

CHƯƠNG X

ĐẶC ĐIỂM VỀ MÁU Ở TRẺ EM

10.1. Thông tin chung

10.1.1. Giới thiệu tóm tắt nội dung bài học

Bài học cung cấp kiến thức tổng quát về Đặc điểm về máu ở trẻ em.

10.1.2. Mục tiêu học tập

1. Trình bày tình hình bệnh máu ở trẻ em.
2. Trình bày nguồn gốc, thời gian và đặc điểm hoạt động của cơ quan tạo máu.
3. Trình bày đặc điểm của tế bào máu theo tuổi ở trẻ em.
4. Trình bày đặc điểm về đông máu của trẻ sơ sinh.

10.1.3. Chuẩn đầu ra

Áp dụng kiến thức về Đặc điểm về máu ở trẻ em trong thực hành lâm sàng.

10.1.4. Tài liệu giảng dạy

10.1.4.1 Giáo trình

Phạm Thị Minh Hồng. 2020. *Nhi khoa, tập I*. Nhà xuất bản Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.

Vũ Minh Phúc. 2020. *Nhi khoa, tập II*. Nhà xuất bản Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.

10.1.4.2 Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thanh Hùng. 2020. *Phác đồ điều trị nhi khoa 2020 tập 1, tập 2* (Bệnh viện nhi đồng 1). Nhà xuất bản Y học Hà Nội
2. Kliegman. 2016. *Nelson Textbook of Pediatrics, volume 1, volume 2*, 20th edition, Elsevier, Philadelphia

10.1.5. Yêu cầu cần thực hiện trước, trong và sau khi học tập

Sinh viên đọc trước bài giảng, tìm hiểu các nội dung liên quan đến bài học, tích cực tham gia thảo luận và xây dựng bài học, ôn tập, trả lời các câu hỏi, trình bày các nội dung cần giải đáp và tìm đọc các tài liệu tham khảo.

10.2. Nội dung chính

10.2.1. Tình hình mắc bệnh huyết học ở trẻ em

Theo Tổ chức Y tế Thế giới: vấn đề thường gặp ở trẻ em là các bệnh lý nhiễm trùng, hô hấp, tiêu hóa,... là những bệnh có liên quan tới vệ sinh và môi trường. Trên thực tế, bệnh nhân mắc bệnh máu chỉ đến khám và được nhập viện khi trẻ có biểu hiện lâm sàng bất thường nguy kịch, hoặc khi bệnh đã diễn tiến nặng. Do đó, tỉ lệ mắc bệnh máu trong cộng đồng vẫn còn bỏ ngỏ. Chính vì vậy, cũng theo TCYTTG, nhân

viên y tế tuyến cơ sở cần lưu ý phát hiện bệnh lý thiếu máu và đánh giá dinh dưỡng ở trẻ em dưới 5 tuổi vì đây là yếu tố ảnh hưởng tới miễn dịch, bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng và giúp trẻ phát triển tốt.

Trong số bệnh huyết học nhập viện mỗi năm, bệnh lý hồng cầu thường gặp là thiếu máu thalassemia, thiếu máu thiếu sắt và thiếu máu huyết tán do nguyên nhân miễn dịch, thiếu men G6PD. Bệnh lý xuất huyết thường gặp là xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, hemophilia và một số bệnh rối loạn chức năng tiểu cầu và rối loạn đông máu. Riêng bệnh lý ác tính ở trẻ em thì bạch cầu cấp chiếm số lượng cao nhất, có khoảng 120 ca trong mỗi năm với tỉ lệ là 6,5% so với số bệnh nhân huyết học nhập viện.

10.2.2. Sự tạo máu

❖ Sự tạo máu trước sinh

Sự tạo máu trước sinh qua ba giai đoạn như sau:

Giai đoạn phôi (human embryo)

Tế bào gốc tạo máu phát triển từ tế bào trung bì đa năng nguyên thủy (mesodermal multipotent progenitors), sẽ tăng sinh, biệt hóa cho ra tế bào máu, tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn của mạch máu. Túi noãn hoàng khởi phát sự tạo máu sớm từ ngày 16-19 của phôi.

Trong giai đoạn này, sự tạo máu chỉ sinh ra các erythroblast nguyên thủy (primitive erythroblast) và vài erythroblast cụ thể (definitive erythroblast). Các erythroblast nguyên thủy có đời sống rất ngắn, chịu ảnh hưởng tác dụng tăng trưởng của erythropoietin (EPO) và chứa hemoglobin phôi (Hb Gower 1, Gower 2 và Portland). AGM là cơ quan tạo máu kế tiếp xuất hiện ở vùng bụng của động mạch chủ của phôi, từ ngày 20-40 của phôi. Tại đây, các tế bào gốc tạo máu đa năng (multipotent HSCs) sẽ sản xuất, tăng sinh và tạo ra các tế bào máu.

Giai đoạn tạo máu ở gan

Gan thai là cơ quan tạo máu chính, xuất hiện tạo máu từ tuần 11-24 của thai. Tại gan, phần lớn sẽ sinh ra hồng cầu, ít dòng tủy và mẫu tiêu cầu. Hồng cầu nhân xuất hiện trong tuần hoàn từ tuần thứ 8 của thai. Hồng cầu giai đoạn này chứa Hb bào thai (fetal hemoglobin: HbF). Chức năng tạo máu của gan mạnh nhất cho đến tháng thứ 5 của bào thai, sau đó giảm dần và ngưng hẳn vào ngày thứ 10 sau sinh.

