

## STUDY ON FERRITIN CONCENTRATION AND RELATIONSHIP WITH SOME CLINICAL INDICATORS IN COVID-19 PATIENTS

Ho Thi Hang<sup>1</sup>, Ngo Quang Dieu<sup>2</sup>, Nguyen Thi Ngoc Lan<sup>3</sup>, Huynh Quang Thuan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Military Hospital 103 - No. 261 Phung Hung, Phuc La Ward, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Nguyen Hue High School for the Gifted Student, Hanoi - 560B Quang Trung, La Khe, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>Hanoi Medical University - No. 1 Ton That Tung, Kim Lien, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received: 02/10/2023

Revised: 11/11/2023; Accepted: 15/12/2023

### ABSTRACT

**Objective:** Determine ferritin concentration according to disease severity and relationship with some clinical indicators in COVID-19 patients.

**Subject and method:** From February 2022 - April 2023; at the Department of Biochemistry, Covid Center - Military Hospital 103; Cross-sectional description study method using for 155 COVID-19 patients (50 mild patients, 70 moderate patients, 35 severe patients) who fully met research criteria.

**Results:** Ferritin concentration in study subjects with mild disease was 293.45 ng/ml, average level was 421.19 ng/ml, severe level was 794.35 ng/ml, differences between disease levels were significant. statistical significance with  $p < 0.001$ ; The proportion of patients with increased ferritin compared to the reference value (0-300 ng/mL) gradually increases with disease severity (mild severity group is 44%, moderate severity group is 61.43%, severe severity group is 77.14 %), ferritin concentration is related to disease severity with  $p < 0.05$ ; The ferritin threshold that differentiates mild-moderate patients is 150.6 ng/mL (AUC = 0.678) and the ferritin threshold that differentiates severe patients is 446.08 ng/mL (AUC = 0.668); Ferritin concentration has a moderate positive relationship with age ( $r = 0.308$ ,  $p < 0.05$ ), gender ( $r = 0.352$ ,  $p = 0.000$ ) and disease severity ( $r = 0.352$ ,  $p = 0.000$ ); In the severe group, Ferritin concentration had a moderate positive relationship with breathing frequency ( $r = 0.367$ ,  $p = 0.03$ ), with no relationship with SpO<sub>2</sub>.

**Conclusion:** Ferritin concentrations in research subjects gradually increased and were related to disease severity; Ferritin concentration has a moderate positive relationship with age, gender and disease severity; Ferritin concentration has a moderate positive relationship with breathing frequency in the severe group.

*Keywords:* Ferritin, Covid-19.

---

\*Corresponding author

Email address: huynhquangthuan2002@yahoo.com

Phone number: (+84) 904 175 342

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i1.888>

# NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ FERRITIN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN COVID-19

Hồ Thị Hằng<sup>1</sup>, Ngô Quang Diệu<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Lan<sup>3</sup>, Huỳnh Quang Thuận<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103 - Số 261 Đ. Phùng Hưng, P. Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường THPT chuyên Nguyễn Huệ, Hà Nội - 560B Đ. Quang Trung, La Khê, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội - Số 1 P. Tôn Thất Tùng, Kim Liên, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 02 tháng 10 năm 2023

Chỉnh sửa ngày: 11 tháng 11 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 15 tháng 12 năm 2023

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định nồng độ ferritin theo mức độ bệnh và mối liên quan với một số chỉ số lâm sàng trên bệnh nhân COVID-19.

**Đối tượng và phương pháp:** Từ 02/2022 - 04/2023 tại Bộ môn Khoa Sinh hoá, Trung tâm Covid - Bệnh viện Quân y 103; mô tả cắt ngang trên 155 bệnh nhân COVID-19 (50 bệnh nhân mức độ nhẹ, 70 bệnh nhân mức độ trung bình, 35 bệnh nhân mức độ nặng) đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu.

**Kết quả:** Nồng độ ferritin ở các đối tượng nghiên cứu có mức độ bệnh nhẹ là 293.45 ng/ml, mức độ trung bình là 421.19 ng/ml, mức độ nặng là 794.35 ng/ml, khác biệt giữa các mức độ bệnh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ ; Tỷ lệ số bệnh nhân tăng ferritin so với giá trị tham chiếu (0-300 ng/mL) tăng dần theo mức độ bệnh (nhóm mức độ nhẹ là 44%, nhóm mức độ vừa là 61.43%, nhóm mức độ nặng là 77.14%), nồng độ ferritin có liên quan đến mức độ bệnh với  $p < 0.05$ ; Ngưỡng ferritin phân biệt bệnh nhân nhẹ-vừa là 150,6 ng/mL (AUC = 0.678) và ngưỡng ferritin phân biệt bệnh nhân nặng là 446.08 ng/mL (AUC = 0.668); nồng độ Ferritin có mối liên quan thuận mức độ vừa với tuổi ( $r = 0.308$ ,  $p < 0.05$ ), giới ( $r = 0.352$ ,  $p = 0.000$ ) và mức độ bệnh ( $r = 0.352$ ,  $p = 0.000$ ); Ở nhóm mức độ nặng nồng độ Ferritin có mối liên quan thuận mức độ vừa với tần số thở ( $r = 0.367$ ,  $p = 0.03$ ), không có mối liên quan với SpO<sub>2</sub>.

