

# ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH VỚI BỆNH COVID-19

NGUYỄN ĐÌNH PHÚ, PHAN THỊ THANH HẢI,  
LÊ VĂN HỌC, NGUYỄN THỊ VĂN ANH,  
NGUYỄN THỊ MINH HẰNG,  
PHẠM THẢO TỐ, NGUYỄN VIỆT KHOA  
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## TÓM TẮT

Hiện tại, không có bằng chứng thuyết phục nào cho thấy những người ghép tạng đặc bị ức chế miễn dịch mạn tính có nguy cơ mắc COVID-19 cao hơn. Những người ghép tạng đặc có thể tăng nguy cơ mắc các kết cục COVID-19 xấu hơn nhưng dữ liệu không nhất quán. Có bằng chứng cho thấy rằng bệnh nhân bị viêm khớp tự miễn hoặc IBDs không có nguy cơ mắc COVID-19 cao hơn và không nhất thiết phải trải qua kết quả lâm sàng tồi tệ hơn. Bệnh nhân mắc bệnh sarcoidosis không nhất thiết phải tăng nguy cơ mắc COVID-19, mặc dù có sẵn dữ liệu hạn chế để xác định xem liệu ức chế miễn dịch có làm xấu đi kết quả ở nhóm này hay không.

**Từ khóa:** Bệnh COVID-19, ức chế miễn dịch, viêm ruột, cấy ghép nội tạng, sarcoidosis, viêm khớp tự miễn.

## SUMMARY

**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNOSUPPRESSIVE AND COVID-19**

Currently, there is no conclusive evidence to suggest that solid organ transplant recipients on chronic immunosuppression are at increased risk of contracting COVID-19. Solid organ transplant recipients may be at increased risk for worse COVID-19 outcomes but the data are not consistent. There is evidence to suggest that patients with rheumatologic disorders or IBDs are not at increased risk of contracting COVID-19 and do not necessarily experience worse clinical outcomes. Patients with sarcoidosis are not necessarily at increased risk of COVID-19, although there is limited data available to determine if immunosuppression worsens outcomes in this population.

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Đình Phú  
Email: phudd108@gmail.com  
Ngày nhận: 10/9/2021  
Ngày phản biện: 06/10/2021  
Ngày duyệt bài: 18/10/2021

**Keywords:** Coronavirus disease-19, immunosuppression, inflammatory bowel disease, organ transplant, sarcoidosis, rheumatologic disorders.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại dịch coronavirus mới hiện nay-19 (COVID-19) do nhiễm coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng đặt ra một thách thức khó khăn cho tất cả các bác sĩ, đặc biệt là cho những người chăm sóc người bệnh đang điều trị ức chế miễn dịch mạn tính. Có vô số tình trạng trong đó ức chế miễn dịch là một phần quan trọng của phác đồ điều trị để cải thiện khả năng sống sót. Nhiễm trùng là một biến chứng nghiêm trọng của liệu pháp ức chế miễn dịch có thể gây ra bệnh tật và tử vong đáng kể. Đại dịch hiện tại là một cân nhắc bổ sung trong việc quản lý liệu pháp ức chế miễn dịch, vì nguy cơ lây nhiễm SARS-CoV-2 là đáng kể và có khả năng đe dọa tính mạng. Mục đích của bài báo này là để mô tả tình trạng kiến thức hiện tại về nhiễm trùng SARS-CoV-2 ở những người bệnh đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, bệnh viêm khớp tự miễn, bệnh sarcoidosis và bệnh viêm ruột (IBD).

## 1. Bệnh Covid-19 và điều trị ức chế miễn dịch

Không rõ liệu ức chế miễn dịch có thể hữu ích trong quá trình bệnh ở những người bị nhiễm trùng nặng hay không để ngăn chặn cơn bão cytokine. Hơn nữa, vẫn chưa rõ liệu ức chế miễn dịch có hại ngay từ đầu hay không vì nó có thể thúc đẩy sự sinh sôi của vi rút. Miễn dịch học của COVID-19 rất phức tạp và dữ liệu hiện tại cho thấy rằng quá đơn giản để tuyên bố rằng thuốc ức chế miễn dịch hữu ích hay có hại khi đối mặt với nhiễm SARS-CoV-2 mà không tính đến thời điểm sử dụng trong suốt quá trình của bệnh. Ví dụ, corticosteroid, có liên quan đến kết quả xấu hơn ở người bệnh COVID-19 bị bệnh viêm khớp dạng thấp đã dùng liều cao mạn tính, đã được chứng minh là có lợi ở người bệnh nhiễm SARS-CoV-2 trong ICU [1]. Mặt khác, phương pháp điều trị ức chế miễn dịch khác,

