

VACCINE DEVELOPMENT TECHNOLOGIES FOR OLDER ADULTS AND INDIVIDUALS WITH UNDERLYING MEDICAL CONDITIONS

Nguyen Thi Ly*, Nguyen Thi Khanh Linh, Nguyen Kim Bach, Pham Minh Tung

National Institute for Control of Vaccines and Biologicals

Received 03 November 2025

Accepted 18 June 2026

Abstract: Population aging is significantly increasing the burden of infectious diseases among older adults, particularly vaccine-preventable diseases such as influenza, herpes zoster, and respiratory syncytial virus (RSV). However, the effectiveness of conventional vaccines in this population is limited due to age-related immunosenescence. This study conducted a systematic narrative review to synthesize scientific evidence on disease burden and technological strategies in vaccine development for individuals aged ≥ 60 years. Through a structured search and screening process, a total of 21 relevant studies were included for analysis. The findings indicate that older adults experience substantially higher rates of hospitalization and mortality compared to younger populations, alongside a marked decline in vaccine-induced immune responses. Two primary technological approaches have been identified: increasing antigen dosage and the use of next-generation adjuvant systems. Among these, adjuvants such as MF59 and AS01 demonstrate significant improvements in both the magnitude and durability of immune responses. These findings highlight the urgent need to develop age-specific vaccines tailored for older adults in order to enhance disease prevention effectiveness in the context of global population aging.

Keywords: *elderly, vaccine, immunosenescence, influenza, RSV, herpes zoster, comorbidities, Adjuvant System AS01, Recombinant vaccines, High-dose vaccines.*

* Corresponding author:

E-mail address: ly.nicvb@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v6i2.258>

CÔNG NGHỆ PHÁT TRIỂN VẮC XIN CHO NGƯỜI LỚN TUỔI VÀ NGƯỜI CÓ BỆNH LÝ NỀN

Nguyễn Thị Lý*, Nguyễn Thị Khánh Linh, Nguyễn Kim Bách, Phạm Minh Tùng

Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

Nhận ngày 03 tháng 11 năm 2025

Chấp nhận đăng ngày 18 tháng 06 năm 2026

Tóm tắt: Già hóa dân số đang làm gia tăng đáng kể gánh nặng bệnh truyền nhiễm ở người lớn tuổi, đặc biệt là các bệnh có thể phòng ngừa bằng vắc xin như cúm, zona và virus hợp bào hô hấp (RSV). Tuy nhiên, hiệu quả của các vắc xin truyền thống ở nhóm đối tượng này bị hạn chế do hiện tượng suy giảm miễn dịch theo tuổi. Nghiên cứu này thực hiện tổng quan tài liệu có hệ thống nhằm tổng hợp các bằng chứng khoa học về gánh nặng bệnh tật và các chiến lược công nghệ trong phát triển vắc xin cho người ≥ 60 tuổi. Qua tìm kiếm, sàng lọc có 21 tài liệu được sử dụng để phân tích. Kết quả cho thấy người lớn tuổi có tỷ lệ nhập viện và tử vong cao hơn đáng kể so với nhóm trẻ, đồng thời đáp ứng miễn dịch với vắc xin suy giảm rõ rệt. Hai hướng công nghệ chính được xác định là tăng hàm lượng kháng nguyên và sử dụng hệ tá chất thể hệ mới. Trong đó, tá chất như MF59 và AS01 cho thấy khả năng cải thiện đáng kể cả về cường độ và thời gian đáp ứng miễn dịch. Kết quả nghiên cứu nhấn mạnh sự cần thiết phải phát triển các vắc xin chuyên biệt cho người lớn tuổi nhằm nâng cao hiệu quả phòng bệnh trong bối cảnh già hóa dân số.

Từ khóa: người cao tuổi, vắc xin, suy giảm miễn dịch theo tuổi, cúm, vi rút hợp bào hô hấp, bệnh zona thần kinh, bệnh lý nền, Tá được AS01, Vắc xin tái tổ hợp, Vắc xin liều cao

1. Đặt vấn đề

Trong những thập kỷ gần đây, già hóa dân số đã trở thành một xu hướng toàn cầu, kéo theo sự gia tăng tỷ lệ mắc và tử vong do các bệnh truyền nhiễm ở người lớn tuổi. Khác với nhóm dân số trẻ, người ≥ 60 tuổi không chỉ có nguy cơ nhiễm bệnh cao hơn mà còn dễ tiến triển nặng và xuất hiện biến chứng do sự suy giảm chức năng miễn dịch. Hiện tượng này, được gọi là suy giảm miễn dịch theo tuổi, ảnh hưởng đến cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng, dẫn đến giảm khả năng nhận diện và loại bỏ tác nhân gây bệnh.

