

ASSESSMENT OF THE FLUCTUATION OF ANTI-SARS-COV-2 IGG TITLE AND RELATED FACTORS IN COVID-19 PATIENTS

Dang Duc Hoan*, Do Manh Thang

Son Tay General Hospital - 304 A Le Loi, Son Tay Dist, Hanoi City, Vietnam

Received: 12/11/2024

Revised: 21/12/2024; Accepted: 26/12/2024

ABSTRACT

Objective: To determine the change in anti-SARS-CoV-2 IgG concentration in CoVid-19 patients in Hanoi and to study the factors related to anti-SARS-CoV-2 IgG concentration in the above subjects.

Subjects and methods: Cross-sectional descriptive study at 4 time points: T0 (While being treated at the Central Tropical Hospital: 271 patients); T6 (After 6 months of infection: 250 patients); T12 (After 12 months of infection: 250 patients) and T18 (After 18 months of infection: 270 patients).

Results: Regarding age: group T0 has the highest average age: 55.5 ± 16.4 (4 - 90); In terms of gender: women account for the majority in groups T6; T12 and T18, while men in group T0 are more numerous, accounting for 59.4%. BMI of the 4 stages are similar, mainly classified as normal (18 - 25); In terms of underlying diseases: Group T0 has the highest rate of underlying diseases, accounting for 60.89%, while T6 is 25.2%; group T12 is 22%; group T18 is 21.9%; In terms of vaccination history: Group T0 has received the least 32.1% of vaccinations; In terms of disease severity: Group T0 has the highest rate of severe and critical: 43.5% and 28.8%. Antibody concentration of group T0: 494.55 UI/ml (106.43- 1119.17); T6: 355.58 UI/ml (241.95- 507.13); T12: 173.62 UI/ml (133.01- 229.47); T18: 74.9 UI/ml (53.13- 106.17).

Conclusion: Correlation was found between disease types and anti-SARS CoV-2 antibody concentration in group T0. Anti-SARS CoV-2 antibody concentration decreased over time but still existed up to 18 months after infection.

Keywords: Covid-19, anti-SARS CoV-2 IgG; disease types, Son Tay General Hospital.

*Corresponding author

Email: Drdang9806@gmail.com **Phone:** (+84) 912126506 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66i1.1953**

ĐÁNH GIÁ BIẾN ĐỘNG NỒNG ĐỘ ANTI SARS-COV-2 IGG VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN COVID 19

Đặng Đức Hoàn*, Đỗ Mạnh Thắng

Bệnh viện Đa khoa Sơn Tây - 304 A Lê Lợi, H. Sơn Tây, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 12/11/2024

Chỉnh sửa ngày: 21/12/2024; Ngày duyệt đăng: 26/12/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định sự thay đổi nồng độ anti SARS-CoV-2 IgG ở bệnh nhân Covid-19 và tìm hiểu các yếu tố liên quan đến nồng độ anti SARS – CoV- 2 IgG ở những đối tượng trên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tại 4 mốc thời gian: T0 (Khi đang điều trị tại Bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương: 271 người bệnh); T6 (Sau khi nhiễm bệnh 6 tháng: 250 người bệnh); T12 (Sau khi nhiễm 12 tháng: 250 người bệnh) và T18 (Sau khi nhiễm 18 tháng: 270 người bệnh).

Kết quả: Về tuổi: nhóm T0 có độ tuổi trung bình cao nhất: $55,5 \pm 16,4$ (4 - 90); Về giới tính: nữ giới chiếm phần lớn với ở các nhóm T6; T12 và T18, trong khi nam giới nhóm T0 lại nhiều hơn chiếm 59,4%. BMI của 4 giai đoạn tương đương nhau chủ yếu xếp loại bình thường (18 – 25); Về bệnh nền: Nhóm T0 có tỷ lệ bệnh nền cao nhất chiếm 60,89%, trong khi T6 là 25,2%; nhóm T12 là 22%; nhóm T18 là 21,9%; Về tiền sử tiêm vắc xin: Nhóm T0 tiêm ít nhất 32,1%; Về mức độ bệnh: Nhóm T0 có tỷ lệ nặng và nguy kịch cao nhất: 43,5% và 28,8%. Nồng độ kháng thể của nhóm T0: 494,55 UI/ml(106,43- 1119,17); T6: 355,58 UI/ml(241,95- 507,13); T12: 173,62 UI/ml(133,01- 229,47); T18: 74,9 UI/ml(53,13- 106,17).

