

FERRITIN HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN XƠ CỨNG BÌ

Trần Thị Mỹ Duyên¹, Nguyễn Thị Ngọc Yến^{1,2}, Nguyễn Thị Phương Thủy^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh và các đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ cứng bì. **Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 46 bệnh nhân được chẩn đoán xác định xơ cứng bì theo tiêu chuẩn của EULAR/ACR năm 2013, điều trị tại Trung tâm Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai từ 9/2022 đến 8/2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang. **Kết quả nghiên cứu:** Nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân Xơ cứng bì là $469,6 \pm 318,8$ ng/ml, cao hơn rõ rệt so với người khỏe mạnh 173 ± 282 ng/ml ($p < 0,05$).¹ Nhóm bệnh nhân XCB có nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao có tỉ lệ tổn thương xơ cứng da tiến triển nặng, tổn thương viêm phổi kẽ nhiều hơn và tỉ lệ xuất hiện kháng thể kháng Scl70 cao hơn. Nồng độ ferritin huyết thanh cũng tăng tỉ lệ thuận với nồng độ protein C phản ứng. **Kết luận:** Nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân xơ cứng bì tăng cao hơn so với người khỏe mạnh. Những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao có nguy cơ bị tổn thương xơ cứng da tiến triển nặng và tổn thương viêm phổi kẽ nhiều hơn.

Từ khóa: Xơ cứng bì, ferritin, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

SUMMARY

SERUM FERRITIN AND SOME RELATED FACTORS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Objectives: To determine the relationship between serum ferritin levels and clinical - paraclinical characteristics in patients with systemic sclerosis (SSC). **Subjects:** A total of 46 patients diagnosed with systemic sclerosis according to the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013 criteria, who were treated at Bach Mai hospital from September 2022 to August 2023. **Methods:** Prospective cohort study, cross-sectional description. **Results:** The level of serum ferritin in systemic sclerosis patients ($469,6 \pm 318,8$ ng/ml) was significantly higher than that in healthy people (173 ± 282 ng/ml) ($p < 0,05$). The group of SSC patients with elevated serum ferritin levels had a high rate of severe progressive skin sclerosis damage, more interstitial lung disease and a higher positive rate of anti-Scl70 antibodies. Serum ferritin levels increased proportionally to serum C-reactive protein levels. **Conclusion:** Serum ferritin levels in systemic sclerosis patients increased higher compared with healthy people. Patients with elevated serum ferritin levels are at increased risk of severe scleroderma damage, and interstitial lung disease.

Keywords: Systemic sclerosis, serum ferritin, clinical characteristics, paraclinical characteristics.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thủy

Email: phuongthuybm@yahoo.com

Ngày nhận bài: 22.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 27.01.2024

Ngày duyệt bài: 5.2.2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ cứng bì (XCB) là một bệnh mô liên kết tự miễn phức tạp chưa rõ nguyên nhân. Bệnh có thể ảnh hưởng đến nhiều cơ quan trong cơ thể bởi sự thay đổi của vi mạch, rối loạn hệ thống miễn dịch và sự lắng đọng quá mức của collagen và các chất nền khác.² Mặc dù XCB là một bệnh không thường gặp, nhưng đây là bệnh hệ thống có tỷ lệ tử vong cao nhất trong các bệnh tự miễn.^{3,4} Các biểu hiện lâm sàng của bệnh không đồng nhất, đặc trưng bởi tình trạng dày da, hiện tượng Raynaud, loét đầu chi, trào ngược dạ dày thực quản, bệnh viêm phổi kẽ, tăng áp lực động mạch phổi, và rối loạn chức năng của tim,...