Các bệnh như cúm mùa, zona và RSV được ghi nhận là những nguyên nhân hàng đầu gây nhập viện ở người cao tuổi. Đáng

chú ý, RSV – vốn trước đây chủ yếu được xem là bệnh lý ở trẻ em – hiện nay đã được xác định là một trong những tác nhân gây viêm phổi và suy hô hấp nghiêm trọng ở người lớn tuổi. Mặc dù đã có các vắc xin phòng bệnh, hiệu quả bảo vệ ở nhóm này vẫn còn hạn chế, đặt ra yêu cầu cấp thiết phải cải tiến công nghệ vắc xin.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các cơ sở dữ liệu khoa học uy tín, các báo cáo thử nghiệm lâm sàng pha III trên PubMed, báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và dữ liệu

giám sát dịch tễ của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) Hoa Kỳ và Việt Nam về vắc xin cho người lớn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp tổng quan tường thuật có hệ thống. Quy trình tìm kiếm và sàng lọc tài liệu được thực hiện chặt chẽ để đảm bảo tính khoa học

và cập nhật của các bằng chứng y học.

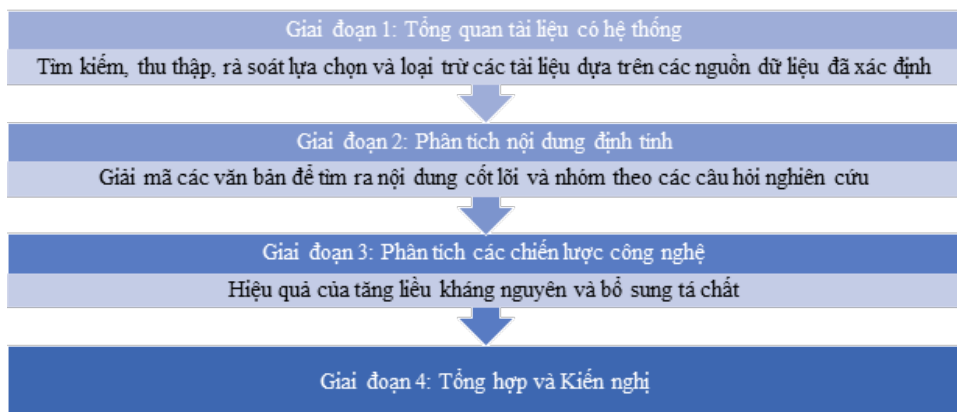
Kết quả sàng lọc và phân bổ tài liệu: Sau quá trình sàng lọc dựa trên tiêu chí về đối tượng (người ≥ 60 tuổi) và nội dung (gánh nặng bệnh tật, công nghệ vắc xin), tổng cộng có 21 tài liệu phù hợp nhất đã được lựa chọn để phân tích. Việc phân bổ số lượng và nội dung thu thập từ các nguồn này được làm rõ trong bảng dưới đây:

Bảng 1. Phân bổ và nội dung thu thập tài liệu

Nguồn dữ liệu	Số lượng (n)	Nội dung thu thập cụ thể
PubMed / Medline	18	Thử nghiệm lâm sàng pha III (n > 30.000 đối tượng); Cơ chế miễn dịch tế bào của tá dược AS01; Dữ liệu an toàn thực tế.
WHO (Tổ chức Y tế Thế giới)	1	Báo cáo chiến lược tiêm chủng toàn cầu; Gánh nặng bệnh tật khu vực; Hướng dẫn tiêu chuẩn chất lượng vắc xin.
CDC của Mỹ và CDC của Việt Nam	2	Tỷ lệ mắc và tử vong trên 100.000 dân; Hiệu quả bảo vệ thực tế

Việc sử dụng 18 nguồn từ PubMed chủ yếu là các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT) pha III với cỡ mẫu lớn ($n > 30.000$) đại diện cho mức độ tin cậy cao nhất trong y học thực chứng. Sự kết hợp giữa dữ liệu thực nghiệm và dữ liệu thực tế từ CDC giúp bài báo có cái nhìn đa chiều: vắc xin không chỉ hiệu quả

trong điều kiện lý tưởng của phòng thí nghiệm mà còn thực sự bảo vệ quần thể trong cộng đồng. Việc loại bỏ 29 tài liệu cũ hoặc không phù hợp cho thấy quy trình sàng lọc khắt khe, tập trung vào những đột phá sau năm 2010 - giai đoạn bùng nổ của các hệ tá dược mới.



Sơ đồ 1. Quy trình nghiên cứu tổng thể

2.3. Câu hỏi nghiên cứu

1. Phân tích gánh nặng bệnh cúm, zona và RSV ở người ≥65 tuổi?

2. Đánh giá các thay đổi miễn dịch liên quan đến tuổi ảnh hưởng đến hiệu quả vắc xin?

3. Phân tích các chiến lược công nghệ trong phát triển vắc xin cho người lớn tuổi?

2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Dữ liệu được thu thập từ giai đoạn 2010 - 2024 tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.

