

XÁC ĐỊNH MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ SẮT, FERRITIN HUYẾT THANH VÀ ĐẶC ĐIỂM XƠ GAN Ứ MẬT

Thạch Bình Minh¹, Hà Văn Thiệu^{2,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa nồng độ sắt, ferritin huyết thanh và đặc điểm xơ gan ứ mật.

Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu này là hồi cứu mô tả loạt ca. Dân số nghiên cứu là tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan ứ mật từ 1 tháng tuổi đến 16 tuổi, có làm xét nghiệm ferritin và/hoặc sắt huyết thanh, nhập khoa Tiêu hoá Bệnh viện Nhi đồng 2 từ 2016 đến 2021.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận có 95 trường hợp xơ gan ứ mật thoả tiêu chuẩn nghiên cứu. Ferritin huyết thanh có trung vị là 190 µg/l, thấp nhất là 4,0 µg/l, cao nhất là 3300,0 µg/l. Sắt huyết thanh có trung vị là 11,5 µmol/l, thấp nhất là 2,0 µmol/l, cao nhất là 279,0 µmol/l. Ferritin huyết thanh tăng trên những bệnh teo đường mật chưa phẫu thuật Kasai (p=0,003). Nhóm xơ gan mất bù có nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao hơn so với nhóm xơ gan còn bù (p<0,001). Child Pugh C có nồng độ ferritin tăng cao hơn nhóm bệnh nhân Child Pugh A và B (p<0,001).

Kết luận: Nồng độ ferritin huyết thanh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với xơ gan mất bù và mức độ nặng của bệnh (thang điểm

Child Pugh). Cần xét nghiệm ferritin huyết thanh thường quy để góp phần dự đoán mức độ nặng ở trẻ em xơ gan.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM IRON, FERRITIN LEVELS, AND CHARACTERISTICS OF CHOLESTASIS CIRRHOSIS

Objectives: To determine the association between serum iron, ferritin levels and characteristics of cholestatic cirrhosis.

Method: This study design is retrospective descriptive case series. The study population was all patients diagnosed with cholestatic cirrhosis aging from 1 month to 16, who had ferritin and/or serum iron tests, admitted to the Gastroenterology Department of Children's Hospital 2 from 2016 to 2021.

Results: We reported 95 cases of cholestatic cirrhosis meeting the study criteria. The median serum ferritin level was 190 µg/l, in which the lowest and highest were 4.0 µg/l and 3300.0 µg/l, respectively. The median serum iron level was 11.5 µmol/l, in which the lowest and highest were 2.0 µmol/l and 279.0 µmol/l, respectively. The serum ferritin level increased in patients of biliary atresia without Kasai operation (p=0.003). The decompensated cirrhosis group had higher serum ferritin levels than the compensated cirrhosis group (p<0.001). Child-Pugh C patients had higher ferritin levels than Child Pugh A and B patients (p<0.001).

¹Bệnh viện Xuyên Á,

²Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bệnh viện Nhi Đồng 2

Chịu trách nhiệm chính: Thạch Bình Minh

Email: bsbinhminhxuyena@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.9.2022

Ngày duyệt bài: 10.10.2022

Conclusion: Serum ferritin levels were significantly associated with decompensated cirrhosis and disease severity (Child-Pugh score). Routine serum ferritin testing might be needed to predict the severity of cirrhosis in pediatric patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sắt đóng vai trò cơ bản trong protein vận chuyển oxy, tuy nhiên sắt có thể gây độc khi tồn tại quá mức^[1]. Ferritin là protein dự trữ sắt trong cơ thể, được sản xuất ở gan, lách, tủy xương, là một dạng hòa tan có mặt nhiều ở các mô khác nhau đặc biệt là ở gan, hệ thống võng nội mô và niêm mạc ruột, nó phản ánh dự trữ sắt trong cơ thể. Khi ferritin tăng cao là dấu hiệu viêm hoại tử từ tổn thương gan. Gan là một cơ quan quan trọng trong việc cân bằng nội môi của sắt. Khi bệnh nhân xơ gan, chức năng của gan bị rối loạn dẫn đến rối loạn điều hòa sắt, lúc đó có tình trạng dư thừa sắt, việc này thúc đẩy tổn thương gan nặng hơn.