Kết luận: Có mối liên quan giữa các thể bệnh và nồng độ kháng thể anti SARS CoV-2 ở nhóm T0. Nồng độ kháng thể anti SARS CoV-2 giảm dần theo thời gian nhưng vẫn tồn tại đến 18 tháng sau nhiễm bệnh.

Từ khóa: Covid -19, anti SARS CoV-2 IgG; các thể bệnh, Bệnh viện đa khoa Sơn Tây.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus Corona (CoV) là một họ virus RNA lớn, có thể gây bệnh cho cả động vật và con người, trong lịch sử đã từng có 2 lần họ virus này đã gây nên đại dịch: Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS-CoV) năm 2002 và Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV) năm 2012. Từ tháng 12 năm 2019, một chủng virus corona mới (SARS-CoV-2) đã được xác định là căn nguyên gây dịch Viêm đường hô hấp cấp tính (COVID-19) tại thành phố Vũ Hán (tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc), sau đó lan rộng ra toàn thế giới gây đại dịch toàn cầu¹. Mặc dù số lượng ca nhiễm và tử vong do bệnh Covid-19 tại Việt Nam và trên thế giới đã giảm xuống trong thời gian qua. Tuy nhiên Ủy ban tình trạng khẩn cấp về đại dịch COVID-19 cho rằng COVID-19 tiếp tục là một dịch bệnh truyền nhiễm nguy hiểm có khả năng gây ra thiệt hại lớn đến sức khỏe người dân và hệ thống y tế².

Bắt chập tốc độ phát triển vắc-xin chống lại COVID-19 nhanh phi thường và các nỗ lực tiêm chủng hàng loạt

vẫn đang tiếp tục, bao gồm các hướng dẫn khuyến nghị dùng vắc-xin tăng cường, sự xuất hiện liên tục của các chủng biến thể mới của SARS-CoV-2 đồng thời với sự suy giảm miễn dịch sau tiêm vắc xin đã được ghi nhận có nguy cơ phá vỡ tiền bộ đáng kể đã đạt được cho đến nay trong việc ngăn chặn sự lây lan của vi-rút SARS-CoV-2. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đánh giá sự biến động nồng độ Anti SARS-CoV-2 IgG ở bệnh nhân Covid-19” nhằm góp phần cùng các nhà khoa học toàn thế giới chung tay ngăn chặn triệt để đại dịch Covid 19, với 2 mục tiêu:

1. Xác định sự thay đổi nồng độ anti SARS-CoV-2 IgG ở bệnh nhân Covid-19

2. Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến nồng độ anti SARS – CoV-2 IgG ở những đối tượng trên.

*Tác giả liên hệ

Email: Drdang9806@gmail.com Điện thoại: (+84) 912126506 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66i1.1953>

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Từ: 01/09/2022 – 31/12/2022.

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định covid 19 theo “hướng dẫn chuẩn đoán và điều trị covid 19” ban hành kèm theo Quyết định 2008/QĐ-BYT ngày 26 tháng 4 năm 2021 của bộ Y tế.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Không đủ các thông tin nghiên cứu.
- + Không tình nguyện tham gia nghiên cứu
- + Bệnh nhân nhiễm bệnh trong thời gian điều trị tại Bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương nếu thời gian khởi phát bệnh dưới 1 tuần sẽ không được chọn vào nghiên cứu.
- + Bệnh nhân tiêm vắc- xin cách thời điểm nhiễm dưới 6 tháng sẽ không được chọn vào nghiên cứu.
- + Bệnh nhân nhiễm bệnh thuộc nhóm cắt ngang sau khi ra viện 6 tháng; 12 tháng và 18 tháng được tiêm vắc xin sẽ không được chọn vào nghiên cứu.

2.2. Địa điểm tiến hành nghiên cứu:

Bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương giai đoạn T0 và các Thành phố Hà Nội .