2.5. Cơ mẫu và sàng lọc tài liệu

Tiêu chí lựa chọn bao gồm các nghiên cứu có dữ liệu định lượng về hiệu quả vắc xin hoặc đáp ứng miễn dịch ở người ≥60 tuổi. Các nghiên cứu không có dữ liệu đầy đủ hoặc không liên quan trực tiếp đến mục tiêu nghiên cứu bị loại trừ. Tổng cộng có 21 tài liệu được sử dụng để phân tích.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Gánh nặng bệnh tật

Dữ liệu tổng hợp từ [1-17] cho thấy người cao tuổi có tỷ lệ biến chứng nặng cao vượt trội so với quần thể chung.

Bảng 2. Tỷ suất mắc và biến chứng y tế nghiêm trọng trên quần thể người ≥ 65 tuổi

Chỉ số (trên 100.000 dân/năm)	Virus Cúm (Influenza)	Virus hợp bào (RSV)	Zona thần kinh
Tỷ lệ mắc trung bình	5.000 – 12.000	2.000 – 5.000	1.000 – 1.200
Tỷ lệ nhập viện	350 – 900	150 – 250	10 – 25 (biến chứng PHN)
Tỷ lệ tử vong liên quan	12 – 52	6 – 10	Rất thấp (nhưng suy giảm chất lượng cuộc sống)
So sánh với chuẩn 18-49 tuổi	Cao gấp 8 lần	Cao gấp 30 lần	Nguy cơ tăng gấp 3 lần

Bảng này trả lời cho câu hỏi: “Tại sao phải đầu tư vào vắc xin công nghệ mới?”. Tỷ lệ mắc và nhập viện (350-900 ca nhập viện/100.000 dân do Cúm) phản ánh sự thất bại của hệ miễn dịch tự nhiên ở người già. Hiện tượng “lão hóa miễn dịch” khiến người già không chỉ dễ mắc bệnh mà còn mất khả năng khu trú nhiễm trùng, dẫn đến biến chứng hệ thống. Chỉ số “Cao gấp 30 lần” về tỷ lệ tử vong do RSV ở người già so với nhóm trẻ tuổi là một con số gây sốc nhưng chính xác về mặt dịch tễ. Nó chứng minh rằng RSV không còn là bệnh lý của riêng nhi khoa. Sự gia tăng các biến chứng tim mạch cấp (14.5% ở bệnh nhân RSV) cho

thấy virus hô hấp chỉ là “ngòi nổ” làm sụp đổ các cơ quan vốn đã suy yếu do bệnh lý nền.

3.2. Suy giảm miễn dịch theo tuổi

Bảng 3. Biến đổi miễn dịch ở người ≥65 tuổi [18,19]

Thành phần	Thay đổi
Tế bào T	Giảm số lượng và chức năng
Tế bào B	Giảm sinh kháng thể
Tế bào NK	Giảm hoạt tính
Viêm nền	Tăng

Kết quả trong Bảng 3 cho thấy sự suy giảm đồng thời của nhiều thành phần trong hệ miễn dịch, phản ánh một quá trình tái cấu trúc miễn dịch toàn diện ở người lớn tuổi thay vì chỉ là suy giảm đơn lẻ của một dòng tế bào. Đặc biệt, sự giảm số lượng và chức năng của tế bào T, nhất là tế bào T naïve, dẫn đến hạn chế khả năng nhận diện các kháng nguyên mới – yếu tố cốt lõi giải thích vì sao người cao tuổi đáp ứng kém với các vắc xin được thiết kế dựa trên nguyên lý kích hoạt miễn dịch sơ cấp.

Song song với đó, sự suy giảm chức năng của tế bào B không chỉ làm giảm lượng kháng thể sinh ra mà còn ảnh hưởng đến chất lượng kháng thể, bao gồm ái lực và khả năng trung hòa. Điều này lý giải hiện tượng mặc dù vẫn có đáp ứng huyết thanh học sau tiêm chủng, nhưng hiệu quả bảo vệ lâm sàng lại không tương xứng.

Một yếu tố quan trọng khác là tình trạng viêm mạn tính mức độ thấp, được đặc trưng bởi sự gia tăng các cytokine tiền viêm như

IL-6 và TNF- α . Tình trạng này làm rối loạn cân bằng điều hòa miễn dịch, dẫn đến hiện tượng “quá kích nèn nhưng đáp ứng kém khi cần thiết”, từ đó làm giảm hiệu quả của vắc xin.

Sự suy giảm hoạt tính của tế bào NK cũng góp phần làm giảm khả năng kiểm soát nhiễm virus giai đoạn sớm, đặc biệt quan trọng đối với các bệnh như cúm và RSV. Tổng hợp các yếu tố này cho thấy suy giảm miễn dịch theo tuổi không chỉ làm giảm cường độ đáp ứng mà còn làm thay đổi bản chất của đáp ứng miễn dịch, đòi hỏi các chiến lược vắc xin phải được thiết kế lại để phù hợp với nền miễn dịch này.