Giai đoạn tạo máu ở tủy xương

Tủy xương tham gia tạo ra tế bào máu từ tuần 8-16 của thai, nhưng chức năng tạo máu trở nên quan trọng nhất từ sau tuần thứ 25. Sự tạo máu xuất hiện sớm ở xương dài và xương lồng ngực, chậm ở xương cột sống và chậm nhất ở xương sọ. Từ tuần 12 đến tuần 24 thai, cả hai cơ quan gan và tủy xương cùng đảm trách nhiệm tạo máu. Tủy xương tiếp tục hoạt động mạnh sau tháng thứ 5 của bào thai và liên tục khi trẻ ra đời. Tại xương, các tế bào máu biệt hóa đa dạng gồm dòng hồng cầu, cùng với dòng bạch cầu hạt và dòng lympho B. Giai đoạn này hồng cầu có Hb F và HbA.

Lách sản xuất chủ yếu dòng tân cầu và ít hồng cầu. Chức năng tạo máu của lách giảm dần từ tháng thứ tư, để ngưng hẳn vào ngày thứ 10 sau sinh như gan.

Các hạch bạch huyết được thành lập vào tuần thứ 12-14 của thai kì và sản xuất chủ yếu dòng tân cầu. Ngoài ra, các cơ quan khác như thận, nang tủy của niêm mạc họng cũng tạo tế bào máu.

Sự tạo máu ở trẻ em thường không ổn định và rất dễ bị rối loạn. Vì vậy, trẻ em rất dễ bị mắc bệnh về máu, nhưng đồng thời cũng rất dễ hồi phục so với người lớn. Mỗi khi trẻ bị thiếu máu nặng, tủy vàng ở thân xương dài trở thành tủy đỏ để tạo máu. Các cơ quan khác như gan, lách, hạch, thận,... cũng trở lại chức năng tạo máu. Do đó, trẻ rất dễ có phản ứng gan, lách, hạch to khi bị thiếu máu.

❖ Sự tạo máu sau sinh ở tủy xương

Sau sanh, tất cả các tủy xương đều tham gia tạo máu. Sau 4 tuổi, chức năng tạo máu của tủy xương được giới hạn ở các đầu xương dài, xương dẹp, xương ngắn và thân cột sống. Tới 25 tuổi, tạo máu tập trung ở phần tư gần của xương đùi, xương cánh tay và trục xương (xương sọ, sườn, ức, vai, đòn, cột sống, chậu và phần trên xương mu).

Tại tủy, vùng tạo máu có màu đỏ, còn những nơi không tham gia tạo máu tủy xương màu vàng. Tủy xương sau sinh tạo ra các tế bào máu như hồng cầu, bạch cầu và mẫu tiểu cầu, rất ít tế bào mỡ.

Ở trẻ em, tủy xương có kích thước nhỏ hơn người lớn nhưng tỉ lệ tủy xương hoạt động tương đương với người lớn. Số lượng tế bào tủy xương thay đổi theo tuổi và không khác biệt giữa nam và nữ.

Bảng 16. Phân bố tế bào ở tủy xương theo tuổi (từ Friebe et al)

Tuổi	Số lượng trung bình tế bào tủy $\pm$ SD (%)
< 2 tuổi	79,8 $\pm$ 15,7
2- 4 tuổi	68,6 $\pm$ 16,5
5-9 tuổi	59,1 $\pm$ 20,1
10-14 tuổi	60,0 $\pm$ 17,9
Trên 15 tuổi	61,1 $\pm$ 14,9

10.2.3. Đặc điểm về tế bào máu ở trẻ em

10.2.3.1. Giai đoạn bào thai

Hồng cầu

Hb tăng dần từ tuần 10 (Hb: 10,9 $\pm$ 0,7 g/dL) đến tuần 39 (Hb: 16,6 $\pm$ 4 g/dL). Trong giai đoạn bào thai, thành phần hemoglobin chính là HbF. EPO là chất điều hòa sản xuất hồng cầu rất quan trọng, được sản xuất từ gan và tủy xương.

Bạch cầu

Bạch cầu rất thấp từ tuần 15 ($1,6 \pm 0,7 \times 10^9/L$) đến tuần thứ 30 ($6,4 \pm 2,9 \times 10^9/L$). Trong giai đoạn này, lympho bào (lymphocyte) là chủ yếu. Phần lớn lympho bào ở giai đoạn nguyên sơ (naive lymphocyte) chỉ bộc lộ CD 45RA, chỉ tới khi sinh ra mới có CD45RO trên bề mặt. Trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ, số lượng lympho bào và tế bào diệt tự nhiên (Natural killer: NK) và rất thấp so với người lớn; tuy nhiên, lympho B thì cao hơn so với người lớn. Theo nghiên cứu (in vitro) hệ thống tế bào đơn nhân bào thai thì không thể sản xuất được IL-2, IL-4 và IFN- γ , nhưng có thể sản xuất được IL-10, IL-6 và TNF- α .

Tiểu cầu

Mẫu tiểu cầu xuất hiện từ tuần thứ 9 đến tuần 10 trong gan và lách của thai, đến tuần 30 thì hiện diện trong tủy xương, số lượng tiểu cầu tăng và bằng số lượng ở người lớn trước tuần 18 của thai. Giảm tiểu cầu trong tử cung mẹ có thể chẩn đoán bằng khảo sát máu thai sau 18 tuần.