**Kết luận:** Nồng độ ferritin ở các đối tượng nghiên cứu tăng dần và có liên quan theo mức độ bệnh; nồng độ Ferritin có mối liên quan thuận mức độ vừa với tuổi, giới và mức độ bệnh; nồng độ Ferritin có mối liên quan thuận mức độ vừa với tần số thở ở nhóm mức độ nặng.

**Từ khóa:** Ferritin, Covid-19.

\*Tác giả liên hệ

Email: huynhquangthuan2002@yahoo.com

Điện thoại: (+84) 904 175 342

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i1.888>



## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sau sự xuất hiện lần đầu ở Vũ Hán, Trung Quốc đầu năm 2020, virus gây bệnh viêm đường hô hấp cấp SARS-CoV-2 nhanh chóng lây lan và gây đại dịch chưa từng có tiền lệ trên toàn thế giới với gần 700 triệu người nhiễm và gần 7 triệu ca tử vong [1]. Cho đến nay, không có dấu ấn sinh học nào nổi bật hơn cả trong việc tiên lượng cũng như dự đoán mức độ nghiêm trọng, tiến triển và tử vong của bệnh COVID-19 [2]. Tuy nhiên, dấu ấn sinh học như ferritin đã được báo cáo có vai trò quan trọng trong việc xác định bệnh nhân COVID-19 có nguy cơ mắc bệnh nặng và tử vong [3]. Đòi hỏi có những nghiên cứu đánh giá vai trò của Ferritin cũng như xác lập giá trị giới hạn của các dấu ấn này trong việc tiên lượng đối với bệnh nhân COVID-19 ở nước ta. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu xác định nồng độ ferritin theo mức độ bệnh và mối liên quan với một số chỉ số lâm sàng trên bệnh nhân COVID-19.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

#### 2.1.1. Đối tượng

Trên 155 bệnh nhân COVID-19 bao gồm: 50 bệnh nhân mức độ nhẹ, 70 bệnh nhân mức độ trung bình, 35 bệnh nhân mức độ nặng.

#### a. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán mắc COVID-19 chia thành ba nhóm: nhẹ, vừa, nặng theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 do chủng vi rút Corona mới (SARS-CoV-2) của Bộ Y tế số 250/QĐ-BYT ban hành ngày 28/01/2022 [4].

#### b. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh

Mắc các bệnh nhiễm trùng gây sốt và tổn thương phổi, lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp, các bệnh lý ác tính, người sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài.

**2.1.2. Địa điểm:** Bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Covid, xét nghiệm tại Bộ môn Khoa Sinh hoá – Bệnh viện Quân y 103

**2.1.3. Thời gian:** từ 02/2022 - 04/2023

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

**2.2.2. Cỡ mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

#### 2.2.3. Cách thức tiến hành

Những người có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn, đã chọn 155 bệnh nhân COVID-19 bao gồm: 50 bệnh nhân mức độ nhẹ, 70 bệnh nhân mức độ trung bình, 35 bệnh nhân nặng theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 do chủng vi rút Corona mới (SARS-CoV-2) của Bộ Y tế số 250/QĐ-BYT ban hành ngày 28/01/2022.

Quy trình thu thập số liệu trực tiếp trên người bệnh và bệnh án điều trị, ghi chép theo mẫu nghiên cứu thống nhất.

#### 2.2.4. Các phương pháp và kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

##### 2.2.4.1. Mẫu máu xét nghiệm

Lấy 3ml máu tĩnh mạch chống đông heparin của bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm nhập viện, ly tâm, tách lấy huyết tương làm xét nghiệm.