Về mặt ứng dụng, các kết quả này cùng có lập luận rằng việc chỉ tăng liều kháng nguyên là chưa đủ, mà cần có các giải pháp can thiệp vào cơ chế trình diện kháng nguyên và kích hoạt miễn dịch bẩm sinh – chính là cơ sở khoa học cho việc sử dụng tá chất trong vắc xin thế hệ mới.

3.3. Hiệu quả của tăng liều kháng nguyên

Bảng 4. Hiệu quả vắc xin cúm liều cao [5]

Loại	Hàm lượng	Hiệu quả
Thường	15 μ g	Hiệu quả thấp hơn
Liều cao	60 μ g	Tăng 1,5–2,2 lần

Việc tăng hàm lượng kháng nguyên trong vắc xin cúm đã cho thấy cải thiện đáng kể đáp ứng miễn dịch, với hiệu quả tăng từ 1,5 đến 2,2 lần so với vắc xin liều chuẩn. Cơ chế chính được cho là do tăng cường kích thích tế bào trình diện kháng nguyên và thúc đẩy sản xuất kháng thể trung hòa. Tuy nhiên, chiến lược này không hoàn toàn tối ưu, do việc tăng liều kháng nguyên có thể đi kèm với nguy cơ gia tăng phản ứng tại chỗ và toàn thân, đặc biệt ở nhóm người có bệnh lý nền.

Việc tăng liều lượng kháng nguyên (vắc xin sống giảm độc lực liều cao) dù hiệu quả nhưng lại bị hạn chế (chống chỉ định) ở nhóm người suy giảm miễn dịch nặng, bệnh nhân ung thư hoặc sau ghép tạng. Vắc xin sống giảm độc lực liều cao chỉ đáp ứng ~1/3 nhu cầu phòng Zona cho người già. Điều này đặt ra nhu cầu tìm kiếm các giải pháp thay thế hiệu quả hơn như sử dụng hệ tá chất.

3.4. Vai trò của tá chất

Bảng 5. Hiệu quả của các tá chất trong vắc xin [6],[20],[21]

Tá chất	Cơ chế	Hiệu quả
MF59	Tăng trình diện kháng nguyên	Tăng đáp ứng miễn dịch
AS01	Kích hoạt miễn dịch bẩm sinh mạnh	Bảo vệ kéo dài (>10 năm)

Kết quả trong Bảng 5 cho thấy các hệ tá chất đóng vai trò then chốt trong việc khắc phục những hạn chế của hệ miễn dịch ở người lớn tuổi, thông qua việc tác động trực tiếp vào các bước quan trọng của quá trình đáp ứng miễn dịch. Không giống như chiến lược tăng liều kháng nguyên, tá chất hoạt động ở mức độ cơ chế, giúp tối ưu hóa cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng.

Cụ thể, MF59 là một tá chất dạng nhũ tương dầu trong nước, có khả năng thu hút và hoạt hóa các tế bào trình diện kháng nguyên tại vị trí tiêm, từ đó tăng cường quá trình vận chuyển kháng nguyên đến hạch bạch huyết. Điều này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh người lớn tuổi có suy giảm chức năng trình diện kháng nguyên, giúp “bù đắp” cho sự suy giảm này mà không cần tăng liều kháng nguyên.

Trong khi đó, hệ tá chất AS01 thể hiện một bước tiến vượt trội khi có khả năng kích hoạt mạnh mẽ các thụ thể nhận diện mẫu, từ đó khởi động một chuỗi phản ứng miễn dịch bẩm sinh dẫn đến tăng cường đáp ứng tế bào T CD4+ và hình thành trí nhớ miễn dịch lâu dài. Các nghiên cứu lâm

sàng đã chứng minh rằng vắc xin sử dụng AS01 có thể duy trì hiệu quả bảo vệ trên 10 năm, một yếu tố đặc biệt quan trọng đối với người lớn tuổi, nơi khả năng duy trì trí nhớ miễn dịch bị suy giảm.

Một điểm đáng chú ý là tá chất không chỉ làm tăng cường độ đáp ứng mà còn cải thiện “chất lượng” đáp ứng miễn dịch, bao gồm sự cân bằng giữa miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Điều này giúp tạo ra một đáp ứng toàn diện hơn, phù hợp với đặc điểm bệnh sinh của các tác nhân như virus cúm và RSV.

Từ góc độ phát triển vắc xin, các kết quả này cho thấy sự chuyển dịch từ tư duy “tăng lượng kháng nguyên” sang “tối ưu hóa hệ miễn dịch”, trong đó tá chất đóng vai trò trung tâm. Đây không chỉ là một cải tiến kỹ thuật mà còn là một thay đổi mang tính chiến lược trong thiết kế vắc xin cho người lớn tuổi.