2.3. Thời gian nghiên cứu:

2.4. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.5. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

Chọn mẫu chủ đích gồm những nhân viên tình nguyện tham gia nghiên cứu, không xác suất

Nghiên cứu chia làm 4 mốc thời gian: T0 (Khi đang điều trị tại Bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương; 271 người bệnh); T6 (Sau khi nhiễm bệnh 6 tháng; 250 người bệnh); T12 (Sau khi nhiễm 12 tháng; 250 người bệnh) và T18 (Sau khi nhiễm 18 tháng; 270 người bệnh)

2.6. Các biến số và các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

- Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định nhiễm, phân loại thể bệnh và điều trị Covid -19: Theo quyết định số 250/QĐ-BYT ngày 28/1/2022 của bộ Y tế về: “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19”

- Biến số: tuổi(< 18; 18 – 35; 35 – 60; >60); giới tính: (Nam, nữ); BMI(Gầy; bình thường, thừa cân, béo phì) Bệnh nền: (THA; Tim mạch; Bệnh khác; Không); Nhóm máu(A; B; AB; O); Thể bệnh(Nhẹ; trung bình; nặng, tử vong); Nồng độ kháng thể, sử dụng kháng virus; tái nhiễm

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Mối liên quan giữa tuổi và nồng độ anti SARS – CoV-2 IgG

Tuổi	Thời điểm xét nghiệm							
	T0		T6		T12		T18	
	n	Trung vị Nồng độ KT (UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT (UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT (UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT (UI/ml)
< 18	2	333,13	21	274,34	19	172,6	27	49,89
18- 35	49	233,89	56	345,07	81	164,32	67	80,41
35- 60	82	592,75	108	326,92	110	181,96	132	75,18
> 60	138	510,32	65	454,67	40	158,22	44	81,65
Tổng	271	494,55	250	355,58	250	173,62	270	74,9
p	0,15		0,0001		0,89		0,014	

Ở thời điểm T6 và T18 nồng độ kháng thể của nhóm > 60 tuổi cao hơn so với các nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 2. Liên quan giữa BMI và nồng độ anti SARS – CoV-2 IgG

BMI	Thời điểm xét nghiệm							
	T0		T6		T12		T18	
	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)
< 18,5	19	322,91	32	357,49	26	149,71	38	55,5
18-23	223	505,7	193	356,1	196	174,03	195	78,98
23 - 27	26	373,41	23	261,23	26	171,97	32	72,96
> 27	3	1452,52	2	475,96	2	256,62	5	84
Tổng	271	494,55	250	355,58	250	173,62	270	74,9
p	0,075		0,39		0,37		0,061	

Nhận xét: Nhìn chung nồng độ kháng thể của nhóm gầy thấp nhất ở tất cả các thời điểm xét nghiệm, nhóm béo phì có nồng độ kháng thể cao nhất.

Bảng 3. Liên quan giữa thể bệnh và nồng độ kháng thể

Mức độ bệnh	Thời điểm xét nghiệm							
	T0		T6		T12		T18	
	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)
Nhẹ	52	206,64	159	337,63	162	172,04	185	74,83
Trung bình	23	683,14	89	377,75	85	181,89	80	78,34
Nặng	118	759,38	2	480,5	3	283,6	5	99,02
Tử vong	78	395,25						
Tổng	271		250		250		270	
p	0,002		0,35		0,09		0,85	

Nhận xét: Tại thời điểm T0: Nồng độ kháng thể ở những nhân viên bị nhiễm Covid thể nặng là 759,38 UI/ml cao hơn các thể bệnh khác, sự khác biệt thống kê với $p < 0,05$. Ở các thời điểm còn lại thể nặng cũng có nồng độ cao hơn tuy nhiên không đủ sự khác biệt. Thời điểm T0 có số lượng bệnh nhân nặng và tử vong cao hơn so với các thời điểm khác.