10.2.3.2. Ở trẻ sơ sinh

Hồng cầu

Ở trẻ sơ sinh, diễn tiến hồng cầu thay đổi rõ qua hai hiện tượng kế tiếp là hiện tượng đa hồng cầu ngay khi sinh và sau đó là hiện tượng thiếu máu sinh lý. Hiện tượng đa hồng cầu: Hiện tượng này có thể do hoạt động của EPO từ trước sinh và stress khi sinh làm tăng hoạt động của tủy xương. Hiện tượng thiếu máu sinh lý: sau sinh, sự trao đổi oxy cho mô tăng lên làm cho EPO giảm từ ngày 2, ngày 3 đến ngày 10, đưa đến sự giảm sản xuất hồng cầu. EPO tiếp tục giảm thấp đến tuần 7-8 sau sinh, làm cho hồng cầu bắt đầu giảm sản xuất từ sau tuần thứ hai, tiếp tục bị giảm dần đưa đến thấp nhất vào tuần thứ 8 đến tuần 9 sau sinh, đây là hiện tượng thiếu máu sinh lý của trẻ nhỏ. Đời sống trung bình của hồng cầu khoảng 23,3 ngày so với hồng cầu người lớn là 26-35 ngày. Tương tự, hồng cầu lưới cũng cao trong các ngày đầu sau sinh do ảnh hưởng còn lại của EPO trong bào thai, sau tuần đầu tiên, hồng cầu lưới giảm còn 0,5-1%. Từ tuần 9, hồng cầu lưới sẽ tăng dần. Hồng cầu nhân hiện diện 1-2 ngày đầu sau sinh ở trẻ đủ tháng, sau đó sẽ mất hoàn toàn sau ngày thứ ba, thứ tư; ở trẻ sinh non thì hồng cầu nhân mất sau tuần đầu tiên. Thành phần Hb chính ở trẻ sơ sinh đủ tháng là HbF 50-80% và HbA là 15-50%. HbA có ái lực oxy thấp nên Hb A sẽ cung cấp oxy cho mô dễ dàng hơn HbF. Sau sinh, EPO được sản xuất chính từ thận và một phần ở gan.

Bạch cầu

Bạch cầu đa nhân trung tính (neutrophils): ngay sau sinh cho tới 5 ngày đầu, số lượng bạch cầu tăng cao và trong đó số lượng bạch cầu đa nhân trung tính thì ưu thế. Hiện tượng này có thể do stress khi sinh làm tủy xương tăng sản xuất tế bào từ tủy, ngoài ra một số yếu tố chu sinh khác có thể ảnh hưởng như: cách sinh, tình trạng cao huyết áp ở mẹ, mẹ sốt trong khi chuyển dạ, huyết tán hay xuất huyết sau sinh. Sau đó, bạch cầu đa nhân trung tính sẽ ổn định không thay đổi suốt giai đoạn sơ sinh.

Lympho bào: ngay sau sinh, lympho bào thấp hơn bạch cầu đa nhân trung tính, sau đó, số lượng tăng lên và chiếm đa số sau sinh. Nhìn chung, số lượng bạch cầu có thể thay đổi từ $6 \times 10^9/L$ đến $30 \times 10^9/L$, trung bình là $18 \times 10^9/L$. Sau đó, số lượng bạch cầu giảm dần tiến đến con số trung bình $11 \times 10^9/L$ sau 2 tuần đầu đời.

Tiểu cầu

Tiểu cầu là tế bào máu duy nhất phát triển ổn định về số lượng và hình dạng ngay trước sinh.

Phết máu

Phết máu trẻ những ngày đầu sau sinh có đặc điểm là hình dạng hồng cầu bất thường hơn so với người lớn điều này có thể do hệ võng nội mô và lách của trẻ mới sinh chưa có chức năng hoàn chỉnh trong thanh lọc các thành phần bất thường của máu; bạch cầu có thể chuyển trái với metamyelocyte, myelocyte, đôi khi có tế bào non (blasts), đây không phải là hiện tượng bệnh lý. Do đó, nhận định về phết máu ở trẻ sơ sinh cần phân tích thêm tình huống lâm sàng để kết luận.

Thay đổi huyết học ở trẻ nhẹ cân đủ tháng (Hematologic values in small-for-gestation-age (SGA) term newborns).

Đối tượng này có hiện tượng tăng hồng cầu, tăng Hb, tăng Hct, hồng cầu nhân ở ngày đầu sau sinh so với trẻ đủ cân đủ tháng. Tuy nhiên, số lượng bạch cầu thì thấp hơn và bạch cầu chuyển trái cao hơn so đủ cân đủ tháng. Tiểu cầu thường thấp dưới $150 \times 10^9/L$. Tất cả thông số huyết học sẽ trở về bình thường trong tuần đầu tiên. Lý do khác biệt là hiện tượng thiếu oxy trong tử cung mẹ kéo dài làm tăng tiết EPO.

Thay đổi huyết học ở trẻ sinh non

Hoạt động tạo máu của trẻ sinh non bị đứt đoạn vào thời điểm sinh non, do đó, hình ảnh huyết học sau sinh sẽ tương ứng giai đoạn tuổi thai. Sự trưởng thành của hệ tạo máu tiếp tục diễn tiến theo tự nhiên của nó và không bắt nhịp nhanh như một số cơ quan khác sau sinh.

Hồng cầu: số hồng cầu, Hb, Hct đều thấp, MCV tăng và hồng cầu nhân thì tăng cao so với trẻ đủ tháng.

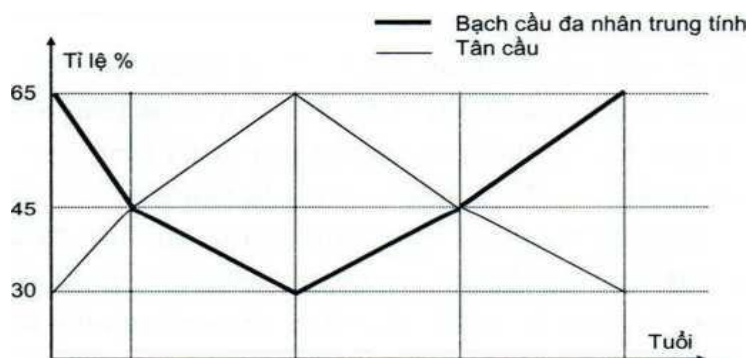
Thiếu máu sinh lý ở trẻ sinh non (physiologic anemia of prematurity): do các yếu tố như đời sống hồng cầu ngắn, dự trữ sắt thấp, sự tăng trưởng nhanh của trẻ sinh non sau sinh về thể chất, vai trò sản xuất EPO tại gan và thận trẻ sinh non chưa ổn định. Do đó, thiếu máu nặng ở trẻ sinh non sẽ tiếp tục tiến triển sau sinh cho tới giai đoạn đầu của nhũ nhi. Hb giảm nặng từ sau sinh cho tới tuần 8-12, so với thiếu máu sinh lý ở trẻ đủ tháng (tuần 8-9). Đời sống trung bình của hồng cầu ở trẻ sinh non là 16,6 ngày (9-26 ngày).