3.5. Hiệu quả và độ an toàn của công nghệ tăng liều và tá dục

So sánh trực tiếp giữa vắc xin công nghệ mới và vắc xin chuẩn (không tăng liều, không tá dục).

Bảng 6. So sánh Hiệu quả (VE) và Biến cố bất lợi (AEs)

Loại vắc xin	Công nghệ cải tiến	Hiệu quả bảo vệ (VE)	Phản ứng tại chỗ (Đau, sưng)	Biến cố nghiêm trọng (SAEs)
Cúm chuẩn	Bất hoạt liều thường	40% – 60%	10%	Rất hiếm
Cúm liều cao	Tăng HA x4 lần	Tăng thêm 24.2%	20% – 30%	Không khác biệt
Zona (RZV)	Tái tổ hợp + AS01B	> 90%	70% – 80%	Tương đương giả dục
RSV (Arexvy)	Tái tổ hợp + AS01E	> 82%	60%	Không ghi nhận

Từ bảng 6 cho thấy, vắc xin Cúm liều cao tăng liều HA gấp 4 lần so với vắc xin chuẩn làm tăng thêm hiệu quả bảo vệ 24.2%. Đây là con số có ý nghĩa lâm sàng cực lớn vì ở người già, mỗi 1% hiệu quả tăng thêm có thể cứu sống hàng nghìn người. Hiệu quả >90% của vắc xin Zona (RZV) và RSV (Arexvy) là nhờ vào hệ tá dục AS01. Điều này chứng minh rằng việc tăng lượng kháng nguyên là chưa đủ, cần phải có “mồi lửa” (tá dục) để kích hoạt hệ miễn dịch bẩm sinh.

Tỷ lệ đau tại chỗ tiêm cao (70-80%) ở vắc xin Zona là biểu hiện của việc hệ tá dục đang hoạt động hiệu quả để kích động các tế bào trình diện kháng nguyên

(APC), nhưng các phản ứng này chỉ ở mức độ nhẹ đến trung bình, tự khỏi sau 1-2 ngày. Các nghiên cứu trên 30.000 người không cho thấy sự gia tăng các bệnh tự miễn hay biến cố nghiêm trọng liên quan đến vắc xin [6, 13]. Việc biến cố nghiêm trọng (SAEs) tương đương với giả dục là minh chứng quan trọng nhất để thuyết phục các bác sĩ lâm sàng tiêm chủng cho nhóm đối tượng dễ bị tổn thương nhất.

3.6. Đáp ứng miễn dịch tế bào – Chìa khóa của độ bền bảo vệ

Sự khác biệt cốt lõi giữa vắc xin công nghệ mới và vắc xin truyền thống nằm ở khả năng kích hoạt nhánh miễn dịch tế bào, đặc biệt là các tế bào T nhớ (T-memory).

Bảng 7. So sánh đáp ứng miễn dịch tế bào và độ bền bảo vệ giữa các công nghệ vắc xin

Chỉ số miễn dịch	Vắc xin liều chuẩn/ Sống giảm độc lực	Vắc xin tái tổ hợp + Hệ tá dục (AS01/MF59)	Ý nghĩa lâm sàng & Bằng chứng khoa học
Tần suất tế bào T CD4+ đặc hiệu	Thấp hoặc không đáng kể sau 1-3 năm	Tăng gấp 5 – 10 lần và duy trì ổn định	Tạo trí nhớ miễn dịch dài hạn; trích dẫn: Cunningham et al [8]
Chỉ số Cytokine (IFN- γ , IL-2)	Đáp ứng Th2 chiếm ưu thế (yếu)	Đáp ứng Th1 mạnh mẽ (đa chức năng)	Tăng khả năng tiêu diệt tế bào nhiễm virus; trích dẫn: Garçon & Van Mechelen [10]
Hiệu quả bảo vệ sau 5-10 năm	Giảm mạnh (< 30-40%)	Duy trì > 80% sau 10 năm theo dõi	Giảm nhu cầu tiêm nhắc lại; trích dẫn: Strezova et al [9]
Đáp ứng ở người có bệnh lý nền	Suy giảm đáng kể (HBsAb, T-cell thấp)	Vượt qua ngưỡng bảo vệ nhờ kích hoạt APC	Phù hợp cho bệnh nhân đái tháo đường, suy thận; trích dẫn: Godeaux et al [15]

Ở người cao tuổi, các tế bào T-naive giảm mạnh, chỉ còn lại các tế bào T-memory hoạt động kém. Vắc xin truyền thống chủ yếu kích thích miễn dịch dịch thể (kháng thể), vốn thường suy giảm nhanh chóng. Sự gia tăng 5-10 lần tần suất tế bào T CD4+ nhờ

hệ tá dục AS01 là một bước đột phá. Nó biến vắc xin từ một công cụ phòng ngừa ngắn hạn thành một tấm khiên dài hạn. Việc duy trì hiệu quả bảo vệ >80% sau 10 năm của vắc xin Zona tái tổ hợp là “tiêu chuẩn vàng” mà các vắc xin sống giảm độc lực

(công nghệ cũ) không bao giờ đạt được (thường giảm hiệu quả rõ rệt sau 3-5 năm).