bao gồm hydroxychloroquine và thuốc ức chế IL-6 dường như không có bất kỳ tiện ích trong điều trị COVID-19<sup>[2]</sup>.

## **2. Quản lý ức chế miễn dịch trong Covid-19**

Trong phần này, chúng tôi mô tả các bệnh khác nhau cần điều trị ức chế miễn dịch bao gồm ghép tạng đặc, bệnh khớp tự miễn, bệnh sarcoidosis và IBD.

### **2.1. Ghép thận và bệnh do coronavirus-2019**

Những người ghép thận (GT) thường dùng nhiều loại thuốc ức chế miễn dịch để ngăn chặn đào thải nội tạng. Dữ liệu hiện có về tỷ lệ nhiễm COVID-19 trong các nhóm GT cho thấy sự thay đổi lớn tùy thuộc vào vị trí địa lý và kích thước mẫu. Ghaffari Rahbar và cộng sự. Mô tả một nhóm thuần tập của Iran về GT, trong đó tỷ lệ kết quả PCR COVID dương tính trong khoảng thời gian 3 tháng là thấp nhất là 0,7%<sup>[3]</sup>. Điều này trái ngược với một nhóm thuần tập GT của Ý trong đó tỷ lệ kết quả PCR dương tính là 4,3% trong cùng khung thời gian 3 tháng<sup>[4]</sup>. Hiện tại, không có nghiên cứu nào so sánh tỷ lệ mắc COVID-19 giữa GT với quần thể đối chứng. Do đó, hiện vẫn chưa rõ liệu ức chế miễn dịch có đặt GT vào nguy cơ tăng COVID-19 hay không.

Mặc dù có một số báo cáo trường hợp và loạt trường hợp GT nhiễm COVID-19, không có sự đồng thuận trong các tài liệu hiện tại về cách ức chế miễn dịch ảnh hưởng đến kết quả ở những người bệnh này. Lubetzky và cộng sự mô tả một loạt trường hợp, trong đó có một tỷ lệ tử vong chung là 13% trong 54 GT sau khi giảm ức chế miễn dịch<sup>[5]</sup>. Tuy nhiên, một loạt trường hợp khác cho thấy tỷ lệ tử vong tăng lên từ 30-47% mặc dù giảm ức chế miễn dịch<sup>[3]</sup>. Một đánh giá có hệ thống của Moris và các cộng sự đã xác định được 37 chuỗi trường hợp và báo cáo bao gồm 221 GT đã mắc COVID-19. Họ nhận thấy tỷ lệ tử vong tích lũy là 19,9%. Không có sự nhất trí rõ ràng giữa các nghiên cứu này về việc quản lý ức chế miễn dịch<sup>[6]</sup>.

### **2.2. Ghép gan và bệnh do coronavirus-2019**

Có rất nhiều trường hợp và báo cáo liên quan đến những người nhận ghép gan (GG) đã nhiễm COVID-19. Trong một nhóm thuần tập đa trung tâm, bao gồm 57 GG đã báo cáo tỷ lệ nhiễm COVID-19 là 0,4%<sup>[7]</sup>. Hiện tại, vẫn chưa rõ liệu ức chế miễn dịch có làm tăng nguy cơ nhiễm COVID-19 của GG hay không vì không có nghiên cứu nào trong tài liệu hiện tại so sánh trực tiếp tỷ lệ mắc COVID-19 giữa GG với dân số đối chứng.