Bạch cầu: số lượng bạch cầu đa nhân trung tính thấp hơn so trẻ đủ tháng, trung bình từ $0,5 \times 10^9/L$ đến $2,2 \times 10^9/L$ vào giờ thứ 18 sau sinh; khoảng $1,1 \times 10^9/L$ đến $6,0 \times 10^9/L$ từ giờ thứ 61 đến 28 ngày tuổi. Lympho bào giảm, lympho B (CD 19), lympho T hỗ trợ (CD3, CD4) và lympho T độc tế bào (CD3, CD8) và tỉ lệ CD4/CD8

đều thấp hơn so với trẻ đủ tháng. Sự khác biệt về bạch cầu cho thấy lý do trẻ sinh non dễ bị nhiễm trùng.

Bảng 17. Sự thay đổi dòng hồng cầu và tiểu cầu ở trẻ sơ sinh

Tính chất	Máu rốn	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 28
Hb (g/dL)	16,8	18,4	17,8	17,0	16,8	15,6
Hematocrite (%)	53	58	55	54	52	44,6
Hồng cầu ($\times 10^{12}/L$)	5,25	5,8	5,6	5,2	5,1	4,7
Hồng cầu lưới (%)	3-7	3-7	1-3	0-1	0-1	0-1
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	290	192	213	248	252	240



Hình 38. Đường biểu diễn tỷ lệ % của bạch cầu đa nhân và tân cầu theo tuổi.

10.2.3.3. Giai đoạn nhũ nhi (dưới 12 tháng)

Hồng cầu

Trong 6 tháng đầu sau sơ sinh do chỉ hấp thu sữa và sữa thì thiếu cung cấp các chất như Fe, acid folic nên sự tạo máu có bị hạn chế. Số lượng huyết sắc tố giảm dần đến lúc 6 tháng còn 11-12 g%. Tỷ lệ Hb F giảm dần đến tỷ lệ giống người lớn khi trẻ từ 6 tháng đến 12 tháng là 2%. Số lượng hồng cầu lúc này cũng giảm còn 3,5-4 $\times 10^{12}/L$.

Bạch cầu

Giai đoạn này lympho bào thì ưu thế hơn bạch cầu đa nhân trung tính, lympho B tăng cao khi 3 tháng tuổi và duy trì số lượng này đến 2 tuổi, lympho T CD4 và CD8 không thay đổi số lượng, tỷ lệ CD4/CD8 thì ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi thì cao hơn người lớn. Trong giai đoạn này, hệ miễn dịch bắt đầu tiếp xúc với nhiều kháng nguyên, đưa đến sự tăng sinh, hoạt động và trưởng thành.

10.2.3.4. Giai đoạn trẻ trên 1 tuổi

Hồng cầu

Sự tăng hồng cầu do lứa tuổi này, thức ăn trở thành phong phú, chức năng hấp thu các chất ở ruột cũng trưởng thành, sự thích nghi với dinh dưỡng kèm theo sự hoạt động ổn định của tủy xương giúp cho hoạt động tạo máu trưởng thành hơn. Số lượng hồng cầu tăng để có con số của người lớn: 4,0-4,5 $\times 10^{12}/L$ và Hb từ 13-15 g/dL.

Bạch cầu

Số lượng bạch cầu giảm dần đến con số của người lớn $6 \times 10^9/L$ - $8 \times 10^9/L$ lúc trẻ được 10 tuổi. Lympho B vẫn duy trì số lượng tối đa và không đổi cho tới 2 tuổi, sau 2 tuổi sẽ giảm dần cho tới 12-18 tuổi. Lympho T hỗ trợ và lympho T độc tế bào thì không đổi trong 2 năm đầu đời, sau đó sẽ giảm xuống 3-4 lần cho tới khi lớn. Tế bào diệt tự nhiên thì giảm 2-3 lần sau sinh và số lượng không đổi sau đó.

10.2.4. Đặc điểm về đông máu ở trẻ sơ sinh

❖ Các yếu tố đông máu ở trẻ sau sinh

Các protein đông máu không qua nhau thai nên lượng yếu tố đông máu hiện diện ở trẻ sơ sinh hoàn toàn do cơ thể tạo nên. Các yếu tố như VII, VIII, IX và X được phát hiện từ tuần thứ 5 của thai kỳ trong tế bào gan thai, tới tuần 10, lượng yếu tố IX tổng hợp ở thai khoảng 10% so với người lớn, các yếu tố khác là 30%. Khi trẻ sinh đủ tháng có các yếu tố như fibrinogen, V, VIII và XIII có nồng độ thấp hơn người lớn nhưng cao hơn đa số các yếu tố đông máu còn lại. Các yếu tố đông máu sẽ tiếp tục tăng tới 6 tháng tuổi thì gần bằng nồng độ ở người lớn. Trẻ sinh non thì nồng độ yếu tố thấp hơn khi sinh, nhưng tốc độ tạo yếu tố đông máu gia tăng và bắt kịp trẻ đủ tháng và tháng thứ ba sau sinh. Trẻ non dưới 30 tuần thì chưa có kết quả khảo sát vì nhóm này đa số có biến chứng sau sinh. Dựa vào đặc tính này, có thể chẩn đoán được bệnh hemophilia A (thiếu VIII) hay bệnh lý tiêu thụ yếu tố đông máu VIII ở trẻ sinh đủ tháng.