##### 2.2.4.2. Định lượng nồng độ Ferritin huyết tương

- Nguyên lý

Bệnh phẩm được đưa vào một giếng phản ứng cùng với chất cộng hợp anti-ferritin-alkaline phosphatase của dê, và các hạt từ phủ phức hợp kháng thể dê kháng ferritin của chuột. Ferritin trong huyết thanh hoặc huyết tương gắn với kháng thể kháng ferritin đơn dòng gắn cố định trên pha rắn, trong khi kháng thể ferritin của dê có gắn chất cộng hợp phản ứng với các yếu tố quyết định kháng nguyên trên phân tử ferritin. Sau khi ủ trong giếng phản ứng, các phân tử đã gắn với pha rắn sẽ được giữ lại trong từ trường trong khi các phân tử không gắn sẽ bị rửa đi. Sau đó, chất phát quang Lumi-Phos\* 530 được thêm vào giếng phản ứng và ánh sáng tạo ra do phản ứng sẽ được đo bằng bộ phận đo quang. Cường độ ánh sáng tạo ra tỷ lệ thuận với nồng độ của ferritin trong mẫu bệnh phẩm. Nồng độ của ferritin sẽ được tính toán dựa trên đường chuẩn đa điểm đã dựng trước.

- Đánh giá kết quả: nồng độ Ferritin bình thường 10–300 ng / mL.

### 2.3. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Theo chương trình SPSS 23.0.

Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính như sau:

Giá trị ngưỡng \ Đối tượng	Bệnh	Không bệnh
Trên hoặc bằng giá trị ngưỡng	TP	FP
Dưới giá trị ngưỡng	FN	TN

Với: TP (true positives): Dương tính thật; FP (false positives): Dương tính giả; TN (true negatives): Âm tính giả; FN (false negatives): Âm tính thật

Tính được:

+ Độ nhạy:  $Se = TP / (TP + FN)$

+ Độ đặc hiệu:  $Sp = TN / (TN + FP)$

+ Giá trị dự đoán dương tính:  $PPV = TP / (TP + FP)$

+ Giá trị dự đoán âm tính:  $NPV = TN / (TN + FN)$

Liên quan giữa độ nhạy và độ đặc hiệu được tính bằng diện tích dưới đường cong ROC (receiver operating characteristic). Để vẽ đồ thị ROC Curve phần mềm SPSS tự quy đổi độ nhạy và độ đặc hiệu sang dương

tính thật và dương tính giả. Trong đó dương tính thật chính là độ nhạy, dương tính giả bằng hiệu của 1 trừ đi độ đặc hiệu. Các giá trị ngưỡng chẩn đoán và giá trị ngưỡng tối ưu do phần mềm SPSS 23.0 đưa ra.

### 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã thông qua Hội đồng đạo đức cấp cơ sở Bệnh viện Quân y 103 theo Phiếu chấp thuận số 157/CNChT-HĐĐĐ ngày 25 tháng 11 năm 2022.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm của các nhóm đối tượng nghiên cứu

#### 3.1.1. Đặc điểm theo tuổi và giới

**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của các nhóm đối tượng nghiên cứu**

Nhóm	$\bar{X} \pm SD$ (năm)	P
Nhẹ (n=50)	44.3 ± 20.95	0.000*
Vừa (n=70)	56.69 ± 20.2	
Nặng (n=35)	70.97 ± 18.23	

\*Phân tích One-way ANOVA;  $\bar{X}$ : trung bình

Tuổi trung bình các mức độ khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0.001$ .

**Bảng 3.2. Đặc điểm về giới của các nhóm đối tượng nghiên cứu**

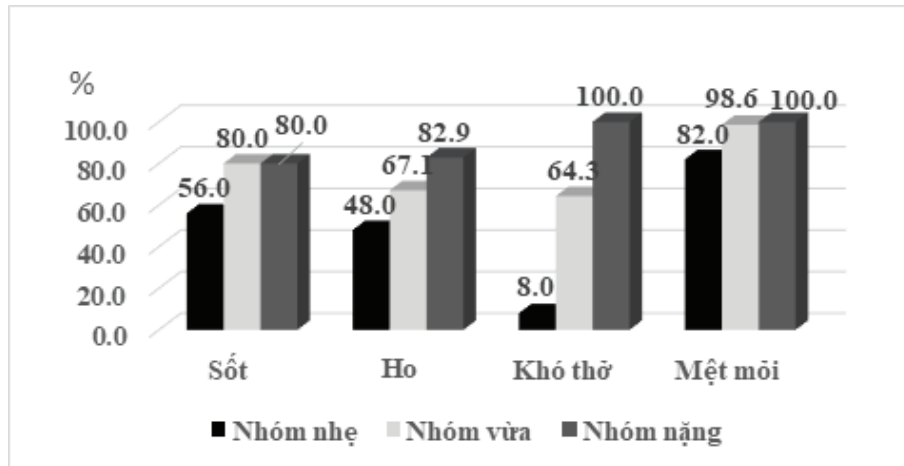
Giới \ Nhóm	Nhóm nhẹ (n=50)		Nhóm vừa (n=70)		Nhóm nặng (n=35)		Tổng (n=155)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nam	22	44	45	64.3	22	60	89	57.42
Nữ	28	56	25	35.7	13	40	66	42.88

Tỉ lệ mắc bệnh nam cao hơn nữ.



