

Khảo sát sự biến đổi nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn

Investigation of variability of serum ferritin levels in patients with septic shock

Nguyễn Đức Nhật*, Lê Lan Phương*, Lê Xuân Dương*,
Vũ Việt Sáng*, Nguyễn Hồng Tốt*, Nguyễn Xuân Lâm*,
Phạm Thái Dũng*, Nguyễn Trung Kiên**,
Bùi Văn Mạnh**, Hoàng Tiến Tuyên**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát sự biến đổi nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. *Đối tượng và phương pháp:* 120 bệnh nhân được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực và Khoa Hồi sức truyền nhiễm, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 4/2023 đến tháng 10/2023, theo dõi sự biến đổi nồng độ ferritin huyết thanh tại các thời điểm được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn (T0); ngày 1 (T1), ngày 3 (T3) và ngày 7 (T7) so với ngày T0. *Kết quả:* Nồng độ ferritin huyết thanh tăng sớm ở thời điểm T0 là 912,2 ((699,4-1455,8) ng/ml và cao nhất tại thời điểm T1 là 923,8 (696,2-1441,8) ng/ml và giảm dần tại thời điểm T3, T7. Nồng độ ferritin huyết thanh tại thời điểm T0, T1, T3 có sự khác biệt giữa 2 nhóm sống và tử vong ($p < 0,05$). *Kết luận:* Nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao ở thời điểm được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn, cao nhất là ngày thứ nhất, sau đó giảm dần. Nồng độ ferritin tăng cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm tử vong do sốc nhiễm khuẩn.

Từ khóa: Ferritin huyết thanh, sốc nhiễm khuẩn.

Summary

Objective: To investigate variability of serum ferritin levels in patients with septic shock. *Subject and method:* 120 patients diagnosed with septic shock treated at the Intensive Care Center and Infectious Resuscitation Department of 108 Military Central Hospital from April 2023 to October 2023, were followed up for changes in serum ferritin levels at the time of diagnosis of septic shock (T0); day 1 (T1), day 3 (T3) and day 7 (T7) compared to day T0. *Result:* Serum ferritin levels increased early at T0 which was 912.2 (699.4-1455.8) ng/ml and highest at time point T1 923.8 (696.2-1441.8) ng/ml and gradually decreased at time T3, T7. Serum ferritin levels at time T0, T1, T3 showed a difference between the two groups of survivors and non-survivors ($p < 0.05$). *Conclusion:* Serum ferritin increased levels at the time of diagnosis of septic shock, highest on the first day, then gradually decreased. Elevated ferritin levels were statistically significant in the group of non-survivors due to septic shock.

Keywords: Ferritinemia, septic shock.

Ngày nhận bài: 24/4/2024, ngày chấp nhận đăng: 05/5/2024

Người phản hồi: Nguyễn Đức Nhật, Email: drduchhat85@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Sốc nhiễm khuẩn là bệnh lý thường gặp và là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong ở các bệnh nhân hồi sức tích cực. Ngày nay, mặc dù có nhiều tiến bộ trong hiểu biết sinh lý bệnh cũng như áp dụng các phương pháp điều trị mới nhưng sốc nhiễm khuẩn vẫn có tiên lượng nặng, tỉ lệ tử vong cao [1]. Một số hệ thống tính điểm như SOFA, APACHE II được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn và dự đoán nguy cơ tử vong do sốc nhiễm khuẩn trong thực hành lâm sàng. Tất cả chúng đều hiệu quả nhưng vẫn quá phức tạp do bao gồm quá nhiều tham số và cần nhiều thời gian hơn. Điều quan trọng là tìm ra một số dấu ấn sinh học hiệu quả, sớm và thuận tiện để sử dụng cho chẩn đoán và tiên lượng sốc nhiễm khuẩn.

Một số nghiên cứu gần đây đã cho thấy vai trò của ferritin huyết thanh như là một dấu ấn sinh học dùng để tiên lượng ở bệnh nhân nguy kịch và bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Ferritin là một protein liên kết với sắt, lưu trữ sắt ở dạng có sẵn về mặt sinh học cho các quá trình quan trọng của tế bào đồng thời bảo vệ protein, lipid và DNA khỏi độc tính tiềm ẩn của sắt [2]. Tăng ferritin huyết thanh là một phản ứng quan trọng trong giai đoạn cấp tính, được các bác sĩ lâm sàng sử dụng như một chỉ định để can thiệp điều trị, nhằm mục đích kiểm soát tình trạng viêm ở những bệnh nhân có nguy cơ cao [3]. Tuy nhiên ở Việt Nam, các nghiên cứu về nồng độ ferritin ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: "*Khảo sát sự biến đổi nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn*".