❖ Các chất kháng đông (coagulation inhibitors) ở trẻ sau sinh

Tương tự các chất đông máu, các chất kháng đông ở sơ sinh hoàn toàn thấp hơn người lớn, đa số chất kháng đông đạt nồng độ bằng người lớn khi trẻ đạt 6 tháng tuổi. Protein C có nồng độ thấp trong huyết tương lúc mới sinh và đạt nồng độ bình thường khi 6 tháng tuổi. Protein S tự do trong huyết tương thì cần gắn với C4b, nhưng C4b ở trẻ sơ sinh rất thấp nên protein S hoạt động rất thấp ở trẻ sơ sinh, nồng độ hoạt động của protein S tăng dần từ 4 tháng tuổi tới 10 tháng tuổi. Anti thrombin III (ATIII) trung bình ở trẻ đủ tháng là 0,55 U/mL, thấp hơn so với người lớn 1,05 U/L, lượng ATIII đạt ngưỡng người lớn khi trẻ được 3 tháng tuổi. Đối với trẻ sinh non có suy hô hấp AT III là 0,2 U/L, ATIII thấp thường dễ bị huyết khối liên quan tới đặt catheter, xuất huyết nội sọ và tử vong. Tương tự chất ức chế yếu tố mô (Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) trong huyết tương của máu cuống rốn bằng 50% người lớn. Riêng α -macroglobulin không giảm.

❖ Các yếu tố lệ thuộc vào vitamin K ở trẻ sơ sinh

Các yếu tố lệ thuộc vitamin K như II, VII, IX, X, protein C, protein S và protein Z có nồng độ thấp khi sinh.

❖ Các chất thuộc hệ tiêu sợi huyết và D-dimers ở trẻ sau sinh

Các chất tiêu sợi huyết xuất phát từ plasminogen được hoạt hóa bởi tissue plasminogen activator (tPA) và urokinase plasminogen activator (uPA) để cho ra plasmin, ở trẻ sau sinh nồng độ plasminogen chỉ bằng 50% so với người lớn. Trong khi đó, các chất ức chế tPA và uPA như plasminogen activator inhibitors-1 (PAI-1) và

PAI-2 lại có nồng độ cao hơn người lớn và α -antiplasmin (cũng là chất ức chế plasmin) có nồng độ 80%.

D-dimer: D-dimer là sản phẩm thoái hóa của fibrin sau khi hình thành mạng lưới bởi tác dụng của XIII. Trẻ sơ sinh có D-dimer cao trong 3 ngày đầu sau sinh so với trẻ lớn và người lớn. Lý do là sự hoạt động hệ đông máu chưa ổn định khi sinh và khả năng loại bỏ D-dimer ở sơ sinh thật kém.

❖ **Yếu tố von Willebrand (vWF)**

Ngược lại với các yếu tố đông máu, vWF có nồng độ cao ở trẻ sơ sinh, nồng độ này giảm dần trở về bình thường khi trẻ được 3-6 tháng tuổi. vWF được sản xuất từ tế bào nội mạc và mẫu tiểu cầu. Khởi đầu vWF có phân tử rất lớn, sau khi phóng vào huyết tương vWF sẽ được metalloproteinase ADAMTS-13 cắt thành phân tử nhỏ hơn và di chuyển khắp cơ thể. Khi thiếu metalloproteinase ADAMTS-13 thì vWF không bị cắt nhỏ và hiện diện với dạng phân tử to bất thường (unusually large vWF: ULVWF). Các ULVWF có tác dụng kết tụ tiểu cầu mạnh gấp 10-20 lần so với vWF thông thường. Ở người lớn và trẻ lớn, sự hiện diện của ULVWF là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Nhưng ở trẻ sơ sinh, VWF được phóng ra từ tế bào nội mạc, chất metalloproteinase ADAMTS-13 thấp nên có xuất hiện ULVWF ở các tuần đầu sau sanh. Người ta cho rằng nhờ ULVWF làm tăng kết dính tiểu cầu có thể bù trừ cho sự giảm số lượng của các yếu tố đông máu trong hiện tượng đông cầm máu ở trẻ sơ sinh.

❖ **Đặc điểm cấu trúc và chức năng của tiểu cầu**

Tiểu cầu trẻ sơ sinh có các hạt đặc biệt trong tế bào chất tương tự như trẻ lớn và người lớn, tuy nhiên, serotonin và adenosine-diphosphate (ADP) trong hạt đậm thì ít hơn 50% so với người lớn. Về cấu trúc bề mặt thì thụ thể glycoproteinIb (GPIb), GPIIb/IIIa và P-selectin có nồng độ bình thường so người lớn. Nhìn chung, về chức năng cầm máu của tiểu cầu thấp đối với ADP, epinephrine, collagen, thrombin. Ngược lại, sự kết tụ tiểu cầu tăng ở sơ sinh có thể do tác động của VWF.

Tóm tắt đặc điểm đông máu ở trẻ sơ sinh như sau:

Giảm các yếu tố: II, VII, IX, X, XI, XII, prekallikrein và high-molecular weight kininogens

Giảm chất kháng đông: ATIII, heparin cofactor II, TFPI, protein C, protein S

Giảm plasminogen

Tăng D-dimer tới 3 ngày sau sinh

Tăng vWF và ULVWF trong huyết tương

Giảm tạm thời chức năng tiểu cầu với collagen và epinephrine, nhưng tăng kết tụ tiểu cầu với ristocetin.

Tất cả hiện tượng rối loạn này sẽ trở về bình thường sau 6 tháng đầu.