Bảng 4. Liên quan giữa sử dụng kháng virus và nồng độ kháng thể

Kháng virus	Thời điểm xét nghiệm							
	T0		T6		T12		T18	
	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)
Không	71	609,54	34	473,09	48	182,45	42	83,1
Có	200	471,21	197	349	199	171,89	205	72,55
Tổng	271		231		247		247	
p	0,69		0,002		0,09		0,8	

Nồng độ trung kháng thể ở những bệnh nhân có sử dụng kháng virus thấp hơn ở những bệnh nhân không được dùng, tuy nhiên chỉ có sự khác biệt ở thời điểm sau nhiễm T6 với $p = 0,002 < 0,05$.

Bảng 5. Liên quan giữa nồng độ anti SARS- CoV-2 IgG và tình trạng tái nhiễm Covid 19

Tái nhiễm	T6		T12		T18	
	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)	n	Trung vị Nồng độ KT(UI/ml)
Có	34	346,37	21	173,92	18	68,46
Không	192	371,8	217	173,88	222	76,33
Tổng	227		238		240	
p	0,27		0,94		0,49	

Nhận xét: Nồng độ kháng thể ở nhóm tái nhiễm thấp hơn so với nhóm không tái nhiễm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

4.1. Liên quan giữa tuổi và nồng độ kháng thể anti SARS CoV2 IgG

Từ bảng 1 ta thấy: Nhìn chung nồng độ kháng thể cao hơn ở nhóm bệnh nhân > 60 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt chỉ thấy rõ với $p < 0,05$ ở 2 giai đoạn T6 với nồng độ kháng thể là ở nhóm > 60 tuổi cao hơn hẳn là 454,67UI/ml và giai đoạn T18 với nồng độ kháng thể là 81,65 UI/ml. Kết quả của chúng tôi khác với tác giả Marta Iglis de Oliveira, Melayne Rocha Aciole: có mối tương quan yếu giữa tuổi ngày càng tăng và phản ứng IgG-S1 thể dịch (tương quan Spearman = 0,298), thấy rằng những người trên 45 tuổi có mức IgG-S1 trung bình cao hơn đáng kể khi so sánh với những người trẻ hơn[3]. Theo nghiên cứu của S. Prato, M. E. Paladino, M. A. Riva và cộng sự (2022), Nhóm tuổi lớn hơn có tỷ lệ nhân viên y tế có IgG kháng SARS-CoV-2 > 2080 BAU/ml thấp hơn so với nhóm trẻ hơn[4].

So sánh với nghiên cứu của tác giả Shiro Hoshida, Nobuyuki Koeda và cộng sự năm 20225 và nghiên cứu của Andrea Kanizsai, Tihamer Molnar và cộng sự năm 2022 thì hiệu giá kháng thể S-IgG huyết thanh thấp hơn đáng kể ở những người lớn tuổi[6].

4.2. Liên quan giữa BMI và nồng độ kháng thể

trong nghiên cứu của chúng tôi khá ít nên phản ánh chưa rõ mối liên quan với nồng độ kháng thể tại các thời điểm xét nghiệm. Theo nghiên cứu của T. B. Onyango, F. Zhou, G. Bredholt và cộng sự (2023) đánh giá tác động của tình trạng béo phì hoặc thừa cân đối với phản ứng dịch thể và tế bào của SARS-CoV-2 theo chiều dọc lên đến 18 tháng sau khi nhiễm trùng. BMI cao hơn tương quan với mức độ nghiêm trọng của COVID-19 tăng lên. Phản ứng dịch thể và tế bào mạnh hơn ở những bệnh nhân thừa cân và béo phì so với những bệnh nhân có cân nặng bình thường và liên quan đến nồng độ liên kết IgG đặc hiệu gai cao hơn so với nồng độ kháng thể trung hòa. Nghiên cứu làm nổi bật tình trạng bệnh

nặng hơn và phản ứng quá mức của hệ thống miễn dịch ở những bệnh nhân thừa cân và béo phì sau khi nhiễm SARS-CoV-2[7].