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

120 bệnh nhân được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và hồi sức, Viện Lâm sàng các Bệnh truyền nhiễm, Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 4/2023 đến tháng 10/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn theo tiêu chuẩn của Hội Hồi sức cấp cứu Hoa Kỳ và Hội Hồi sức châu Âu (SCCM/ESICM) năm 2016 [4].

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Những đối tượng bệnh nhân có các bệnh lý làm thay đổi ferritin huyết thanh như sau:

Bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

Bệnh đa hồng cầu tiên phát.

Ung thư (gan, tụy, phế quản, thần kinh, u lympho ác tính).

Thiếu máu không do thiếu sắt (thiếu máu nguyên hồng cầu, tan máu, nguyên bào sắt, bệnh thiếu máu hồng cầu vùng biển hay bệnh thalassemia, hồng cầu hình cầu), bệnh nhân truyền máu khối lượng lớn.

Suy dinh dưỡng, phụ nữ có thai, cường giáp.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.

2.2.2. Tiến hành

Bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu sẽ được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm nồng độ ferritin huyết thanh, xét nghiệm cơ bản: Công thức máu, khí máu, procalcitonin, xét nghiệm đánh giá chức năng thận (urê máu, creatinin máu), chức năng gan (bilirubin, SGOT, SGPT) tại các thời điểm nghiên cứu.

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu:

Tuổi, giới, đường vào của nhiễm khuẩn, bệnh nền, thời gian nằm viện, kết cục chung (sống hoặc tử vong).

Các dấu hiệu sinh tồn: Ý thức, mạch, nhiệt độ, huyết áp.

Khảo sát sự biến đổi nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn:

So sánh nồng độ ferritin huyết thanh tại các thời điểm nghiên cứu giữa 2 nhóm sống và tử vong.

So sánh nồng độ ferritin huyết thanh ở bệnh nhân có điểm SOFA (0-9; 10-15; và > 15), chia nhóm SOFA dựa vào tỉ lệ tử vong theo từng mức điểm [5].

2.2.4. Các mốc thời điểm thu thập số liệu

Qui ước các thời điểm đánh giá các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng (lấy mẫu xét nghiệm nồng

độ ferritin huyết thanh) vào các thời điểm sau: Thời điểm được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn (T0); T1 (sau 1 ngày so với T0); T3 (sau 3 ngày so với T0); T7 (ngày thứ 7 so với T0).

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được quản lý bằng phần mềm Excel và được xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Số liệu phân bố chuẩn được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, các số

liệu không phân bố chuẩn trình bày dưới dạng tứ phân vị, tỷ lệ % và giá trị $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện TƯQĐ 108 theo Quyết định số 2149/ CN-HĐĐĐ ngày 28 tháng 4 năm 2023.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Bệnh nhân	n = 120	Tỷ lệ %
Giới	Nam		80	66,7
	Nữ		40	33,3
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)			68 ± 15,3	
Đường vào	Hô hấp		48	40
	Tiêu hóa		43	35,8
	Tiết niệu		17	14,2
	Da niêm mạc		10	8,3
	Không rõ		2	1,7
Bệnh nền	Tăng huyết áp		49	40,8
	Bệnh phổi mạn		6	5
	Đái tháo đường		43	35,8
	Suy tim		11	9,2
	Bệnh gan		5	4,2
	Đột quỵ não		17	14,2
SOFA			11 (9-13)*	
Lactat (mmol/l)			3,5 (2,1-5,9)*	
Kết quả điều trị	Sống		76	63,3
	Tử vong		44	36,7

*Giá trị trung vị và tứ phân vị

Nhận xét: Nam giới chiếm đa số với 66,7%, tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Tuổi trung bình bệnh nhân nghiên cứu 68 ± 15,3; thấp nhất 16 tuổi, cao nhất 93 tuổi. Đường vào của nhiễm khuẩn chủ yếu từ đường hô hấp (40%) và tiêu hóa (35,8%). Giá trị trung vị của điểm SOFA lúc nhập viện là 11 điểm và nồng độ lactat máu là 3,5mmol/l. Tỷ lệ tử vong chung của nhóm nghiên cứu 36,7%.