10.2.5. Đặc điểm của tủy xương trẻ em

Sau khi sanh, tế bào tại tủy phần lớn là tiền tế bào dòng tủy (myeloid progenitors), dòng tiền hồng cầu (erythroid progenitors) và dòng lympho bào có ít. Sau 2 tuần, số tiền tế bào tủy giảm và ổn định khoảng 35% trong tủy, eosinophile 2-3%, basophile 1%, monocyte < 2%, mẫu tiểu cầu, tương bào, chiếm tỉ lệ thấp. Tiền hồng cầu giảm thấp trong tháng đầu tiên đến tháng 3-4 thì đạt ngưỡng là 7-9%. Số lượng lympho bào ở tủy xương tăng đáng kể trong giai đoạn sau sinh đến 18 tháng ($47,2 \pm 9,2\%$). Lympho B chiếm 65% trong 4 năm đầu với CD 10, CD 19, PAX5 và TdT, còn lại là lympho nguyên sơ (lymphocyte naive) có CD20; tương bào gần như không có ở tủy trẻ sơ sinh. Sau 4 tuổi, lympho B giảm nhiều, lympho T CD3 tăng ở tủy với CD8 gấp đôi CD4, NK thì thấp.

Số lượng tế bào tủy thay đổi rất nhiều theo tuổi, từ 50.000 đến 150.000/mm³ kể cả tỉ lệ của các loại tế bào.

Bảng 18. Đặc điểm tủy đồ bình thường ở các lứa tuổi

Tuổi	2 tháng	5 tháng	1 năm	3 năm	6 năm
Các loại tế bào %					
Tiền nguyên tủy bào	63,9	38,6	33,3	19,2	7,0
Nguyên tủy bào	1,0	2,6	11,3	4,7	4,0
Tiền tủy bào toan tính	1,6	4,0	4,1	8,5	3,4
Tủy bào trung tính	6,6	10,6	6,1	10,8	8,0
Hậu tủy bào	3,0	9,6	11,1	11,3	8,7
Bạch cầu trung tính	4,7	9,8	12,2	13,1	26,0
Đa nhân trung tính	0,1	3,6	3,0	9,2	19,9
Tủy bào ưa acid	1,6	0,2	2,6	1,1	3,6
BC đa nhân ưa eosin trưởng thành	0,1	0,2	0,6	2,5	1,6
Bạch cầu đa nhân ưa base	-	0,2	-	-	-
Tiền nguyên hồng cầu khổng lồ	5,8	3,4	1,0	1,0	3,2
Nguyên hồng cầu khổng lồ	1,4	2,4	3,2	2,3	3,2
Nguyên hồng cầu	9,7	14,1	10,5	16,5	11,3
Hồng cầu non	0,3	0,6	0,5	-	0,1
Hồng cầu lưới	0,2	0,3	0,1	-	-
Mẫu tiểu cầu	-	0,2	-	-	0,5
Mô bào	-	-	0,2	-	-
Tương bào	-	-	0,2	-	0,5

10.2.6. Chăm sóc sức khỏe ban đầu

Bệnh máu có liên quan đến hai nhóm nguyên nhân: nguyên nhân mắc phải và di truyền. Nguyên nhân mắc phải gây thường gặp như dinh dưỡng, nhiễm khuẩn và ác tính. Nguyên nhân di truyền hiếm hơn, tuy nhiên, thường gặp ở trẻ nhỏ hơn người lớn và cần biện pháp quản lý theo dõi chuyên biệt. Để giảm bớt tỉ lệ mắc bệnh và tử vong về bệnh máu cần:

Tham vấn về di truyền và lập phiếu sức khỏe về máu cho các bệnh thiếu máu di truyền.

Tăng cường việc giáo dục dinh dưỡng và chăm sóc sức khỏe thai phụ trong giai đoạn chu sinh.

Đẩy mạnh việc giáo dục dinh dưỡng trẻ em nhất là trong các năm đầu đời.

Cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa huyết học lâm sàng với các khoa học liên quan như kỹ thuật huyết học, sinh hóa, miễn dịch, di truyền và ung thư để phát hiện sớm và điều trị sớm.

10.3. Nội dung thảo luận và hướng dẫn tự học

10.3.1. Nội dung thảo luận

- Đặc điểm về tế bào máu ở giai đoạn nhũ nhi.
- Cơ quan chính tạo máu ở bào thai

10.3.2. Nội dung ôn tập và vận dụng thực hành

Ôn tập các kiến thức nền tảng cần thiết từ bài học và chủ động vận dụng các kiến thức, chuẩn bị đầy đủ các kỹ năng trong quá trình thực hành lâm sàng.

10.3.3. Nội dung hướng dẫn tự học và tự nghiên cứu

Đọc các tài liệu tham khảo có liên quan đến nội dung học tập, nghiên cứu thêm các ứng dụng bài học trong thực tế lâm sàng.

CHƯƠNG XI

THIẾU MÁU DO THIẾU SẮT

11.1. Thông tin chung

11.1.1. Giới thiệu tóm tắt nội dung bài học

Bài học cung cấp kiến thức tổng quát về Thiếu máu do thiếu sắt.

11.1.2. Mục tiêu học tập

1. Trình bày tình hình dịch tễ thiếu máu do thiếu sắt.
2. Trình bày nguyên nhân, lý do tại sao trẻ em dưới 2 tuổi dễ bị thiếu máu do thiếu sắt.
3. Mô tả đặc điểm lâm sàng, nguyên tắc chẩn đoán và điều trị thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em.
4. Trình bày cách phòng bệnh thiếu máu do thiếu sắt đối với trẻ em.

11.1.3. Chuẩn đầu ra

Áp dụng kiến thức về Thiếu máu thiếu sắt trong quá trình tiếp cận chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh.

11.1.4. Tài liệu giảng dạy

11.1.4.1 Giáo trình

Phạm Thị Minh Hồng. 2020. *Nhi khoa, tập I*. Nhà xuất bản Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.

Vũ Minh Phúc. 2020. *Nhi khoa, tập II*. Nhà xuất bản Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.

11.1.4.2 Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thanh Hùng. 2020. *Phác đồ điều trị nhi khoa 2020 tập 1, tập 2* (Bệnh viện nhi đồng 1). Nhà xuất bản Y học Hà Nội
2. Kliegman. 2016. *Nelson Textbook of Pediatrics, volume 1, volume 2*, 20th edition, Elsevier, Philadelphia

11.1.5. Yêu cầu cần thực hiện trước, trong và sau khi học tập

Sinh viên đọc trước bài giảng, tìm hiểu các nội dung liên quan đến bài học, tích cực tham gia thảo luận và xây dựng bài học, ôn tập, trả lời các câu hỏi, trình bày các nội dung cần giải đáp và tìm đọc các tài liệu tham khảo.