Tương tự như GT, tỷ lệ tử vong ở GG do nhiễm SARS-CoV-2 cao hơn so với dân số chung. Vẫn còn phải xem liệu điều này có phải là do ức chế miễn dịch hoặc các bệnh đi kèm thường liên quan đến ghép gan hay không. Dữ liệu từ Hiệp hội Cây ghép Gan và Đường ruột châu Âu-Cơ quan Đăng ký Người nhận Cây ghép Gan châu Âu (ELITA-EGG) cho thấy tỷ lệ tử vong tổng thể là 15,5% trong 103 GG mắc COVID-19. Tuy nhiên, dữ liệu sơ bộ đã không bình luận về quản lý suy giảm miễn dịch ở những người bệnh<sup>[8]</sup>. Trong một loạt ca 38 GG mắc COVID-19, có tỷ lệ tử vong chung là 18%. Ngược lại, một nhóm nghiên cứu khác gồm 57 GG đã chứng minh tỷ lệ tử vong tích lũy là 12%, trong đó phần lớn người bệnh không giảm ức chế miễn dịch<sup>[7]</sup>. Trong một đánh giá hệ thống xác định 244 trường hợp GG mắc COVID-19, tỷ lệ tử vong chung là 16,8%. Tuy nhiên, việc quản lý ức chế miễn dịch không đồng nhất trong nhóm thuần tập này. Rõ ràng, cần có thêm dữ liệu trước khi có thể đưa ra kết luận chắc chắn về tác động của ức chế miễn dịch đối với kết quả COVID-19 trong GG.

### **2.3. Bệnh khớp tự miễn và bệnh coronavirus-2019**

Điều thú vị là, các tài liệu hiện tại dường như cho thấy rằng ức chế miễn dịch trong các bệnh khớp tự miễn không làm tăng nguy cơ mắc COVID-19. Trong một nhóm thuần tập người Ý, Salvarani và các đồng nghiệp đã xác định được 1195 người bệnh viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (DMARDs) và so sánh họ với nhóm đối chứng. Tần suất người bệnh làm xét nghiệm qua tằm bông cao hơn đáng kể ở người bệnh điều trị bằng DMARDs (tương ứng là 1,7 so với 1,4%,  $p = 0,001$  ở người bệnh được điều trị bằng DMARDs và không dùng DMARDs). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ bệnh phẩm có COVID-19 dương tính (36 so với 47,1%,  $p = 0,318$ , ở những người bệnh được điều trị bằng DMARDs và không có DMARDs, tương ứng)<sup>[9]</sup>.

Các tài liệu cho thấy ức chế miễn dịch không làm tăng mức độ nghiêm trọng của biểu hiện lâm sàng ở những người bệnh bị bệnh khớp tự miễn mắc COVID-19. Một nghiên cứu bệnh chứng đã so sánh những người bệnh bị bệnh khớp tự miễn nhập viện vì COVID-19 với những người bệnh nhập viện vì cùng một chỉ định nhưng không có bệnh khớp tự miễn. Các tác giả lưu ý rằng cả hai nhóm đều có dữ liệu nhân khẩu học và các bệnh đi kèm giống nhau. Người ta thấy rằng không có sự khác biệt về thời gian

xuất hiện các triệu chứng COVID-19 trước khi nhập viện, mức độ nghiêm trọng của các phát hiện chụp X-quang phổi hoặc thời gian nằm viện<sup>[10]</sup>. Hơn nữa, nghiên cứu thuần tập do Salvarani và cộng sự thực hiện cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong khi so sánh người bệnh mắc bệnh khớp tự miễn đang dùng DMARDs so với dân số chung (11,1 so với 10,2%, p= 1.000, đối với người bệnh mắc bệnh khớp tự miễn và dân số chung, tương ứng)<sup>[9]</sup>. Thật vậy, một loạt trường hợp gồm 600 người bệnh bị bệnh khớp tự miễn mắc COVID-19 cho thấy tỷ lệ nhập viện thấp hơn trong số những người đang điều trị kháng TNF (yếu tố hoại tử khối u)<sup>[11]</sup>. Tóm lại, dữ liệu hiện tại cho thấy ức chế miễn dịch không làm tăng nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng ở những người bị bệnh khớp tự miễn.