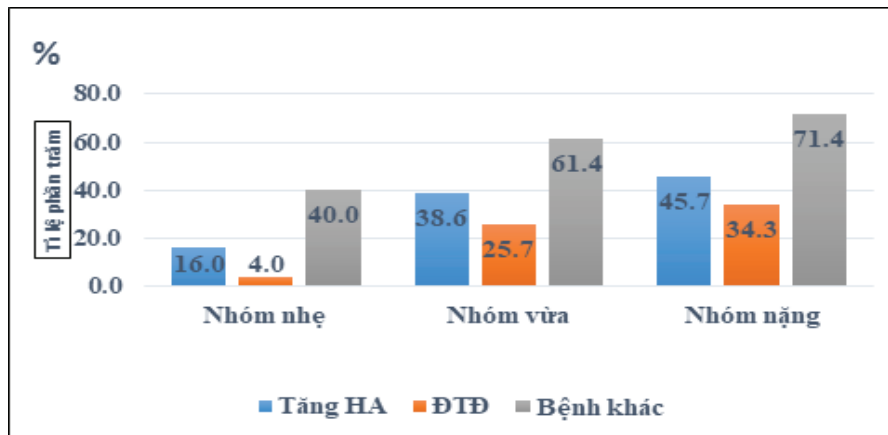
### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm lâm sàng của các nhóm đối tượng nghiên cứu



Khó thở, mệt mỏi gặp ở 100% nhóm bệnh nhân nặng.

Biểu đồ 3.2. Bệnh kèm theo của các nhóm đối tượng nghiên cứu



Ở nhóm bệnh nhân nặng tỉ lệ mắc các bệnh nền (tăng huyết áp, đái tháo đường) cao nhất.

Bảng 3.3. Tần số thở và phân áp oxy của các nhóm đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm	Nhóm nhẹ (n = 50) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm vừa (n= 70) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm nặng (n= 35) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p*
Tần số thở (l/p)		18.54 ± 1.11	22.01 ± 2.08	25.51 ± 2.54	0.000
SpO <sub>2</sub> (%)		97.38 ± 1.39	95.53 ± 1.88	91.91 ± 3.76	0.000

\* Kiểm định One-way ANOVA ;  $\bar{X}$ : trung bình; SD: độ lệch chuẩn

Tần số thở tăng dần và SpO<sub>2</sub> giảm dần từ nhóm nhẹ đến nặng; khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0.001.

### 3.2. Nồng độ ferritin ở các nhóm đối tượng nghiên cứu của bệnh nhân mắc COVID-19

**Bảng 3.4. Nồng độ ferritin ở các nhóm đối tượng nghiên cứu**

Ferritin (ng/mL) \ Nhóm	Nhóm nhẹ (n=50)	Nhóm vừa (n=70)	Nhóm nặng (n=35)	p*
Min-Max	6.6 – 937,75	18,73 - 1206	4.5 - 2000	0.000
Mean	293,45	421,19	794,35	
SD	254,81	294,12	583,83	

Nồng độ ferritin huyết tương ở các đối tượng nghiên cứu tăng dần theo mức độ bệnh, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ .

**Bảng 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân theo mức nồng độ ferritin ở các nhóm đối tượng nghiên cứu**

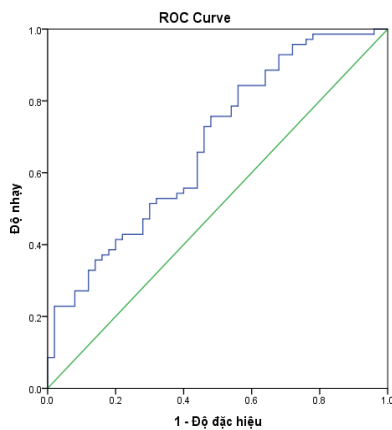
Ferritin (ng/mL) \ Nhóm	Nhóm nhẹ (n=50)		Nhóm vừa (n=70)		Nhóm nặng (n=35)		Tổng (n=155)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0 - 300	28	56	27	38.57	8	22.86	63	40.65
300 < - 800	18	36	27	38.57	14	39.71	59	38.06
>800	4	8	16	22.86	13	37.14	33	21.29
p*	0.007							

\*Kiểm định Chi-square

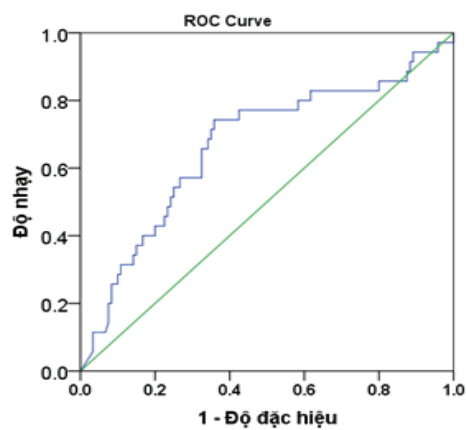
Tỷ lệ số bệnh nhân tăng nồng độ ferritin so với giá trị tham chiếu (0-300 ng/mL) tăng dần theo mức độ bệnh.