11.2. Nội dung chính

11.2.1. Tổng quát

❖ Dịch tễ

Theo TCYTTG trong năm 2011, thiếu máu chiếm 1/3 dân số toàn cầu, trong số đó 50% là thiếu máu do thiếu sắt. Thiếu máu do thiếu sắt được xem là vấn đề

y tế xã hội, là mối quan tâm của y tế toàn cầu. Tại các khu vực đang phát triển như các quốc gia Phi châu, Á châu, hay Trung cận đông, tỉ lệ cao thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em là 25%, phụ nữ tuổi sinh đẻ là 37%. Theo Viện Dinh dưỡng Quốc gia Việt Nam, trong giai đoạn 2015- 2016, trẻ em dưới năm tuổi có tỉ lệ thiếu máu là 27,8%, thiếu máu do thiếu sắt chiếm tới 63,6%. Tỉ lệ thiếu máu ở phụ nữ có thai là 32,8%, nguyên nhân thiếu máu do thiếu sắt chiếm tới 54,3%.

❖ Đối tượng nguy cơ

Sinh non, suy dinh dưỡng bào thai, trẻ dưới 2 tuổi, trẻ có chế độ ăn dặm chứa ít sắt. Nữ giai đoạn dậy thì, nữ trưởng thành. Phụ nữ giai đoạn sinh sản, phụ nữ có thai.

❖ Nguyên nhân

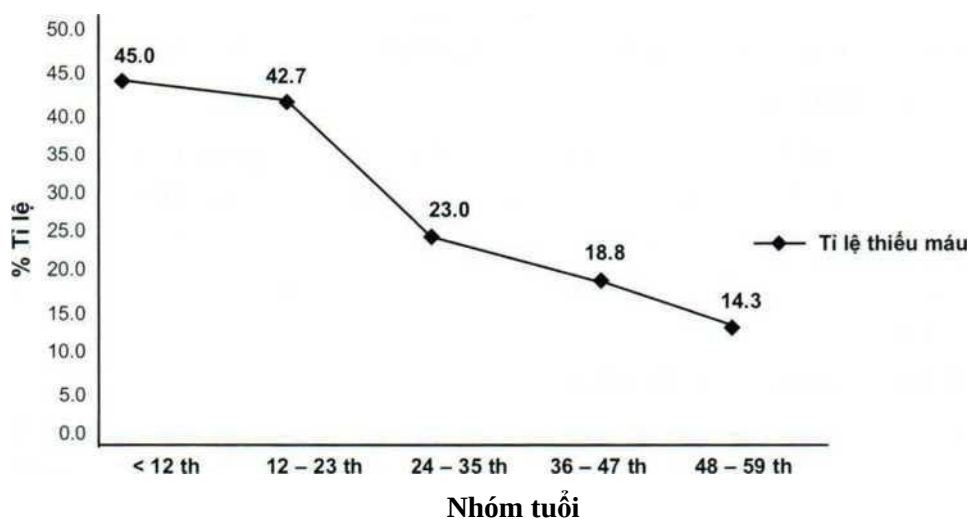
Nguyên nhân chủ yếu ở trẻ em là do thiếu cung cấp, ngoài ra còn do các bệnh mạn tính đường tiêu hóa như kém hấp thu vì tiêu chảy mạn, viêm dạ dày tá tràng do *Helicobacter pylori*, nhiễm giun móc, suy dinh dưỡng, xuất huyết kéo dài.

11.2.2. Đặc điểm sự hấp thu, sự chuyển hóa và nhu cầu sắt trong cơ thể

❖ Sự cung cấp sắt

Sắt cung cấp cho cơ thể từ hai nguồn hồng cầu già bị vỡ và thức ăn.

Tỉ lệ thiếu máu ở trẻ em năm 2014 - 2015 theo nhóm tuổi



Trong đó:

Khu vực thành thị: TP. Hà Nội, TP. Huế, TP. Hồ Chí Minh

Khu vực nông thôn: Nam Định, Nghệ An, Bạc Liêu

Khu vực miền núi: Bắc Cạn, Quảng Ngãi, Kon Tum

Nguồn số liệu: Điều tra quốc gia về vi chất dinh dưỡng năm 2014, 2015- Viện Dinh dưỡng

Hình 39. Tỉ lệ thiếu máu ở trẻ em Việt Nam theo khu vực và nhóm tuổi

Hồng cầu già

Mỗi ngày có 1% hồng cầu già bị vỡ, tương đương 50 mL máu (1% của 5.000 mL máu cơ thể), 2 mL máu sẽ cung cấp được 1 mg sắt. Như vậy, mỗi ngày hồng cầu già vỡ đi sẽ cung cấp 25 mg sắt cho tủy tạo hồng cầu mới.

Thức ăn

Sắt trong thức ăn được hấp thu tại niêm mạc tá tràng. Lượng sắt hấp thu qua tá tràng tùy tính sinh khả dụng sắt trong thức ăn và nhu cầu tạo máu của tủy xương. Mỗi ngày người bình thường chỉ cần hấp thu độ 1 mg sắt, đủ để thải 0,4 mg theo nước tiểu và 0,6 mg theo mật và da.