4. Bàn luận

Những biến đổi miễn dịch được trình bày ở Bảng 3 cung cấp nền tảng sinh học quan trọng để giải thích hiện tượng giảm hiệu quả của vắc xin ở người lớn tuổi, đồng thời định hướng cho việc lựa chọn các chiến lược can thiệp phù hợp. Cụ thể, sự suy giảm chức năng của tế bào T và B làm hạn chế khả năng khởi phát và khuếch đại đáp ứng miễn dịch thích ứng, trong khi tình trạng viêm nền mạn tính lại gây rối loạn tín hiệu điều hòa miễn dịch, dẫn đến đáp ứng không đồng bộ và kém hiệu quả. Trong bối cảnh đó, các vắc xin truyền thống – vốn phụ thuộc chủ yếu vào khả năng tự kích hoạt của hệ miễn dịch – không còn đủ mạnh để tạo ra đáp ứng bảo vệ tối ưu.

Điều này dẫn đến một chuyển dịch quan trọng trong tư duy phát triển vắc xin, từ việc chỉ tập trung vào kháng nguyên sang việc chủ động điều biến hệ miễn dịch thông qua các thành phần bổ trợ. Các tá chất thế hệ mới, như trình bày ở Bảng 5, đóng vai trò như những “bộ khuếch đại miễn dịch” có khả năng kích hoạt các con đường miễn dịch bẩm sinh bị suy yếu theo tuổi, đặc biệt là thông qua việc tăng cường hoạt hóa tế bào trình diện kháng nguyên và tín hiệu cytokine ban đầu. Nhờ đó, các tá chất không chỉ bù đắp cho sự suy giảm về số lượng và chức năng tế bào miễn dịch mà còn tái lập sự phối hợp hiệu quả giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng.

Từ góc độ cơ chế, có thể xem tá chất như một giải pháp nhằm “tái lập ngưỡng kích hoạt miễn dịch” ở người lớn tuổi, giúp hệ miễn dịch đạt được mức đáp ứng tương đương với người trẻ hơn khi tiếp xúc với

cùng một kháng nguyên. Chính vì vậy, việc tích hợp tá chất vào thiết kế vắc xin không chỉ là một cải tiến kỹ thuật mà còn là một chiến lược mang tính bản chất, cho phép vượt qua các rào cản sinh học do lão hóa miễn dịch gây ra.

Các kết quả thu được từ bài tổng quan này phù hợp với xu hướng chung của y văn quốc tế, trong đó người lớn tuổi được xác định là nhóm có nguy cơ cao đối với các bệnh truyền nhiễm có thể phòng ngừa bằng vắc xin. Sự suy giảm miễn dịch theo tuổi không chỉ làm tăng nguy cơ mắc bệnh mà còn làm giảm hiệu quả của các vắc xin truyền thống vốn được thiết kế dựa trên đáp ứng miễn dịch của người trẻ khỏe mạnh.

So sánh với các quốc gia phát triển cho thấy, chiến lược tiêm chủng cho người lớn tuổi đã có sự chuyển dịch rõ rệt từ cách tiếp cận “một loại vắc xin cho tất cả” sang “ cá thể hóa theo nhóm nguy cơ”. Cụ thể, các quốc gia như Hoa Kỳ và châu Âu đã triển khai rộng rãi vắc xin cúm liều cao và vắc xin có tá chất, trong khi tại Việt Nam các chiến lược này vẫn đang ở giai đoạn tiếp cận ban đầu.

Về mặt công nghệ, hai hướng tiếp cận chính được xác định. Thứ nhất là tăng hàm lượng kháng nguyên nhằm bù đắp cho sự suy giảm miễn dịch, tuy nhiên giải pháp này có giới hạn về tính an toàn và khả năng dung nạp. Thứ hai, và cũng là hướng đi ưu việt hơn, là sử dụng các hệ tá chất thế hệ mới như MF59 và AS01. Các tá chất này không chỉ tăng cường đáp ứng miễn dịch mà còn cải thiện chất lượng đáp ứng, bao gồm tăng cường miễn dịch tế bào và kéo dài thời gian bảo vệ [6,20].