Một nghiên cứu của P. Arul ở Ấn Độ năm 2019 trên 100 bệnh nhân có độ tuổi từ 35 đến 60 bị bệnh gan xơ mất bù theo dõi trong 1 năm. Nghiên cứu kết luận rằng ferritin huyết thanh tương quan với biến chứng suy tế bào gan và dự đoán tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân bệnh gan mất bù^[3].

Theo Y văn ghi nhận khi gan bị tổn thương, có tình trạng dư thừa sắt tại gan từ đó tạo một vòng xoắn bệnh lý thúc đẩy bệnh gan tiến triển nhanh hơn. Do đó, chúng tôi

tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm xác định mối liên quan giữa nồng độ sắt, ferritin huyết thanh và đặc điểm xơ gan ứ mật, từ đó giúp cho bác sĩ lâm sàng có cái nhìn tổng quát về tình trạng sắt, ferritin huyết thanh trên bệnh nhân xơ gan ứ mật ở trẻ em, giúp đánh giá và tiên lượng bệnh sau này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Trẻ em đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan ứ mật nhập viện điều trị tại khoa Tiêu Hóa-Bệnh viện Nhi Đồng 2- Việt Nam từ năm 2016-2021. Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm: Albumin, Protein, NH₃, Bilirubin toàn phần, Bilirubin trực tiếp, GGT, AST, ALT, TCK, INR, Bạch cầu, Tiểu cầu, Hb, Sắt, Ferritin.

Các giai đoạn xơ gan chúng tôi chia 2 loại : Xơ gan còn bù là giai đoạn đầu của bệnh xơ gan. Xơ gan mất bù là giai đoạn cuối của bệnh xơ gan, trên lâm sàng ghi nhận triệu chứng: Báng bụng, xuất huyết tiêu hóa, bệnh não gan.

Đánh giá theo Child Pugh: Child Pugh A: xơ gan nhẹ, tiên lượng tốt); Child Pugh B: Xơ gan vừa, tiên lượng dè dặt); Child Pugh C (xơ gan nặng, tiên lượng xấu). Ngoài ra còn đánh giá mức độ nặng xơ gan trẻ dưới 12 tuổi theo PELD.

Xử lý số liệu:

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2016 Epidata.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm sắt và ferritin huyết thanh

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)
Ferritin ($\mu\text{g/l}$) (n=93)	Trung vị: 190,0 (tứ phân vị 1 - tứ phân vị 3: 38,5-513,0)	
Bình thường	41	44,1
Tăng	52	55,9
Sắt huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$) (n=82)	Trung vị: 11,5 (tứ phân vị 1 - tứ phân vị 3: 6,0-17,5)	
Bình thường	69	84,1
Tăng	13	15,9

Nhận xét: Ferritin huyết thanh của các bệnh nhân trung vị là 190,0 $\mu\text{g/l}$. Tỷ lệ ferritin tăng chiếm 55,9%. Sắt huyết thanh của các bệnh nhân trung vị là 11,5 $\mu\text{mol/l}$. Tỷ lệ sắt huyết thanh tăng chiếm 15,9%.

Bảng 2. Phân loại xơ gan còn bù và xơ gan mất bù (n=95)

Xơ gan mất bù	Tần số	Tỷ lệ (%)
Có	71	74,7
Không	24	25,3

Nhận xét: Số ca xơ gan mất bù chiếm phần lớn (74,7%).

Bảng 3. Phân độ Child Pugh (n=94)

Thang điểm Child Pugh	Tần số	Tỷ lệ (%)
A	1	1,1
B	32	34,0
C	61	64,9

Nhận xét: Có 95 bệnh nhân được phân độ Child Pugh, phần lớn là độ C (64,9%) và ít nhất là độ A chỉ có 1 trường hợp

Bảng 4. Phân độ nặng của xơ gan theo điểm PELD ở các trường hợp dưới 12 tuổi (n=88)

Thang điểm PELD	Tần số	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	9	10,4
Trung bình	39	44,8
Nặng	39	44,8

Nhận xét: Mức độ trung bình, nặng chiếm ưu thế khoảng, mỗi loại chiếm 44,8%.

