bioscience reports*, 40(6), BSR20201256.
- Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., ... & Li, F. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 581(7807), 221-224.
- Shaw, R. H., Stuart, A., Greenland, M., Liu, X., Van-Tam, J. S. N., & Snape, M. D. (2021). Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet*, 397(10289), 2043-2046.

- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature reviews Drug discovery*, 17(4), 261-279.
- Tong, T. R. (2009). Drug targets in severe acute respiratory syndrome (SARS) virus and other coronavirus infections. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 9(2), 223-245.
- Tong, T. R. (2009). Drug targets in severe acute respiratory syndrome (SARS) virus and other coronavirus infections. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 9(2), 223-245.
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... & Bird, O. (2021). Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*, 397(10277), 881-891.
- Wang, F., Kream, R. M., & Stefano, G. B. (2020). An evidence based perspective on mRNA-SARS-CoV-2 vaccine development. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e924700-1.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
- Wang, M., Wu, Q., & Xu, W. (2020). Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. *medRxiv preprint*. Posted online February, 18.
- Wec, A. Z., Wrapp, D., Herbert, A. S., Maurer, D. P., Haslwanter, D., Sakharkar, M., ... & Walker, L. M. (2020). Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. *Science*, 369(6504), 731-736.
- Wec, A. Z., Wrapp, D., Herbert, A. S., Maurer, D. P., Haslwanter, D., Sakharkar, M., ... & Walker, L. M. (2020). Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. *Science*, 369(6504), 731-736.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263.
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., ... & Jiang, T. (2020). Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell host & microbe*, 27(3), 325-328.
- Zepp, F. (2010). Principles of vaccine design—lessons from nature. *Vaccine*, 28, C14-C24.
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*, 46(4), 586-590.
- Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., ... & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730-1741.
- Zhang, Y., Zhang, J., Chen, Y., Luo, B., Yuan, Y., Huang, F., ... & Zhang, H. (2020). The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through potently downregulating MHC-I. *BioRxiv*.
- Zhu, M. S., Pan, Y., Chen, H. Q., Shen, Y., Wang, X. C., Sun, Y. J., & Tao, K. H. (2004). Induction of SARS-nucleoprotein-specific immune response by use of DNA vaccine. *Immunology letters*, 92(3), 237-243.
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177-1179.