Ferritin huyết thanh là một protein dự trữ chính cho sắt trong cơ thể, chủ yếu hiện diện trong gan, lách, tủy xương. Sự thay đổi của nồng độ ferritin trong huyết thanh liên quan đến việc cơ thể bị thiếu sắt hoặc quá tải sắt. Do vậy, việc xác định nồng độ ferritin huyết thanh có thể cung cấp cơ sở quan trọng trong việc chẩn đoán và đánh giá tiên lượng bệnh. Một số nghiên cứu đã xác nhận, nồng độ ferritin huyết thanh tăng trong viêm, nhiễm trùng mãn tính và bệnh lý khối u ác tính do liên quan đến rối loạn chuyển hóa sắt trong các bệnh này.⁶

Trong những năm gần đây, kết quả nhiều nghiên cứu đã cho thấy, nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh tự miễn tăng cao trong các đợt tiến triển của bệnh. Một nghiên cứu đã chỉ ra, nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao và có giá trị trong chẩn đoán bệnh Still đang hoạt động.⁷ Một nghiên cứu khác khẳng định ferritin huyết thanh là một dấu ấn trong đánh giá hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống và tiến triển tổn thương viêm cầu thận⁸. Trong viêm khớp dạng thấp, cũng có nhiều nghiên cứu chỉ ra

mối liên quan giữa ferritin huyết thanh và đợt cấp tiến triển của bệnh.⁹ Một nghiên cứu tại Trung Quốc cho thấy, có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ ferritin huyết thanh và mức độ tiến triển nặng của bệnh XCB cũng như mức độ tổn thương của các tạng¹⁰. Mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh và tổn thương tăng áp lực động mạch phổi trong XCB cũng được Leticia Chikhounne và cộng sự đề cập đến trong nghiên cứu của mình¹¹. Những kết quả này cho thấy chỉ số ferritin huyết thanh tăng cao có thể liên quan chặt chẽ đến sự xuất hiện và tiến triển nặng của các bệnh tự miễn. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: ***Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh và các đặc điểm lâm sàng – cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ cứng bì.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 46 bệnh nhân được chẩn đoán xác định XCB theo tiêu chuẩn chẩn đoán của EULAR/ACR năm 2013, điều trị tại Trung tâm Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai từ 9/2022 đến 8/2023. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân nghiên cứu:

- Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Overlap gồm XCB kết hợp với các bệnh tự miễn khác như lupus ban đỏ hệ thống, viêm cơ tự miễn, viêm khớp dạng thấp...
- Bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng, thiếu máu do thiếu sắt.
- Bệnh nhân đã được điều trị bằng sắt, erythropoetin và truyền máu trong vòng 6 tháng gần đây.
- Bệnh nhân đang trong tình trạng nhiễm trùng toàn thân cấp tính.

- Bệnh nhân được chẩn đoán khối u ác tính trước đó.

- Bệnh nhân mang thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Tiến hành nghiên cứu

- Tất cả các bệnh nhân XCB tham gia nghiên cứu đều được hỏi bệnh, khai thác tiền sử, thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cần thiết. Số liệu thu thập được ghi chép vào mẫu bệnh án nghiên cứu đã thống nhất.

- Khai thác thông tin về tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, nghề nghiệp, tiền sử uống rượu, hút thuốc lá, thời gian mắc bệnh, tuân thủ điều trị bệnh.

- Bệnh lý đồng mắc: Đái tháo đường, loãng xương, tăng huyết áp, hội chứng chuyển hoá.

- Các đặc điểm lâm sàng: Chỉ số đánh giá mức độ dày da theo điểm Rodnan sửa đổi (mRSS), tổn thương đầu chi, tim mạch, hô hấp, tiêu hoá, cơ xương khớp.

- Tiến hành làm xét nghiệm nồng độ ferritin và một số các xét nghiệm cơ bản: Tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan, thận, kháng thể tự miễn... Xét nghiệm định lượng ferritin trong huyết thanh được thực

hiện bằng kỹ thuật điện hóa phát quang dựa trên nguyên lý sandwich tại labo hóa sinh bệnh viện Bạch Mai. Mẫu máu lấy vào lúc đói, lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống nghiệm chứa chống đông heparin, bảo quản ở nhiệt độ phòng, gửi labo xét nghiệm sớm nhất có thể.