Bảng 5. So sánh đặc điểm ferritin, sắt huyết thanh của nhóm bệnh nhân teo đường mật có mỡ Kasai và không mỡ Kasai

Đặc điểm	Teo đường mật mỡ Kasai (n=31)	Teo đường mật chưa mỡ Kasai (n=14)	p
Ferritin tăng	10/31 (32,3)	12/14 (85,7)	0,003^a
Sắt huyết thanh tăng	1/27 (3,7)	1/13 (7,7)	1,000 ^a

^a Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân teo đường mật chưa được mỡ Kasai có ferritin huyết thanh tăng cao hơn nhóm chưa được mỡ Kasai, p=0,003.

Bảng 6. So sánh đặc điểm ferritin, sắt huyết thanh của nhóm xơ gan mất bù và còn bù

Đặc điểm	Xơ gan mất bù (n=71)	Xơ gan còn bù (n=24)	p
Ferritin tăng	49/69 (71,0)	3/24 (12,5)	<0,001 ^a
Sắt huyết thanh tăng	9/59 (15,3)	4/23 (16,7)	1,000 ^a

^a Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét: Nhóm xơ gan mất bù có số nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao hơn so với nhóm xơ gan còn bù, p<0,001.

Bảng 7. So sánh đặc điểm ferritin, sắt huyết thanh theo nhóm phân độ Child Pugh

Đặc điểm	Child Pugh A và B (n=33)	Child Pugh C (n=61)	p
Ferritin tăng	8/33 (24,2)	44/61 (74,6)	<0,001 ^a
Sắt huyết thanh tăng	5/31 (16,1)	8/50 (16,0)	1,000 ^a

^a Phép kiểm Chi bình phương

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân Child Pugh C có số trường hợp nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao hơn nhóm bệnh nhân Child Pugh A và B, p<0,001.

IV. BÀN LUẬN

Mức độ nặng của xơ gan

Phân loại Child Pugh được áp dụng rộng rãi để phân loại mức độ nặng của xơ gan. Tỷ lệ sống sót liên quan nghịch với thang điểm Child Pugh. Khi bệnh nhân có số điểm Child Pugh là 10, cần có sự theo dõi chặt chẽ về y tế. Các bệnh nhân có điểm Child Pugh từ 12 trở lên thường phải nhập viện vì các biểu hiện của suy chức năng gan, điểm Child Pugh 13 hoặc 14 thường phải nằm đơn vị săn sóc đặc biệt và phần lớn bệnh nhân thường tử vong trước khi lên đến số điểm 15.

Nghiên cứu của Siregar và cộng sự trên 70 bệnh nhân xơ gan mất bù được chia thành ba phân nhóm Child Pugh, ghi nhận Child Pugh C chiếm tỷ lệ cao nhất (55,7%), tương tự nghiên cứu của tác giả Meier và các cộng sự theo dõi 286 bệnh nhân bệnh gan giai đoạn cuối trong 2 năm cũng ghi nhận phân độ Child Pugh C cao nhất (51%), điều này cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi [7].

Đặc điểm sắt và mối liên hệ đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Nghiên cứu của Cakir M và cộng sự năm 2014 tại Thổ Nhĩ Kỳ, teo đường mật gồm 34 trẻ em bị bệnh gan mạn tính mới được chẩn đoán (nhóm 1 có độ tuổi $8,9 \pm 5,4$ tuổi, 15 nữ và 19 nam) và 15 trẻ em khỏe mạnh không mắc các bệnh cấp tính hoặc mạn tính, các thông số xét nghiệm đều bình thường (nhóm 2 là nhóm chứng có độ tuổi $8,5 \pm 5,5$ tuổi, 7 nữ và 8 nam). Kết quả ghi nhận sắt huyết thanh nhóm 1 là $77,1 \pm 50,3 \mu\text{mol/l}$ [5]. Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn sắt huyết thanh bình thường, hoặc tăng nhẹ.

Khi lượng protein trong cơ thể giảm thì sự hấp thu sắt cũng bị giảm theo. Trong xơ gan có sự giảm tổng hợp protein đặc biệt là albumin do tổn thương tế bào gan, khi tổn thương gan càng nặng thì nồng độ albumin càng giảm dẫn tới sự giảm hấp thu sắt cũng giảm theo.