4.3. Liên quan giữa thể bệnh và nồng độ kháng thể

Kết quả của Marta Iglis de Oliveira, Melayne Rocha Aciole năm 2024 cho thấy hiệu giá kháng thể IgG-S1 trung bình cao hơn trong các mẫu nhóm nặng trong tất cả các khoảng thời gian nghiên cứu. Một số nghiên cứu trước đây đã xác định mối liên hệ giữa mức độ nghiêm trọng của COVID-19 và mức độ phản ứng thể dịch trong bốn tháng đầu sau khi xuất hiện các triệu chứng. Kết quả của chúng tôi cũng chứng minh rằng mối liên hệ này vẫn tồn tại tới 18 tháng. Chúng tôi tin rằng tải lượng virus và kháng nguyên cao hơn ở những người bị bệnh nặng gợi ra phản ứng kháng thể IgG-S1 lớn hơn và do đó chứng minh cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, vẫn còn gây tranh cãi về việc liệu tải lượng virus cao hơn có liên quan đến kết quả kém hơn ở bệnh nhân mắc Covid-19 hay không. Trong phân tích đơn biến, việc nhập viện dường như có tác động ngang bằng với các biến số khác đối với hiệu giá IgG-S huyết thanh. Sau khi phân tích đa biến, trong mô hình cuối cùng, người ta nhận thấy rằng biến số có ảnh hưởng lớn nhất đến nồng độ kháng thể IgG-S1 trong huyết thanh là tình trạng nhập viện, tức là biểu hiện nghiêm trọng của COVID-19[3].

4.4. Liên quan giữa sử dụng kháng virus và nồng độ kháng thể

Tại các thời điểm nghiên cứu T6 nồng độ kháng thể của nhóm không dùng kháng virus là 437,09 UI/ml cao hơn so với nhóm được dùng kháng virus là 349 UI/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002 < 0,05$.

Trong khi ở các nhóm khác nồng độ kháng thể của nhóm không dùng kháng virus cũng cao hơn, tuy nhiên chưa đủ ý nghĩa thống kê. Theo y văn sử dụng thuốc kháng virus sẽ làm giảm đáp ứng miễn dịch nói chung, do đó bên cạnh việc làm giảm triệu chứng nặng của bệnh đồng thời sẽ làm giảm nồng độ kháng thể được tạo ra chống lại SARS CoV2.

Theo nghiên cứu của D. Y. Lin, F. Abi Fadel, S. Huang và cộng sự (2023), Tỷ lệ tử vong hoặc nhập viện

đã điều chỉnh là 0,63 (95% CI, 0,59-0,68) đối với nirmatrelvir và 0,59 (95% CI, 0,53-0,66) đối với molnupiravir. Những phát hiện này cho thấy việc sử dụng nirmatrelvir hoặc molnupiravir có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong và nhập viện ở những bệnh nhân bị nhiễm Omicron, bất kể tuổi tác, chủng tộc và dân tộc, chủng vi-rút, tình trạng tiêm chủng, tình trạng nhiễm trùng trước đó hoặc các tình trạng bệnh lý đi kèm[8].

4.5. Liên quan giữa nồng độ kháng thể và nguy cơ tái nhiễm

Do không theo dõi được tình trạng tái nhiễm ở nhóm T0 vì bệnh nhân ở xa và tỷ lệ tử vong nhiều, các nhóm còn lại có trung vị nồng độ kháng thể ở nhóm bị tái nhiễm thấp hơn so với nhóm không tái nhiễm, không khác biệt nhiều ở những bệnh nhân tái nhiễm.

Theo nghiên cứu (SARS-CoV-2 Reinfection Cases in a Household-Based Prospective Cohort in Rio de Janeiro Stephanie L S Penetra 1, Heloisa F P Santos 2, Paola Cristina Resende):