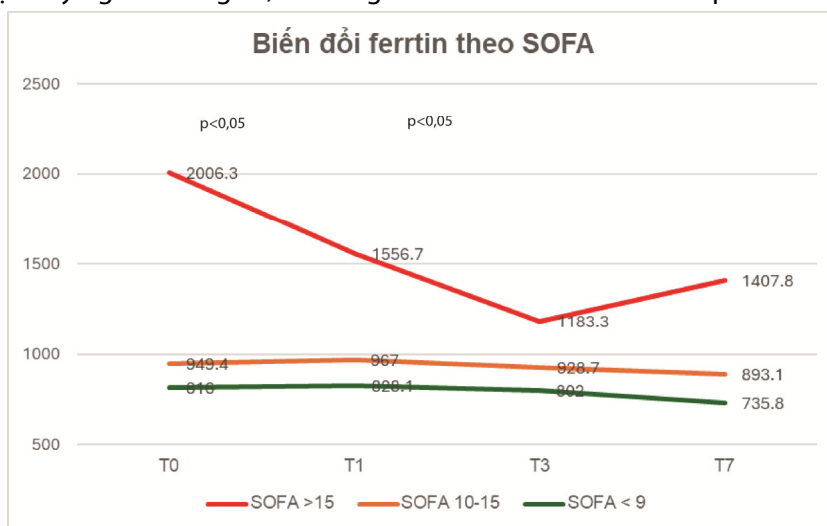
3.2. Sự biến đổi nồng độ ferritin huyết thanh

Bảng 2. Nồng độ ferritin huyết thanh tại các thời điểm nghiên cứu

Thời điểm	Nồng độ Ferritin (ng/ml) Trung vị	p (so với T ₀)
T0 (n = 120)	912,2 (699,4-1455,8)	
T1 (n = 111)	923,8 (696,2-1441,8)	p<0,05 [#]
T3 (n = 97)	870 (649,3-1362,95)	p>0,05 [#]
T7 (n = 80)	843,7 (578,7-1270,1)	p>0,05 [#]

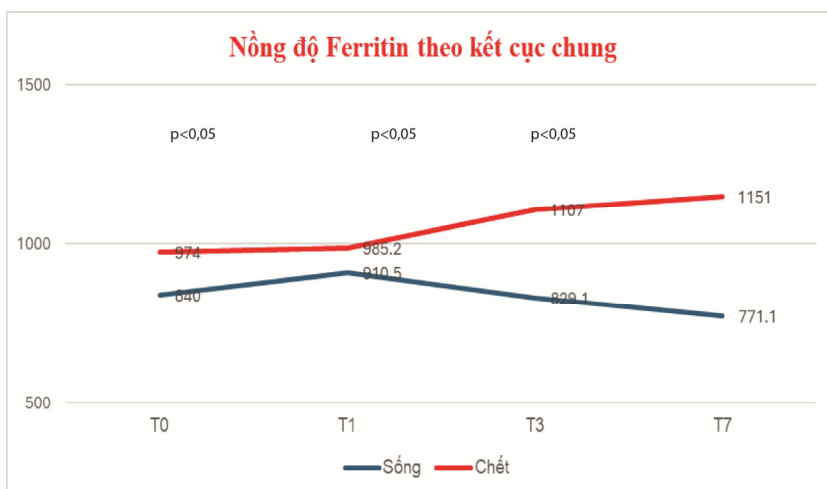
[#]Wilcoxon test

Nhận xét: Nồng độ ferritin huyết thanh cao tại thời điểm T0 là 912,2ng/ml và tăng cao nhất ở T1 923,8ng/ml khác biệt có ý nghĩa thống kê, sau đó giảm dần ở các thời điểm tiếp theo.



Biểu đồ 1. Thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh theo điểm SOFA tại thời điểm T0

Nhận xét: Điểm SOFA càng cao thì nồng độ ferritin huyết thanh càng cao. Nồng độ ferritin huyết thanh giữa 3 nhóm SOFA khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05 tại các thời điểm T0, T1.



Biểu đồ 2. Biến đổi ferritin theo nhóm sống và tử vong

Nhận xét: Nồng độ ferritin huyết thanh của cả 2 nhóm sống và tử vong đều tăng cao ở thời điểm T0, tăng cao nhất ở T1. Ở nhóm sống nồng độ ferritin huyết thanh có xu hướng giảm dần ở thời điểm T3 và T7. Tuy nhiên ở nhóm tử vong nồng độ ferritin huyết thanh có xu hướng tăng lên ở các thời điểm T1, T3, T7 so với thời điểm T0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tại thời điểm T0, T1, T3 ($p < 0,05$).