- Làm một số thăm dò chức năng: Đo chức năng hô hấp, siêu âm tim để đánh giá tổn thương màng tim, cơ tim và áp lực động mạch phổi, chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao đánh giá tổn thương viêm phổi kẽ, nội soi dạ dày khi bệnh nhân có triệu chứng rối loạn tiêu hóa trên lâm sàng.

- Phân tích mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh xơ cứng bì.

2.2.3. Nhận định kết quả: Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu khảo sát về nồng độ ferritin huyết thanh trên người khỏe mạnh. Tại Đài Loan, một nghiên cứu trên 2654 người khỏe mạnh từ 19 tuổi trở lên và kết quả cho thấy nồng độ ferritin huyết thanh trung bình là 173 ± 282 ng/ml (nam 229 ± 349 ng/ml, nữ 119 ± 180 ng/ml)¹.

2.2.4. Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=46)

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$
Tuổi trung bình (năm)	$58,1 \pm 7,5$ (41 ÷ 75)
Tuổi khởi phát bệnh XCB trung bình (năm)	$53,8 \pm 9,8$ (34 ÷ 67)
Giới (nam/nữ)	1/4
BMI (kg/m^2)	$19,3 \pm 1,1$
Thời gian mắc bệnh XCB (năm)	$4,3 \pm 5,1$ (0,3 ÷ 18)

Tổn thương phổi	Viêm phổi kẽ	36 (78,3%)
	Tăng áp lực động mạch phổi	21 (45,6%)
Tổn thương tiêu hóa	Trào ngược dạ dày thực quản	39 (84,7%)
	Khó há miệng	30 (65,2%)
	Nuốt khó, nghẹn	25 (54,3%)
	Táo bón	2 (4,3%)
Tổn thương cơ xương khớp	Đau khớp	10 (21,7%)
	Cứng khớp	6 (13%)
	Biến dạng khớp	2 (4,3%)
Tổn thương tim	Rối loạn dẫn truyền trên điện tim	0
	Thay đổi trục điện tim	2 (4,3%)
	Dày thất trên siêu âm tim	0
	Tràn dịch màng tim	3 (6,5%)
	Chức năng tâm thu thất trái giảm	4 (8,6%)
Tổn thương thận	Giảm mức lọc cầu thận	0
	Tăng huyết áp mới phát hiện	

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 58,1 tuổi, phần lớn bệnh nhân là nữ giới (chiếm tỷ lệ 80 %), thời gian mắc bệnh XCB trung bình là 4,3 năm. Trong đó, các tổn thương hay gặp nhất là viêm phổi

kẽ, tăng áp lực động mạch phổi và trào ngược dạ dày thực quản

3.2. Nồng độ Ferritin huyết thanh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.2: Nồng độ ferritin huyết thanh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n= 46)

	Trung bình	Trung vị	Độ lệch	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Ferritin (ng/ml)	469,6	402,3	381,8	14,8	1962

Nhận xét: Nồng độ ferritin huyết thanh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 469,6 ng/ml. Có 50% bệnh nhân có nồng độ ferritin dưới 402,3 ng/ml, và 50% bệnh nhân có nồng độ ferritin trên 402,3 ng/ml. Bệnh nhân có nồng độ ferritin thấp nhất là 14,8 và cao nhất là 1962 ng/ml.

Nồng độ ferritin huyết thanh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu cũng cao hơn so với

nồng độ ferritin huyết thanh trung bình của người khỏe mạnh là 173 ± 282 ng/ml ($p < 0,01$).