Khoảng nồng độ ferritin có liên quan đến mức độ bệnh với  $p < 0.05$ .

**Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC của nồng độ ferritin huyết tương phân biệt ở các mức độ bệnh.**



A



B

a. Đường cong ROC của nồng độ ferritin giữa mức độ nhẹ và mức độ trung bình

b. Đường cong ROC của nồng độ ferritin phân biệt mức độ nặng

Ở mức độ nhẹ và trung bình có AUC là 0,678; với  $p = 0.001$ ; điểm cắt 150,6 ng/mL; nồng độ ferritin có giá trị trong phân biệt với độ nhạy 84,3%, độ đặc hiệu 44%, giá trị tiên đoán dương (PPV) 67,8 %, giá trị dự đoán âm (NPV) 66,7 %.

Mức độ nặng AUC là 0,668; với  $p = 0.003$ ; điểm cắt

446.08 ng/mL; nồng độ ferritin có giá trị trong phân biệt với độ nhạy 74,3%, độ đặc hiệu 64.2%, giá trị tiên đoán dương (PPV) 37.7 %, giá trị dự đoán âm (NPV) 89.5 %.

**3.3. Liên quan giữa nồng độ ferritin với 1 số đặc điểm lâm sàng**

**Bảng 3.6. Liên quan giữa nồng độ ferritin với tuổi**

Chỉ số	Nhóm	Nhóm nhẹ (n=50)		Nhóm vừa (n=70)		Nhóm nặng (n=35)	
		r	p*	r	p*	r	p*
Ferritin (ng/mL)		0.308	0.03	0.112	0.355	-0.001	0.995

\*Kiểm định liên quan Pearson's; r: hệ số liên quan tuyến tính

Ở nhóm bệnh nhân nhẹ, có sự liên quan thuận mức

vừa giữa nồng độ ferritin và tuổi ( $r = 0.308$ ,  $p < 0.05$ ); ở nhóm bệnh nhân vừa và nặng, không thấy mối liên quan.

**Bảng 3.7. Liên quan giữa nồng độ ferritin với giới**

Giới	Chỉ số	Ferritin (ng/mL)	
		r	p*
Nam (n=89)		-0.337	0.000
Nữ (n=66)			

\*Spearman correlation test

Nồng độ ferritin có liên quan mức độ vừa với giới tính ( $r=0.352$ ,  $p=0.000$ )

**Bảng 3.8. Liên quan giữa nồng độ ferritin với mức độ bệnh**

Chỉ số	Nhóm	Nhóm nhẹ (n=50)	Nhóm vừa (n=70)	Nhóm nặng (n=35)	
		Ferritin (ng/mL)	r	0.352	
		p*	0.000		

\* Spearman correlation test

Nồng độ ferritin có liên quan thuận mức độ vừa với mức độ bệnh ( $r=0.352$ ,  $p=0.000$ )

**Bảng 3.9. Liên quan giữa nồng độ ferritin với tần số thở và SpO<sub>2</sub>**

Chỉ số	Nhóm	Nhóm nhẹ (n=50)		Nhóm vừa (n=70)		Nhóm nặng (n=35)	
		r	p*	r	p*	r	p*
Tần số thở (lần/phút)		0.156	0.278	0.057	0.638	0.367	0.03
SpO <sub>2</sub> (%)		0.006	0.966	0.106	0.384	-0.112	0.522

\* Kiểm định liên quan Pearson's; r: hệ số liên quan tuyến tính

Ở nhóm bệnh nhân nhẹ và vừa, không có mối liên quan giữa nồng độ ferritin với tần số thở và SpO<sub>2</sub>.

Ở nhóm bệnh nhân nặng, nồng độ ferritin có liên quan thuận mức độ vừa (r = 0.367, p = 0.03) với tần số thở, không liên quan với SpO<sub>2</sub>.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm của các nhóm đối tượng nghiên cứu

#### 4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Kết quả nghiên cứu cho thấy độ tuổi mắc bệnh từ 3-95 tuổi, độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nhẹ là:  $44.3 \pm 20.95$ , nhóm vừa là  $56.69 \pm 20.2$ , nhóm nặng là  $70.97 \pm 18.23$ . Độ tuổi trung bình của bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nhẹ, vừa, nặng khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ .

Theo Chen X, et al. (2021) tuổi trung bình của bệnh nhân nặng là 53,1 tuổi, bệnh nhân nhẹ 33,7 tuổi [5]; tương tự nghiên cứu của chúng tôi về tuổi của nhóm nhẹ, còn độ tuổi của nhóm nặng không tương ứng có thể vì chúng tôi phân nhóm bệnh nhân thành ba nhóm bệnh.

#### 4.1.2. Đặc điểm về giới

Nghiên cứu của chúng tôi có 89 bệnh nhân nam, 66 bệnh nhân nữ, tỉ lệ bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ 1,35 lần.

Các nghiên cứu trước đây cho rằng giới tính như một yếu tố phân tầng và có sự phân biệt giới tính trong COVID-19, đặc biệt là ở giai đoạn đầu của bệnh (6). Trong cơ thể phụ nữ có nhiều Estrogen có thể tăng cường hoạt động miễn dịch của vitamin D, do đó cải thiện kết quả nhiễm trùng [7]. Ngược lại, hormone sinh dục nam được cho là thúc đẩy sự xâm nhập của virus bằng cách tăng hoạt động của thụ thể ACE2 - điểm xâm nhập của virus SARS-CoV-2 [8].

### 4.1.3. Đặc điểm lâm sàng của các nhóm đối tượng

Nghiên cứu của chúng tôi thấy phù hợp với nghiên cứu của Li Q L.X, et al (2022) công bố với các triệu chứng ban đầu thường gặp khi bắt đầu bệnh là ho có 240 bệnh nhân (chiếm 63%) tuy nhiên triệu chứng sốt có 96 bệnh nhân (25%) và mệt mỏi là 30 bệnh nhân (6%) công bố thấp hơn kết quả của chúng tôi [9].

Các bệnh nền ảnh hưởng đến khả năng miễn dịch, tình trạng dinh dưỡng và sức khỏe chung của bệnh nhân là yếu tố độc lập quan trọng dẫn đến tiên lượng xấu ở bệnh nhân mắc COVID-19.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm bệnh nhân nặng có đến 71,4% số bệnh nhân bị mắc các bệnh kèm theo, 34,3% bệnh nhân đái tháo đường, 45,7% bệnh nhân tăng huyết áp, ở nhóm bệnh nhân vừa 61,4% số bệnh nhân bị mắc các bệnh kèm theo, 25,7% bệnh nhân đái tháo đường, 38,6% bệnh nhân tăng huyết áp, ở nhóm bệnh nhân nhẹ 40,0% số bệnh nhân bị mắc các bệnh kèm theo, 4,0% bệnh nhân đái tháo đường, 16,0% bệnh nhân tăng huyết áp; phù hợp với kết quả của Jayaswal, S.K., et al., (2021), bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ mắc bệnh nặng cao gấp 2,46 lần [10].

Mức độ bão hòa oxy thấp là một yếu tố dự báo đã biết về tỷ lệ tử vong hoặc sự tiến triển nhanh chóng của COVID-19 thành các dạng nghiêm trọng hơn cần phải nhập viện. Vì thực tế người bệnh có chỉ số SpO<sub>2</sub> giảm, nhưng họ không hề có cảm giác khó thở hay biểu hiện gì khác bên ngoài, tình trạng này được gọi là tình trạng "giảm oxy máu thầm lặng", rất nguy hiểm nếu người bệnh không được cấp cứu kịp thời.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tần số thở của nhóm nhẹ là  $18.54 \pm 1.11$ ; nhóm trung bình là  $22.01 \pm 2.08$ ; nhóm nặng là  $25.51 \pm 2.54$ . SpO<sub>2</sub> đo được của các nhóm nhẹ, vừa, nặng theo thứ tự là  $97.38 \pm 1.39$ ;  $95.53 \pm 1.88$ ;  $91.91 \pm 3.76$ . Giá trị trung bình và tần số thở và SpO<sub>2</sub> giữa các nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ .

Chatterjee, N.A., et al (2021) thấy trong 1.095 người nhập viện do COVID-19, gần như tất cả đều thiếu oxy



(99%) và bệnh nhân thở nhanh (98%) cần cung cấp oxy bổ sung trong thời gian nhập viện [11]. Nghiên cứu này cũng phù hợp với công bố của chúng tôi về mối liên quan giữa độ bão hoà oxy máu thấp và tần số thở cao có liên quan đến nguy cơ tăng nặng bệnh. Nhóm bệnh nặng có độ bão hoà oxy thấp nhất (trung bình  $95\% \pm 3.91$ ) và tần số thở trung bình  $22 \pm 3.13$  nhịp thở/phút. Tuy nhiên độ bão hoà oxy máu của nhóm nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với các công bố trước đó có thể do cỡ mẫu còn nhỏ và chúng tôi chỉ lựa chọn bệnh nhân đến mức độ nặng, không đưa vào mẫu nghiên cứu nhóm bệnh nhân nguy kịch.