Đặc biệt, hệ tá chất AS01 đã được chứng minh có khả năng duy trì hiệu quả bảo vệ trên 10 năm trong vắc xin zona, cho thấy

tiềm năng ứng dụng rộng rãi trong phát triển vắc xin cho người lớn tuổi. Điều này phản ánh một bước tiến quan trọng trong công nghệ vắc xin hiện đại, chuyển từ việc chỉ tập trung vào kháng nguyên sang tối ưu hóa toàn bộ hệ thống miễn dịch.

Mô hình cơ chế nâng cao: Từ suy giảm miễn dịch đến thiết kế vắc xin có tá chất

Có thể khái quát mối liên hệ giữa suy giảm miễn dịch theo tuổi và hiệu quả vắc xin thông qua một chuỗi cơ chế liên tục, trong đó các thay đổi sinh học xảy ra theo từng tầng của hệ miễn dịch và tích lũy thành suy giảm chức năng toàn hệ. Ở người lớn tuổi, sự suy giảm số lượng và đa dạng của tế bào T naïve làm thu hẹp “kho dự trữ nhận diện kháng nguyên”, dẫn đến giảm khả năng đáp ứng với các kháng nguyên mới xuất hiện trong vắc xin. Đồng thời, chức năng của tế bào trình diện kháng nguyên (đặc biệt là tế bào tua – dendritic cells) bị suy giảm, làm giảm hiệu quả xử lý và trình diện kháng nguyên thông qua phức hợp MHC, từ đó hạn chế kích hoạt tế bào T CD4+ và CD8+.

Ở tầng miễn dịch dịch thể, sự suy giảm của tế bào B không chỉ làm giảm số lượng kháng thể mà còn ảnh hưởng đến quá trình chuyển lớp kháng thể và trưởng thành ái lực, dẫn đến kháng thể tạo ra có chất lượng thấp hơn và khả năng trung hòa yếu hơn. Song song với đó, môi trường viêm nền mạn tính làm thay đổi mạng lưới tín hiệu cytokine, gây nhiều quá trình điều hòa miễn dịch và dẫn đến tình trạng “kích hoạt nền cao nhưng đáp ứng đặc hiệu thấp”.

Tổng hợp các yếu tố này dẫn đến một hậu quả quan trọng: ngưỡng kích hoạt miễn dịch ở người lớn tuổi bị nâng cao, trong khi khả năng khuếch đại tín hiệu miễn dịch lại suy giảm. Điều này khiến các vắc xin

truyền thống – vốn phụ thuộc vào việc cung cấp kháng nguyên đơn thuần – không đủ để vượt qua “ngưỡng kích hoạt” này và tạo ra đáp ứng bảo vệ hiệu quả.

Trong bối cảnh đó, các hệ tá chất thế hệ mới có thể được hiểu như một công cụ điều biến hệ miễn dịch ở cấp độ cơ chế. Bằng cách kích hoạt các thụ thể nhận diện mẫu trên tế bào miễn dịch bẩm sinh, tá chất làm tăng cường tín hiệu ban đầu cần thiết để khởi phát đáp ứng miễn dịch, đồng thời cải thiện chức năng của tế bào trình diện kháng nguyên. Hệ quả là quá trình hoạt hóa tế bào T được tăng cường cả về cường độ và chất lượng, từ đó thúc đẩy đáp ứng tế bào B hiệu quả hơn và hình thành trí nhớ miễn dịch bền vững.

Do đó, có thể mô hình hóa quá trình này theo chuỗi logic:

Suy giảm miễn dịch theo tuổi → *suy giảm các tế bào trình diện kháng nguyên + giảm chức năng tế bào T/B + viêm nền mạn tính* → *tăng ngưỡng kích hoạt miễn dịch* → *vắc xin truyền thống không đủ hiệu lực* → *cần tín hiệu miễn dịch bổ sung* → *tá chất kích hoạt miễn dịch bẩm sinh* → *phục hồi trình diện kháng nguyên* → *tăng hoạt hóa tế bào T* → *cải thiện đáp ứng kháng thể và trí nhớ miễn dịch*.

Mô hình này không chỉ giải thích cơ chế thất bại tương đối của vắc xin ở người lớn tuổi mà còn cung cấp cơ sở khoa học cho việc thiết kế các thế hệ vắc xin mới, trong đó tá chất đóng vai trò trung tâm như một thành phần điều biến miễn dịch, thay vì chỉ là yếu tố phụ trợ như trong các vắc xin truyền thống.

5. Kết luận và khuyến nghị

Nghiên cứu tổng quan này cho thấy người lớn tuổi là nhóm đối tượng có nguy

cao đối với các bệnh truyền nhiễm như cúm, zona và RSV, với tỷ lệ nhập viện và tử vong cao hơn đáng kể so với các nhóm tuổi khác. Các bằng chứng hiện có cho thấy vắc xin truyền thống không còn đáp ứng đầy đủ yêu cầu bảo vệ ở nhóm đối tượng này do ảnh hưởng của suy giảm miễn dịch theo tuổi.