#### **2.4. Sarcoidosis và bệnh coronavirus-2019**

Tài liệu về tỷ lệ COVID-19 ở người bệnh mắc bệnh sarcoidosis hiện đang rất khan hiếm. Trong một nghiên cứu thuần tập của 238 người bệnh sarcoid, 2,1% phát triển COVID-19 trong khoảng thời gian 1 tháng<sup>[11]</sup>. Tương tự, theo một cuộc khảo sát được thực hiện bởi Tổ chức nghiên cứu bệnh Sarcoidosis trên 5200 người bệnh sarcoidosis, tỷ lệ chung của COVID-19 là 2,23%, cho thấy tỷ lệ nhiễm COVID-19 ở người bệnh sarcoidosis tăng lên. Tuy nhiên, khi một phân nhóm của nhóm này được so sánh với các người bệnh nonsarcoidosis trong cùng thời kỳ khu vực và thời gian, tỷ lệ lây nhiễm COVID-19 cũng tương tự<sup>[12]</sup>. Dữ liệu có sẵn hiện tại dường như cho thấy rằng ức chế miễn dịch không ảnh hưởng đến bệnh sarcoidosis người bệnh tăng nguy cơ nhiễm COVID-19.

Trong một loạt trường hợp năm người bệnh sarcoidosis mắc COVID-19, một người bệnh phải nhập viện. Đáng chú ý, những người bệnh này đã được duy trì tại nhà phác đồ ức chế miễn dịch của họ<sup>[11]</sup>. Trong cuộc điều tra, 18 trong số 116 người bệnh sarcoidosis mắc COVID-19 (15,8%) cần nhập viện<sup>[12]</sup>. Do dữ liệu còn ít ỏi về người bệnh sarcoidosis mắc COVID-19, rất khó để đưa ra kết luận chắc chắn nếu tình trạng ức chế miễn dịch làm trầm trọng thêm kết quả COVID-19 ở những người bệnh này.

#### **KẾT LUẬN**

Vì hiểu biết về COVID-19 đang phát triển với tốc độ nhanh chóng, kết luận này chỉ áp dụng cho tình trạng hiện tại của tài liệu. Không có bằng chứng thuyết phục nào cho thấy những người ghép tạng rắn bị ức chế miễn dịch mạn tính có nguy cơ nhiễm COVID-19 cao hơn. Những người ghép tạng đặc có thể tăng nguy cơ mắc các kết

cục COVID-19 tồi tệ hơn nhưng dữ liệu không nhất quán. Có bằng chứng cho thấy rằng người bệnh bị bệnh khớp tự miễn hoặc IBDs không có nguy cơ mắc COVID-19 tăng lên và không nhất thiết phải trải qua kết quả lâm sàng tồi tệ hơn. Người bệnh mắc bệnh sarcoidosis không nhất thiết làm tăng nguy cơ mắc COVID-19, mặc dù không có đủ dữ liệu để xác định xem liệu ức chế miễn dịch có làm xấu đi kết quả ở nhóm này hay không. Khi các tài liệu liên tục phát triển, chúng tôi với tư cách là bác sĩ lâm sàng phải luôn cảnh giác với nguy cơ nhiễm trùng đồng thời ở những người bệnh bị ức chế miễn dịch mạn tính.

Tóm lại, tỷ lệ rủi ro - lợi ích của liệu pháp ức chế miễn dịch trong các quần thể nói trên có thể bị ảnh hưởng tối thiểu bởi nguy cơ có kết quả xấu do nhiễm COVID-19. Quyết định thay đổi hoặc ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch ở những người bệnh này nên được cá thể hóa với sự chú ý lớn đến các biến chứng tiềm ẩn của việc ức chế miễn dịch không đầy đủ. Khi nhiều ứng cử viên vắc xin mới xuất hiện, tác động của chất ức chế miễn dịch đối với khả năng tạo ra kháng thể bảo vệ chống lại COVID-19 của vật chủ sẽ là một lĩnh vực tranh luận khác trong tương lai tới.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:859 - 866.
2. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* 2020; 323:2493 - 2502.
3. Ghaffari Rahbar M, Nafar M, Khoshdel A, et al. Low rate of COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients a battle between infection and immune response? *Transpl Infect Dis* 2020; 22:e13406.
4. Cavagna L, Seminari E, Zanframundo G, et al. Calcineurin inhibitor-based immunosuppression and COVID-19: results from a multidisciplinary cohort of patients in Northern Italy. *Microorganisms* 2020; 8:977.
5. Lubetzky M, Aull MJ, Craig-Schapiro R, et al. Kidney allograft recipients, immunosuppression, and coronavirus disease-2019: a report of consecutive cases from a New York City transplant center. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35:1250 - 1261.
6. Moris D, Kesseli SJ, Barbas AS. Kidney transplant recipients infected by COVID-19: review

of the initial published experience. *Transpl Infect Dis* 2020; 22:e13426.