3.3. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh xơ cứng bì

Bảng 3.3: Mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh xơ cứng bì (n=46)

		Nhóm BN có nồng độ ferritin huyết thanh cao (n= 35)	Nhóm BN có nồng độ ferritin huyết thanh bình thường (n=11)	p
Tuổi trung bình (năm)		59,1 ± 7,8	55,0 ± 6,0	0,11
Giới	Nam	25,7%	0	0,08
	Nữ	74,3%	100%	
Tuổi khởi phát bệnh XCB trung bình (năm)		54,26 ± 9,57	49,75 ± 10,9	0,39
Thời gian mắc bệnh XCB trung bình (năm)		3,97 ± 4,62	3,5 ± 3,1	0,01
Thể bệnh	Toàn thể	85,7%	45,4%	0,08
	Khu trú	14,3%	54,6%	
Điểm dày da theo mRSS		25,6 ± 9,3	17,5 ± 5,3	0,01
Hiện tượng Raynaud		30 (85,7%)	10 (90,9%)	0,55
Viêm phổi kẽ		30 (85,7%)	6 (54,5%)	0,04
Tăng áp lực động mạch phổi		16(45,7%)	5 (45,5%)	0,63
Tổn thương tiêu hóa		30 (85,7%)	9 (81,8%)	0,45
Tổn thương tim mạch		5 (14,3%)	2 (18,2%)	0,45
Tự kháng thể	Anti - ANA	82,9%	81,8%	1,0
	Anti - Scl70	74,3%	36,4%	0,03
	Anti - Centromere	14,3%	36,4%	0,18

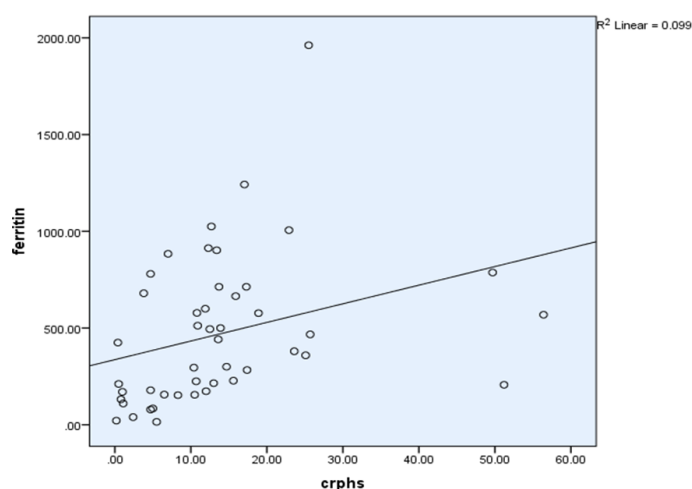
Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về tuổi khởi phát bệnh trung bình, tỷ lệ nam nữ và thời gian mắc bệnh trung bình ở nhóm bệnh nhân có nồng độ ferritin cao và bình thường.

- Nhóm bệnh nhân XCB có nồng độ ferritin trong huyết thanh cao có mức độ tổn thương xơ cứng da, tỉ lệ viêm phổi kẽ và sự

có mặt của kháng thể kháng Scl70 cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh trong giới hạn bình thường.

3.4. Mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh và một số chỉ số đánh giá mức độ viêm

**Biểu đồ 3.1: Mối tương quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh và CRPhs huyết thanh**

Nhận xét: Nồng độ ferritin huyết thanh có mối tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ hs CRP huyết thanh ($r = 0,315$ với $p < 0,05$). Phương trình tương quan: Ferritin = $9,625 \times [\text{CRPhs}] + 336,582$ ng/ml.

IV. BÀN LUẬN

XCB là một bệnh tự miễn với đặc điểm nổi bật là viêm, xơ hóa và dày da. Độ tuổi khởi phát bệnh trung bình từ 30 đến 50 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh ở nữ cao hơn nam nhưng bệnh nhân nam có biểu hiện bệnh tiến triển nặng hơn và tỷ lệ sống sót thấp hơn¹². Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra ý nghĩa của nồng độ ferritin huyết thanh trong các bệnh tự miễn và mối liên quan đến mức độ hoạt động của bệnh. Điều này cho thấy nồng độ ferritin có thể được ứng dụng như một dấu ấn sinh học để theo dõi sự tiến triển của nhóm bệnh tự miễn và đánh giá tiên lượng bệnh.