Hai chiến lược công nghệ chính đã được xác định bao gồm tăng hàm lượng kháng nguyên và sử dụng hệ tá chất. Trong đó, các hệ tá chất thế hệ mới, đặc biệt là MF59 và AS01, thể hiện ưu thế vượt trội trong việc cải thiện hiệu quả miễn dịch và kéo dài thời gian bảo vệ. Do đó, việc phát triển các vắc xin chuyên biệt cho người lớn tuổi là một yêu cầu cấp thiết trong bối cảnh già hóa dân số hiện nay.

Người lớn tuổi là nhóm đối tượng có nguy cơ cao đối với các bệnh truyền nhiễm như cúm, zona và RSV, với tỷ lệ nhập viện và tử vong cao hơn đáng kể so với các nhóm tuổi khác. Sự suy giảm miễn dịch theo tuổi là yếu tố chính làm giảm hiệu quả của các vắc xin truyền thống. Các chiến lược công nghệ như tăng liều kháng nguyên và sử dụng tá chất đã cho thấy khả năng cải thiện đáp ứng miễn dịch, trong đó tá chất thế hệ mới nổi bật như một giải pháp tối ưu hơn. Việc phát triển các vắc xin chuyên biệt cho người lớn tuổi là cần thiết để đáp ứng nhu cầu bảo vệ sức khỏe trong bối cảnh già hóa dân số.

Từ các kết quả nghiên cứu, một số khuyến nghị được đề xuất như sau:

Thứ nhất, cần ưu tiên phát triển và cấp phép các loại vắc xin chuyên biệt cho người lớn tuổi, đặc biệt là các vắc xin có sử dụng tá chất thế hệ mới, nhằm nâng cao hiệu quả phòng bệnh trong nhóm dân số này.

Thứ hai, hệ thống y tế tại Việt Nam cần xây dựng chiến lược tiêm chủng cho người

lớn tuổi một cách bài bản, bao gồm việc cập nhật danh mục vắc xin khuyến cáo và mở rộng tiếp cận dịch vụ tiêm chủng.

Thứ ba, cần đẩy mạnh nghiên cứu trong nước về hiệu quả và tính an toàn của các loại vắc xin mới trên quần thể người Việt Nam, nhằm cung cấp bằng chứng khoa học phục vụ hoạch định chính sách.

Cuối cùng, việc nâng cao nhận thức cộng đồng về vai trò của tiêm chủng ở người lớn tuổi là yếu tố then chốt để tăng tỷ lệ bao phủ và tối ưu hóa hiệu quả can thiệp y tế dự phòng.

Tài liệu tham khảo

- [1] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-186.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disease burden of influenza. Updated 2024 [cited 2024 Jun 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu>.
- [3] Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, et al. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infections in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):1245-1255.
- [4] WHO Position Paper. Influenza vaccines. *WER*. 2022;97(19):185-208.
- [5] DiazGranados CA, et al. Efficacy of high-dose influenza vaccine. *NEJM*. 2014;371(7):635-645.
- [6] Lal H, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster vaccine. *NEJM*. 2015;372(22):2087-2096.
- [7] Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels G, Martinon-Torres F, et al.

- Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
- [8] Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. 10-year follow-up of the herpes zoster subunit vaccine in older adults. *J Infect Dis*. 2023;227(11):1245-1254.
- [9] Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: interim results of an additional 4 years of follow-up in the ZOE-LTFU study. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(10):ofac485.
- [10] Garçon N, Van Mechelen M. Adjuvant system AS01: 25 years of research and development. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23:715-729.
- [11] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-84
- [12] CDC Vietnam. Báo cáo giám sát bệnh truyền nhiễm tại người lớn tuổi. Hà Nội: CDC Việt Nam; 2022.
- [13] Ison MG, Papi A, Langley JM, et al. Safety and efficacy of RSV vaccines in older adults. *J Clin Invest*. 2023;133(10):e164532
- [14] McInnes et al. Adjuvant mechanism of action in older adults. *Nature Immunology*. 2021;22:56-65.
- [15] Godeaux O, Kovac M, McCracken V, et al. Safety profile of RZV in immunocompromised. *Vaccine*. 2022;40:1240-1248.
- [16] Nguyen et al. Epidemiology of respiratory viruses in SE Asia. *Tropical Medicine*. 2023;8:112.
- [17] GlaxoSmithKline (GSK). Hồ sơ đăng ký vắc xin Arexvy & Shingrix. GSK Scientific Reports. 2022-2024.
- [18] Rollenhagen C, Asadullah K. The immunosenescence phenotype: implications for vaccine development. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2154
- [19] Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol*. 2018;19(1):10–19.
- [20] Garçon N, Van Mechelen M. Recent advances in adjuvant systems. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(4):471–486.
- [21] Roman F, De Rycke R, De Greef K, et al. Adjuvanted vaccines in older adults.