4. Bàn luận

4.1. Đánh giá thay đổi ferritin huyết thanh theo thời gian sốc nhiễm khuẩn

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao ngay thời điểm T0 là 912,2ng/ml và tăng cao nhất tại thời điểm T1 là 923,8ng/ml, sau đó giảm dần ở thời điểm T3, T7. Nồng độ ferritin huyết thanh tại thời điểm T1 cao hơn có ý nghĩa so với T0 với $p < 0,05$. Kết quả này tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Williams (2020) trên 202 bệnh nhân nhiễm trùng (căn nguyên do sốt phát ban và Dengue) nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao ngày đầu và giảm vào ngày thứ 3 tương ứng lần lượt là 798ng/ml and 429ng/ml [6]. Nghiên cứu của Florido (2012) trên 30 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn, nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao tại thời điểm nhập viện và giảm dần vào ngày thứ 7 của bệnh tương ứng lần lượt là 954ng/ml và 478ng/ml [7].

Sự tăng nồng độ ferritin huyết thanh trong quá trình nhiễm khuẩn do tăng tổng hợp, giảm đào thải, thay đổi cân bằng giữa ferritin nội bào và sự giải phóng ferritin từ các tế bào viêm. Một vài nghiên cứu cho thấy thời gian bán thải trong huyết tương của ferritin ngắn từ 2 đến 3 ngày. Như vậy, để duy trì nồng độ ferritin trong huyết thanh phải duy trì bằng sự giải phóng ferritin liên tục vào huyết tương xảy ra ở các tế bào viêm [8]. Do vậy, khi bệnh nhân đáp ứng điều trị theo thời gian các tế bào viêm giảm giải phóng ferritin vào huyết tương dẫn đến nồng độ ferritin huyết thanh giảm theo thời gian.

4.2. Đánh giá thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh ở nhóm sống và tử vong

Nồng độ ferritin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân tử vong tăng cao tại các thời điểm T0, T1, T3,

T7 tương ứng lần lượt là 974ng/ml, 985,2ng/ml, 1107ng/ml, 1151ng/ml so với nhóm bệnh nhân sống tương ứng lần lượt là 840ng/ml, 910,5ng/ml, 829,1ng/ml và 771,1ng/ml.

Nồng độ ferritin huyết thanh của cả 2 nhóm bệnh nhân sống và tử vong, tăng cao nhất ở T1. Ở nhóm sống nồng độ ferritin huyết thanh có xu hướng giảm dần ở thời điểm T3 và T7 trong khi ở nhóm bệnh nhân tử vong nồng độ ferritin huyết thanh có xu hướng tăng lên ở các thời điểm T1, T3, T7 so với thời điểm T0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tại thời điểm T0, T1, T3 với $p < 0,05$.

Nghiên cứu đa trung tâm của Fang và cộng sự (2022) trên 2451 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn thấy rằng nồng độ ferritin huyết thanh cao hơn ở những bệnh nhân tử vong so với những bệnh nhân sống tương ứng là 892ng/ml so với 430ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [9]. Nghiên cứu của Liu (2023) với 1553 bệnh nhân thấy nồng độ ferritin huyết thanh nhóm bệnh nhân tử vong cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân sống với kết quả lần lượt là 777ng/ml và 460ng/ml [10]. Biến đổi nồng độ ferritin huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trên nhưng nồng độ ferritin huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn có thể do bệnh nhân chọn vào nghiên cứu của chúng tôi là sốc nhiễm khuẩn trong khi 2 tác giả trên chọn cả bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. Như vậy có thể cho thấy được mối liên hệ giữa nồng độ ferritin huyết thanh cao và mức độ nặng của nhiễm trùng và tiên lượng xấu (sống còn) ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn.

4.3. Đánh giá thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh theo điểm SOFA

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm SOFA càng cao tương ứng với nồng độ ferritin huyết thanh càng cao. Nhóm bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có điểm SOFA > 15 có nồng độ ferritin huyết thanh cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SOFA < 9 điểm và nhóm 9-15 điểm. Nồng độ ferritin huyết thanh cao nhất ở thời điểm T1 ở nhóm SOFA > 15 điểm là 1556,7ng/ml. Sự khác biệt nồng độ ferritin huyết thanh giữa 3 nhóm SOFA có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ghi nhận tại thời điểm T0, T1.