#### 4.2. Nồng độ ferritin ở các nhóm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị nồng độ ferritin ở các đối tượng nghiên cứu tăng dần theo mức độ bệnh, bệnh nhân mức độ nhẹ có giá trị ferritin trung bình là 293.45 (ng/ml), mức độ trung bình là 421.19 (ng/ml), mức độ nặng là 794.35 (ng/ml), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ . Tỷ lệ số bệnh nhân tăng ferritin so với giá trị tham chiếu (0-300 ng/mL) tăng dần theo mức độ bệnh (nhóm bệnh nhân nhẹ 44%, nhóm vừa 61.4%, nhóm bệnh nhân nặng 74.35); tương đương với công bố của Maghfirah AI, et al., (2022) là bệnh nhân mắc COVID-19 ở mức độ nhẹ (53,7%), trung bình (23,9%) và nặng (22,4%). Có sự khác biệt đáng kể giữa nồng độ ferritin và mức độ nghiêm trọng của COVID-19 ( $p < 0,001$ ). Mức độ Ferritin cũng có mối liên quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng của COVID-19. Nồng độ ferritin trung bình ở bệnh nhân nhẹ = 103.34 ng/mL, trung bình = 345,74 ng/mL và nghiêm trọng = 805,17 ng/mL [12].

Khoảng nồng độ ferritin có liên quan đến mức độ bệnh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Ở nhóm bệnh nhân nhẹ, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ ferritin bình thường là 56%; Ở nhóm bệnh nhân vừa và nặng, số bệnh nhân có nồng độ ferritin trong khoảng từ 300-800 chiếm tỷ lệ nhiều nhất (39% và 40%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Maghfirah AI, et al., (2022) có 49.3% bệnh nhân có nồng độ ferritin bình thường và 28,4 % bệnh nhân có nồng độ ferritin trong khoảng từ 300-800 ng/mL [12].

Diện tích dưới đường cong (AUC) của nồng độ ferritin giữa mức độ nhẹ và mức độ trung bình của đối tượng nghiên cứu:  $AUC=0,678$ ; với  $p=0.001$ ; điểm cắt 150,6 ng/mL. Như vậy nồng độ ferritin có giá trị trong phân biệt giữa nhóm bệnh nhân Covid-19 mức độ nhẹ và trung bình với độ nhạy 84,3%, độ đặc hiệu 44%, giá

trị tiên đoán dương (PPV) 67,8 %, giá trị dự đoán âm (NPV) 66,7%.

Diện tích dưới đường cong (AUC) của nồng độ ferritin phân biệt mức độ nặng của đối tượng nghiên cứu:  $AUC=0,668$ ; với  $p=0.003$ ; điểm cắt 446.08 ng/mL. Như vậy nồng độ ferritin có giá trị trong phân biệt nhóm bệnh nhân Covid-19 mức độ nặng với độ nhạy 74,3%, độ đặc hiệu 64.2%, giá trị tiên đoán dương (PPV) 37.7 %, giá trị dự đoán âm (NPV) 89.5%.

Nghiên cứu khác của Jonathan và cộng sự, dựa trên đánh giá hồi cứu 942 trường hợp COVID-19 của thành phố New York, cũng đã báo cáo AUC gần như tương tự khi dự báo tử vong và mức độ nghiêm trọng ở COVID-19, lần lượt là 0,63 và 0,68 [13]. Nghiên cứu của Kaushal K, et al (2022) cũng cho thấy rằng so với nhóm đối chứng (âm tính với COVID-19), nồng độ ferritin cao hơn được tìm thấy ở những bệnh nhân COVID-19. Bệnh nhân COVID-19 nặng đến nguy kịch cho thấy mức ferritin cao hơn so với bệnh nhân COVID-19 nhẹ đến trung bình [14].

#### 4.3. Liên quan giữa nồng độ Ferritin huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng ở các nhóm đối tượng nghiên cứu

##### 4.3.1. Liên quan giữa nồng độ ferritin với tuổi và giới và mức độ bệnh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm bệnh nhân nhẹ, có sự liên quan thuận mức vừa giữa nồng độ ferritin huyết tương và tuổi ( $r = 0.308$ ,  $p < 0.05$ ); nhóm bệnh nhân vừa và nặng, không thấy mối liên quan giữa nồng độ ferritin với tuổi của bệnh nhân.