Đây là một nghiên cứu theo dõi theo hộ gia đình được tiến hành tại Rio de Janeiro, trong đó những người mắc bệnh do vi-rút corona 2019 (COVID-19) được xác nhận trong phòng thí nghiệm và những người tiếp xúc trong gia đình của họ được theo dõi từ tháng 4 năm 2020 đến tháng 6 năm 2022. Chín mươi tám trường hợp tái nhiễm đã được xác định, với 71 trường hợp (72,5%) được xác nhận bằng phân tích bộ gen và định nghĩa dòng dõi trong cả hai trường hợp nhiễm trùng. Trong giai đoạn trước Omicron, 1 liều vắc-xin COVID-19 bất kỳ đều có liên quan đến việc giảm nguy cơ tái nhiễm, nhưng trong giai đoạn Omicron, ngay cả vắc-xin tăng cường cũng không có tác dụng này. Hầu hết các trường hợp tái nhiễm đều không có triệu chứng hoặc nhẹ hơn so với các trường hợp nhiễm trùng ban đầu, một lý do chính đáng để tiếp tục giám sát tích cực để phát hiện các trường hợp nhiễm trùng ở những người đã được tiêm vắc-xin[9]. Phát hiện của chúng tôi chứng minh rằng việc tiêm vắc-xin có thể không ngăn ngừa được tình trạng nhiễm trùng hoặc tái nhiễm vi-rút corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2 (SARS CoV-2). Do đó, chúng tôi nhấn mạnh nhu cầu phải liên tục cập nhật mục tiêu kháng nguyên của vắc-xin SARS CoV-2 và tiêm liều tăng cường cho người dân thường xuyên, một chiến lược đã được thiết lập tốt trong quá trình phát triển vắc-xin cho các chương trình tiêm chủng cúm.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ kháng thể cao hơn theo mức độ nặng của thể bệnh, tuy nhiên sự khác biệt chỉ thấy rõ và có ý nghĩa thống kê ở giai đoạn T0.

Các yếu tố khác như tuổi, giới, BMI, sử dụng kháng virus có ảnh hưởng ở một số giai đoạn sau nhiễm.

Nồng độ kháng thể anti SARS CoV2- IgG thấp hơn ở nhóm bị tái nhiễm Covid 19. Tuy nhiên sự khác biệt

chưa đủ có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ kháng thể giảm dần theo thời gian, mặc dù đã được tiêm bổ sung vắc xin vẫn có tỷ lệ khá cao bệnh nhân nhiễm Covid 19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Z. Xu, L. Shi, Y. Wang và cộng sự (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8 (4), 420-422.
- [2] WHO (2003). Tình hình dịch COVID-19 trên thế giới và khuyến nghị của Tổ chức Y tế thế giới. <https://vncdc.gov.vn/tinh-hinh-dich-covid-19-tren-the-gioi-va-khuyen-nghi-cua-to-chuc-y-te-the-gioi-who-nd17305.html>,
- [3] M. I. de Oliveira, M. R. Aciole, P. A. F. Neves và cộng sự (2024). A stronger antibody response in increased disease severity of SARS-CoV-2. *BMC Infectious Diseases*, 24 (1), 17.
- [4] S. Prato, M. E. Paladino, M. A. Riva và cộng sự (2021). COVID-19 Vaccination and Asymptomatic Infection: Effect of BNT162b2 mRNA Vaccine on the Incidence of COVID-19 and Duration of Sick Leave Among Healthcare Workers. *Journal of occupational and environmental medicine*, 63 (12), e868-e870.
- [5] S. Hoshida, N. Koeda, H. Hattori và cộng sự (2022). Age- and sex-based changes in spike protein antibody status after SARS-CoV-2 vaccination and effect of past-infection in healthcare workers in Osaka. *BMC Infect Dis*, 22 (1), 709.
- [6] R. Varnai, T. Molnar, L. Zavori và cộng sự (2022). Serum Level of Anti-Nucleocapsid, but Not Anti-Spike Antibody, Is Associated with Improvement of Long COVID Symptoms. *Vaccines*, 10 (2), 165.
- [7] T. B. Onyango, F. Zhou, G. Bredholt và cộng sự (2023). SARS-CoV-2 specific immune responses in overweight and obese COVID-19 patients. *Front Immunol*, 14, 1287388.
- [8] D.-Y. Lin, F. Abi Fadel, S. Huang và cộng sự (2023). Nirmatrelvir or Molnupiravir Use and Severe Outcomes From Omicron Infections. *JAMA Network Open*, 6 (9), e2335077-e2335077.
- [9] S. L. S. Penetra, H. F. P. Santos, P. C. Resende và cộng sự (2023). SARS-CoV-2 Reinfection Cases in a Household-Based Prospective Cohort in Rio de Janeiro. *J Infect Dis*, 228 (12), 1680-1689.