Kết quả chúng tôi tương tự tác giả He (2023) nghiên cứu trên 1947 bệnh nhân được chia thành 4 nhóm dựa vào tứ phân vị nồng độ ferritin huyết thanh trong 24 giờ đầu tính từ thời điểm nhập viện (nhóm 1 (≤ 244 ng/ml, n = 486), nhóm 2 (245-542 ng/ml, n = 485), nhóm 3 (543-1124ng/ml, n = 488), nhóm 4 (≥ 1125 ng/ml, n = 488)). Nhóm nghiên cứu thấy rằng giá trị điểm SOFA cao hơn có ý nghĩa thống kê dựa tương ứng với nồng độ ferritin huyết thanh với $p < 0,001$ [11]. Nghiên cứu của Fang (2022) trên 2.451 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được chia thành 3 nhóm: Nhóm có ferritin thấp, nhóm có ferritin trong giới hạn bình thường (NRR) và nhóm có ferritin cao (nồng độ ferritin huyết thanh > 500 ng/ml). Kết quả cũng cho kết quả tương tự điểm SOFA cao tương ứng với nồng độ ferritin huyết thanh, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [9]. Nghiên cứu của Daniel Rusu và CS (2020) cho thấy ở cả nhóm bệnh nhân sống và nhóm tử vong điểm SOFA càng cao thì nồng độ ferritin huyết thanh càng cao. Điểm SOFA ở nhóm tử vong các ngày 1, ngày 7, ngày 14 lần lượt là 3,7 điểm, 6,4 điểm, 7,6 điểm thì nồng độ ferritin huyết thanh tương ứng là 460ng/ml, 718ng/ml, 794ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [12].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 120 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn điều trị Trung tâm Hồi sức tích cực và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và Hồi sức, Viện Lâm sàng các bệnh truyền nhiễm, Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 4/2023 đến tháng 10/2023 chúng tôi rút ra kết luận sau:

Nồng độ ferritin huyết thanh tăng ở thời điểm được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn, cao nhất tại thời điểm ngày thứ 1 (T1) và giảm dần tại thời điểm ngày 3 (T3), ngày 7 (T7).

Nồng độ ferritin huyết thanh của nhóm bệnh nhân sống cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tử vong ở các thời điểm T0, T1, T3 với $p < 0,05$.

Nồng độ ferritin huyết thanh cao tương ứng với giá trị điểm SOFA, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N et al (2016) *Early goal-directed therapy in severe sepsis and*

septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. Crit Care 20(1): 160.

2. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG et al (2009) *Ferritin for the Clinician*. Blood Rev 23(3): 95–104.
3. Kernan KF and Carcillo JA (2017) *Hyperferritinemia and inflammation*. Int Immunol 29(9): 401–409.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA 315(8): 801-810.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al (1996) *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med 22(7): 707-710.
6. Williams V, Menon N, Bhatia P et al (2020) *Serum ferritin predicts neither organ dysfunction nor mortality in pediatric sepsis due to tropical infections*. Front Pediatr 8: 607673.
7. Missano Florido M, Assunção M, Mazza B et al (2012) *Evaluation of iron, transferrin and ferritin serum levels in patients with severe sepsis and septic shock*. Critical Care 16(1): 424.
8. Birgegård G, Hällgren R, Killander A et al (1978) *Serum ferritin during infection. A longitudinal study*. Scand J Haematol 21(4): 333-340.
9. Fang YP, Zhang HJ, Guo Z et al (2022) *Effect of serum ferritin on the prognosis of patients with sepsis: data from the mimic-iv database*. Emergency Medicine International 2022: 2104755.
10. Liu F and Liu Z (2023) *Association between ferritin to albumin ratio and 28-day mortality in patients with sepsis: A retrospective cohort study*. European Journal of Medical Research 28(1): 414.
11. He L, Guo C, Su Y et al (2023) *The relationship between serum ferritin level and clinical outcomes in sepsis based on a large public database*. Sci Rep 13(1): 8677.
12. Rusu D, Blaj M, Ristescu I et al (2020) *Outcome predictive value of serum ferritin in ICU patients with long ICU stay*. Medicina (Kaunas) 57(1): 1.