Nồng độ ferritin huyết tương có liên quan đến giới tính ( $r=0.352$ ,  $p=0.000$ ), và mức độ bệnh ( $r=0.352$ ,  $p=0.000$ ).

Al-Hatemy M, et al. (2022) cho rằng: Nồng độ Ferritin trung bình trong huyết thanh cho thấy sự khác biệt rất có ý nghĩa trong các trường hợp nặng và nặng có tử vong, nhưng có khác biệt không đáng kể trong các trường hợp vừa và nhẹ. (15), kết quả nghiên cứu của tác giả tương đồng với chúng tôi.

##### 4.3.2. Liên quan giữa nồng độ ferritin với tần số thở và độ bão hoà oxy máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm bệnh nhân nhẹ và vừa, không có mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết tương với tần số thở và  $SpO_2$ . Ở nhóm bệnh nhân nặng, nồng độ ferritin huyết tương có liên quan thuận mức độ vừa ( $r = 0.367$ ,  $p = 0.03$ ) với tần

số thở, không liên quan với SpO<sub>2</sub>.

Shital Patil, et al., (2022) cho rằng, nồng độ ferritin có mối liên hệ đáng kể với độ bão hòa oxy trong các trường hợp viêm phổi do COVID-19; các trường hợp có độ bão hòa oxy > 90%, 75–90% và < 75% được quan sát là mức ferritin bình thường và bất thường ở các trường hợp tương ứng là 110/100, 150/340 và 60/240 (p < 0,00001) [16].

## 5. KẾT LUẬN

Nồng độ ferritin ở các đối tượng nghiên cứu tăng dần theo mức độ bệnh, khác biệt giữa các mức độ bệnh có ý nghĩa thống kê với p < 0.001.

Nồng độ Ferritin có mối liên quan thuận mức độ vừa với tuổi, và mức độ bệnh.

Ở nhóm mức độ nặng nồng độ Ferritin có mối liên quan thuận mức độ vừa với tần số thở, không có mối liên quan với SpO<sub>2</sub>.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Atlas DJIDFRfhwioa-df-f, IDF diabetes atlas, 2019.
- [2] Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T et al., Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ Open*, 2021;11:e044500.
- [3] Kermali M, Khalsa RK, Pillai K et al., The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19—A systematic review; *Life Sci*, 2020; 254:117788.
- [4] Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al., Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science (New York, NY)*, 2005; 309(5742):1829-33.
- [5] Chen X, Zheng L, Ye S et al., Research on Influencing Factors and Classification of Patients With Mild and Severe COVID-19 Symptoms; *Front Cell Infect Microbiol*, 2021;11:670823.
- [6] Takahashi T, Ellingson MK, Wong P et al., Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 2020; 588, 315–320.
- [7] Pagano MT, Peruzzu D, Ruggieri A, et al., Vitamin D and Sex Differences in COVID-19; *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020;11:567824.
- [8] Wray S, S. A, The Physiological Mechanisms of the Sex-Based Difference in Outcomes of COVID19 Infection. *Front Physiol*, 2021;12:627260.
- [9] Li Q, Liu X, Li L et al., Comparison of clinical characteristics between SARS-CoV-2 Omicron variant and Delta variant infections in China. *Front Med (Lausanne)*, 2022;9:944909.
- [10] Jayaswal SK, Singh S, Malik PS et al., Detrimental effect of diabetes and hypertension on the severity and mortality of COVID-19 infection: A multi-center case-control study from India. *Diabetes Metab Syndr*, 2021;15(5):102248.
- [11] Chatterjee NA, Jensen PN, Harris AW et al., Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021;15(5):569-72.
- [12] Magfirah AI, Esa T, Y W et al., Correlation-of-serum-ferritin-levels-and-covid19-severity-in-makassar. *Journal of Microbiology and Immunology*, 2022;Vol.4, Issue 1, 1-5.
- [13] Feld J, Tremblay D, Thibaud S et al., Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol*, 2020;42(6):773-9.
- [14] Kaushal K, Kaur H, Sarma P et al., Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*, 2022;67:172-181.
- [15] Al-Hatemy M, Mohsin M, D. A-R, The correlation between Interleukin-6 and D-dimer, Serum ferritin, CRP in COVID-19 patients. *Kufa Journal for Nursing Sciences*, 12(1), 2022.
- [16] Shital P, Gajanan G, Acharya A, “Serial ferritin titer” monitoring in COVID-19 pneumonia: valuable inflammatory marker in assessment of severity and predicting early lung fibrosis — prospective, multicentric, observational, and interventional study in tertiary care setting in India. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 2022;34:75.