Đặc điểm ferritin trên bệnh nhân xơ gan ứ mật

Tỷ lệ bệnh nhân có ferritin tăng chiếm 55,9%, nhưng giá trị ferritin huyết thanh

trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn cao hơn hẳn chỉ số giới hạn trên của giá trị bình thường. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự với kết luận của tác giả Behairy El-Sayed Behairy năm 2019 tại Ai Cập, nghiên cứu này ghi nhận nồng độ ferritin huyết thanh trung bình 159,8 $\mu\text{g/l}$ [4].

Nghiên cứu của Siregar và cộng sự trên 70 bệnh nhân xơ gan mất bù được chia thành ba phân nhóm Child Pugh. Các thông số mà nghiên cứu này ghi nhận là sắt huyết thanh, ferritin và độ bão hoà transferrin được đo trong các nhóm này, cụ thể ferritin là 253,5 $\mu\text{g/l}$ [6], cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân là do Siregar chỉ nghiên cứu trên nhóm xơ gan mất bù, giai đoạn trễ của xơ gan nên nồng độ ferritin cao hơn.

Mối liên quan giữa ferritin và xơ gan mất bù

Nghiên cứu của P. Arul ở Ấn Độ năm 2019, trên 100 người bị xơ gan mất bù có độ tuổi từ 35- 60 tuổi theo dõi trong 1 năm ghi nhận bệnh nhân ferritin < 200 $\mu\text{g/l}$ có 100% sống sót, bệnh nhân ferritin huyết thanh 200-400 $\mu\text{g/l}$ thì có 50% tỷ lệ tử vong và tỷ lệ sống sót 50%, bệnh nhân ferritin huyết thanh > 400 $\mu\text{g/l}$ thì có 93% tử vong. Tác giả đưa ra kết luận rằng mức độ ferritin huyết thanh tương quan với biến chứng suy tế bào gan và dự đoán tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân bệnh gan mất bù [3]. Nghiên cứu chúng tôi tiến hành trên trẻ em, và không theo dõi trẻ trong thời gian dài nên không xác định được mối liên quan đến sống còn của trẻ.

Nghiên cứu của Behairy El-Sayed Behairy năm 2019 tại Ai Cập tiến hành đo ferritin huyết thanh ở 75 trẻ, trong đó có 50 trẻ bị ứ mật ở trẻ sơ sinh và 25 trẻ sơ sinh bị nhiễm trùng huyết. Kết quả nghiên cứu cho thấy ferritin huyết thanh tăng có liên quan đáng kể với chỉ số sắt trong gan ($r=0,536$,

$p<0,0001$). Ferritin huyết thanh tăng cao hơn đáng kể ($p<0,001$) ở những trẻ bị ứ mật trong gan. Tác giả đi đến kết luận ferritin huyết thanh $\geq 803,5 \mu\text{g/l}$ có thể dự đoán nồng độ sắt trong gan cao hơn, tuy nhiên, vai trò về tình trạng tăng ferritin huyết thanh và sắt trong gan trong tiến triển của bệnh vẫn còn nhiều bàn cãi [4].

Mối liên quan giữa ferritin và thang điểm Child Pugh

Nghiên cứu của Siregar và cộng sự trên 70 bệnh nhân xơ gan mất bù được chia thành ba phân nhóm Child Pugh, có 14 (20%) Child Pugh A, 17 (24,3%) Child Pugh B và 39 (55,7%) Child Pugh C. Giá trị trung bình của sắt huyết thanh là 36 $\mu\text{g/dl}$, Ferritin là 253,5 ng/ml. Nghiên cứu này nhận thấy có sự khác biệt đáng kể về mức độ ferritin huyết thanh với điểm Child Pugh. Mức độ Ferritin tăng lên khi phân độ Child Pugh cao hơn ($p<0,001$) [7]. Như vậy, trong các nghiên cứu gần đây, người ta thấy rằng bệnh nhân bị xơ gan ở trẻ em Child Pugh C có nồng độ ferritin cao hơn so với bệnh nhân bị xơ gan Child Pugh B và A. Nồng độ ferritin huyết thanh cao dự đoán các biến chứng và tử vong liên quan đến bệnh gan (xơ gan) đang chờ ghép gan. Hơn nữa, nồng độ ferritin trong huyết thanh cũng là yếu tố dự báo tốt về ghép gan, sau ghép và sự sống sót của bệnh nhân.