7. **Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L**, et al. COVID-LT group. COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut* 2020; 69:1832 - 1840.

8. **Belli LS, Duvoux C, Karam V**, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:724 - 725.

9. **Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P**, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:986 - 988.

10. **Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L**, et al. Brescia Rheumatology COVID-19 Study Group. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case - control study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e549 - e556.

11. **Manansala M, Ascoli C, Alburquerque AG**, et al. Case series: COVID-19 in African American patients with sarcoidosis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:588527.

12. **Bauhman RPLE, Buchanon M, Rottoli P**, et al. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire. *Sarcoidosis Vasc Dif Lung Dis* 2020; 37.

## NHẬN XÉT TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN CƯƠNG DƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

NGUYỄN THỊ QUỲNH<sup>1</sup>, NGUYỄN QUANG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Nội tiết Trung ương

<sup>2</sup>Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỷ lệ, mức độ rối loạn cương dương (RLCD) và nhận xét một số yếu tố liên quan tới tình trạng rối loạn cương dương ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu 167 bệnh nhân nam mắc đái tháo đường typ 2 điều trị tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương từ tháng 09/ 2020 đến tháng 06/ 2021. Các dữ liệu về đặc điểm bệnh nhân, tình trạng rối loạn cương dương, các xét nghiệm liên quan được thu thập và phân tích.

**Kết quả:** Tuổi trung bình và thời gian mắc bệnh ĐTĐ lần lượt là  $56,2 \pm 11,0$  tuổi (29-79 tuổi) và  $8,8 \pm 6,6$  năm (1 - 30 năm). Tỷ lệ RLCD ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 là 65,9%. Tỷ lệ RLCD mức độ nhẹ, trung bình, nặng lần lượt chiếm tỷ lệ là 46,7%, 2,4%, 16,8%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  giữa tỷ lệ RLCD ở những người  $< 40$  và những người  $\geq 40$  tuổi. Nguy cơ RLCD ở những người từ 40 tuổi trở lên cao gấp 7,6 lần so với nguy cơ RLCD ở những người có tuổi  $< 40$  ( $p < 0,05$ ). Thời gian mắc bệnh ĐTĐ càng lâu thì tỷ lệ có RLCD càng cao. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Những người có nồng độ testosterone

thấp có nguy cơ bị RLCD cao hơn 3,0 lần nguy cơ RLCD ở những người có nồng độ testosterone bình thường ( $p < 0,05$ ). Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy tuổi, thời gian mắc ĐTĐ, nồng độ testosterone máu là những yếu tố nguy cơ độc lập đến tình trạng RLCD ở đối tượng nghiên cứu với  $p < 0,05$ .

**Kết luận:** Tỷ lệ RLCD ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 rất cao. Có mối liên quan đáng kể giữa tuổi, thời gian mắc ĐTĐ, mức testosterone thấp với tình trạng RLCD ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

**Từ khóa:** Rối loạn cương dương (RLCD), đái tháo đường typ 2 (ĐTĐ).

### SUMMARY

EVALUATION OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYP 2 DIABETES AND SOME RELATED FACTORS

**Purpose:** Determine the rate and degree of erectile dysfunction (ED) and comment on some factors related to erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

**Material and method:** A prospective cross-sectional study was carried out on 167 male patients with type 2 diabetes treated at the National Hospital of Endocrinology from September 2020 to June 2021. Data on patients' characteristics, erectile dysfunction status (according to IIEF), and related tests were collected and analyzed.

**Results:** Mean age and duration of diabetes were:  $56.2 \pm 11.0$  years,  $8.8 \pm 6.6$  years, respectively. The rate of ED in patients with type 2 diabetes was 65.9%. The rates of mild,

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Quỳnh

Email: drquynh190688@gmail.com

Ngày nhận: 18/8/2021

Ngày phản biện: 11/9/2021

Ngày duyệt bài: 04/10/2021