Nghiên cứu của chúng tôi có 46 bệnh nhân XCB, về đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu không có sự khác biệt nhiều với các nghiên cứu trước đó về bệnh xơ cứng bì của Helene Chiffot và cộng sự,¹³ nghiên cứu của Coi A, Barsotti S, Santoro M.¹² Nữ giới gặp nhiều hơn nam giới, tỷ lệ mắc bệnh của nữ/ nam là 4/1. Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $58,1 \pm 7,5$ tuổi, trong đó, thấp nhất là 41 tuổi và cao nhất là 75 tuổi. Tuổi mắc bệnh của nhóm nghiên cứu chủ yếu là tuổi trung niên. Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là $4,3 \pm 5,1$ năm.

Bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu có nồng độ ferritin huyết thanh trung bình là

$469,6 \pm 318,8$ ng/ml cao hơn rõ rệt so với người khỏe mạnh là 173 ± 282 ng/ml theo nghiên cứu của Chang JS, Lin SM, Huang TC năm 2013¹. Trong số 46 bệnh nhân nghiên cứu, 35 bệnh nhân có nồng độ ferritin cao hơn trung bình và 11 bệnh nhân có nồng độ ferritin trong giới hạn bình thường. Chúng tôi đã tiến hành phân tích sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, một số cận lâm sàng giữa nhóm bệnh nhân có nồng độ ferritin cao và nhóm có nồng độ ferritin bình thường. Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở nhóm bệnh nhân XCB có nồng độ ferritin huyết thanh tăng có tỷ lệ tổn thương viêm phổi kẽ nhiều hơn, tổn thương xơ cứng da của bệnh tính theo thang điểm mRSS cũng cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh bình thường. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tổn thương tạng mức độ nặng gặp trong XCB toàn thể nhiều hơn so với XCB thể khu trú.¹⁴

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hiện chưa thấy sự khác biệt về tỉ lệ bệnh nhân XCB toàn thể giữa 2 nhóm bệnh nhân có nồng độ ferritin khác nhau. Tuy nhiên kháng thể kháng Scl70 – một kháng thể thường gặp trong XCB toàn thể - xuất hiện nhiều hơn ở bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao.

Protein C phản ứng trong huyết thanh (CRP) cũng là một protein phản ứng ở giai đoạn viêm cấp tính và được sử dụng như một dấu ấn sinh học để đánh giá sự tiến triển của các bệnh tự miễn. Trong XCB, chỉ số CRP cùng với tốc độ máu lắng cũng được sử dụng để dự đoán nguy cơ tiến triển bệnh và tử vong của các bệnh nhân.¹⁵ Các nghiên cứu

đã chỉ ra nồng độ CRP tăng có liên quan đến tổn thương xơ vữa mạch máu và tình trạng xơ hóa tại các phủ tạng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ hs CRP tăng rõ rệt ở nhóm bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao và có mối liên quan thuận với tăng nồng độ ferritin huyết thanh và nồng độ hs CRP. Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu trên thế giới.¹⁰

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 46 bệnh nhân xơ cứng bì điều trị tại trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi có 1 số kết luận:

- Nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân xơ cứng bì cao hơn rõ rệt so với người khỏe mạnh.
- Nồng độ ferritin huyết thanh tăng có liên quan với tổn thương viêm phổi kẽ, tổn thương xơ cứng da, sự xuất hiện của kháng

thể kháng Scl70 và tình trạng viêm hệ thống trong bệnh xơ cứng bì.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chang JS, Lin SM, Huang TC, et al.** Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome: a population-based study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(3):400-407. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.3.07
2. **Hughes M, Herrick AL.** Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(9):530-536. doi:10.12968/hmed.2019.80.9.530
3. **Allanore Y.** Physiopathologie de la sclérodémie systémique. *Med Sci (Paris).* 2016; 32(2): 183-191. doi: 10.1051/medsci/20163202012
4. **Ngô Quý C.** Bệnh học Nội khoa. Nhà xuất bản Y học; 2018.
5. **Hunzelmann N.** [Current treatment of systemic scleroderma]. *Hautarzt.* 2018;69(11):901-907. doi:10.1007/s00105-018-4258-7