Kết quả này cho thấy bệnh càng nặng thì nồng độ ferritin huyết thanh càng tăng. Điều này có lẽ do tổn thương gan đã ảnh hưởng đến chuyển hóa sắt trong cơ thể. Bình thường để tổng hợp hồng cầu sắt được lấy từ ferritin trong gan. Khi gan bị tổn thương nó không còn khả năng phân giải sắt từ ferritin nữa và làm tăng tích tụ ferritin trong gan và tổn thương càng nặng thì sự tích tụ ferritin càng nhiều. Bên cạnh đó một lượng sắt từ các mô

khác nhau cũng được vận chuyển về gan. Hậu quả làm tăng nồng độ ferritin trong gan cũng như trong máu. Như vậy theo chúng tôi việc đánh giá nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân cũng có thể cho biết tình trạng nặng của bệnh.

Mối liên quan giữa ferritin và phẫu thuật Kasai

Đối với bệnh teo đường mật, thời điểm nào phẫu thuật Kasai cho tiên lượng tốt hơn vẫn còn là chủ đề đang tranh cãi. Xơ gan và xơ hóa đường mật trong gan là những hiện tượng diễn tiến phụ thuộc thời gian, dựa vào đó các nhà khoa học đề ra giả thiết nếu giải quyết hiện tượng ứ mật càng sớm (tức là mổ Kasai càng sớm) thì sẽ càng ngăn chặn được diễn tiến bệnh và cho tiên lượng tốt hơn.

Để phát hiện sớm teo đường mật thì siêu âm đóng vai trò quan trọng và là công cụ không thể bỏ qua trong việc chẩn đoán trẻ ứ mật bị teo đường mật. Do vậy, ngoài các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng khác thì ta có thể dựa vào nồng độ ferritin tăng của trẻ khi nhập viện để lưu ý thời điểm phẫu thuật Kasai, nếu nồng độ ferritin tăng cao thì nên can thiệp sớm cho trẻ. Nghiên cứu trên đối tượng trẻ teo đường mật đã phẫu thuật Kasai của Phạm Thanh Tùng tiến hành vào năm 2019 ghi nhận ferritin thấp sau phẫu thuật [2]. Hiện trên thế giới cũng chưa ghi nhận mối liên quan giữa ferritin và phẫu thuật Kasai do đó cần nhiều nghiên cứu thêm về vấn đề này.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ ferritin tăng ở những bệnh nhi chưa phẫu thuật Kasai ($p=0,003$). Nhóm xơ gan mất bù có nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao hơn so với nhóm xơ gan còn bù ($p<0,001$).

Nhóm Child Pugh C có nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao hơn nhóm bệnh nhân Child Pugh A và Child Pugh B ($p<0,001$).

Nồng độ ferritin huyết thanh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với xơ gan mất bù và mức độ nặng của bệnh (thang điểm Child Pugh). Cần xét nghiệm ferritin huyết thanh thường quy để góp phần dự đoán mức độ nặng ở trẻ em xơ gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Ngọc Lanh (2002)**, Rối loạn chức năng của gan, Sinh lý bệnh học, Nhà xuất bản Y học, tr. 387.
2. **Phạm Thanh Tùng (2020)**, Đánh giá kết quả phẫu thuật Kasai điều trị teo mật bẩm sinh tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, Luận văn Thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.
3. **Arul P., Sangeetha S. (2019)**, "A study of serum ferritin as a prognostic marker in patients with decompensated liver disease", IAIM, 6(1), pp. 112 - 17.
4. **Behairy B.E.-S., Konswa H.a.-A., Ahmed H.T., et al. (2019)**, "Serum ferritin in neonatal cholestasis: A specific and active molecule or a non-specific bystander marker?", Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 18(2), pp. 173-80.
5. **Cakir M., Erduran E., Turkmen E.S, et al. (2015)**, "Hepcidin levels in children with chronic liver disease", Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association, 21(5), pp. 300.
6. **Parikh P, Patel J, Ingle M, et al.** Serum ferritin levels predict histological severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in India. Indian Journal of Gastroenterology. 2015; 34(3): 200-208.
7. **Siregar G., Maail W. (2018)**, Serum iron parameters in liver cirrhosis, Paper presented at the IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.