❖ Sự hấp thu sắt trong cơ thể

Qua niêm mạc tá tràng. Sắt trong thức ăn có hai dạng, sắt heme và sắt không heme, sắt heme sẽ được hấp thu nhanh qua niêm mạc, ngược lại sắt không heme ở dạng sắt hóa trị 3 (Fe^{+++}) sẽ chuyển thành sắt hóa trị 2 (Fe^{++}) mới được tiếp nhận ở tế bào niêm mạc ruột. Các chất giúp tăng hấp thu Fe^{++} là acid hydrochloric (acid HCl), acid amin và vitamin C; còn các chất phosphate hữu cơ trong hạt ngũ cốc, các loại đậu, chất tannin trong trà sẽ cản trở sự hấp thu sắt. Sắt được hấp thu nhiều nhất tại tá tràng và đoạn gần ruột non nhờ ferrireductase, chất này sẽ chuyển $\text{Fe}^{+++} \rightarrow \text{Fe}^{++}$ và gắn với H^+ , Fe^{++} sẽ gắn với protein vận chuyển [(membrane protein divalent metal transporter 1 (DMT1)] hiện diện trên bề mặt của tế bào ruột. Từ trong niêm mạc ruột, Fe^{++} sẽ được phóng vào máu nhờ các protein ferroportin và hephaestin (copper-dependent ferroxidase) chuyển Fe^{++} về dạng Fe^{+++} .

Qua huyết tương

Trong huyết tương, Fe^{+++} liên kết với transferrin là protein chuyên chở sắt. Một transferrin chứa được 2 nguyên tử sắt. Vai trò transferrin rất quan trọng: liên kết với Fe^{+++} thành hợp chất hòa tan trong huyết tương, vận chuyển Fe^{+++} dưới dạng không độc tính, đưa Fe^{+++} đến các mô tiếp nhận, nơi có thụ thể với transferrin phổ biến là các đại thực bào ở tủy, gan, lách và hồng cầu.

Sự hấp thu sắt ở tế bào đích

Tế bào đích (hồng cầu, đại thực bào trong lách và gan, lympho bào hoạt động, tế bào nhau thai) tiếp nhận sắt nhờ có thụ thể transferrin (transferrin receptor: TfR). Khi vào trong tế bào, Fe^{+++} sẽ được chuyển thành heme hay lưu trữ. TfR bộc lộ tùy vào nhu cầu tạo hồng cầu của cơ thể và không bị ảnh hưởng bởi hiện tượng viêm. Khi hồng cầu già đi thì TfR giảm. Khi truyền máu nhiều lần hay bệnh Hemochromatosis, thì sắt dự trữ ở gan nhiều vì tế bào gan có TfR và giữ Fe mà không cần transferrin. Đại thực bào có nhiệm vụ tiêu hủy các hồng cầu già, lưu trữ sắt hay phóng thích sắt lưu trữ vào huyết tương tùy theo nhu cầu cơ thể.

❖ Sự phân phối, dự trữ và sự tạo hemoglobin của sắt trong cơ thể

Sự phân phối

Sắt được hấp thu trong cơ thể, 75% sắt dạng heme phân phối tập trung về tủy vào hồng cầu non để tổng hợp heme tạo ra Hb và cơ để tạo ra myoglobin. Còn

15% sắt không heme là sắt dự trữ ferritin và hemosiderin, khoảng 3% sắt hiện diện trong các men hoạt động hô hấp nội bào (cytochromes, succinic dehydrogenase, catalase,...). Khi sắt giảm nặng thì hồng cầu không tổng hợp được heme để tạo Hb đưa đến thiếu máu do thiếu sắt. Khi thiếu sắt thì cơ giảm hoạt động sinh năng lượng ATP và giảm men hoạt động mitochondria làm chậm phát triển vận động và tâm thần kinh ở trẻ nhỏ.

Sắt dự trữ

Ferritin là phức hợp sắt (Fe^{+++}) protein hòa tan. Ferritin tập trung nhiều trong đại thực bào, tế bào gan, ferritin có trong huyết tương. Ferritin phản ánh lượng sắt dự trữ trong cơ thể. Khi ferritin giảm được xem là tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt sớm (thiếu sắt, chưa thiếu máu). Tuy nhiên, ferritin cũng là một protein giai đoạn viêm cấp nên ferritin sẽ tăng cùng với hiện tượng viêm và nhiễm trùng mạn tính hay bệnh lý gan. Hemosiderin là phức hợp sắt (Fe^{+++}) protein không hòa tan. Hemosiderin hiện diện trong đại thực bào và một số tế bào có thụ thể với transferrin như tủy xương, thận.

Vai trò sắt trong tạo Hb

Hồng cầu tổng hợp Hb qua phối hợp heme và globin. Heme được thành lập do kết hợp của sắt và protoporphyrin trong tế bào chất của hồng cầu. Khởi đầu succinyl - CoA phối hợp glycine cho ra δ - amino levulinic acid (δ -ALA) và dưới tác động của pyridoxal phosphate (vitamin B6) và δ -ALA synthetase. Kế tiếp, δ -ALA chuyển đổi qua nhiều bước dưới tác động của các men sẽ cho ra protoporphyrin IX. Protoporphyrin IX liên kết Fe^{++} qua hiện diện của ferrochelatase, sẽ cho ra heme.

Các nguyên nhân gây thiếu máu hồng cầu nhỏ do các yếu tố ảnh hưởng lên chuỗi protoporphyrin như: thiếu vitamin B6, ngộ độc chì. Ngộ độc chì do chì ức chế các men trong chuỗi tổng hợp protoporphyrin như: δ -aminolevulinic acid synthetase (ALAS), δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) và ferrochelatase.

Sinh lý bệnh thiếu máu thiếu sắt

Khi sắt giảm trong cơ thể, sẽ xuất hiện phản ứng nhằm tăng sự hấp thu sắt và điều hòa sử dụng sắt, và phản ứng lại các chất ức chế sự hấp thu sắt kể trong hồng cầu tăng.

Sự tăng hấp thu sắt: sự xuất hiện yếu tố ngạt mô (hypoxia-inducible factor 2 C: HIF2 α) tăng điều hòa gen bộc lộ DMT1 và tăng hấp thu sắt vào niêm mạc ruột. Ngoài ra, có hepcidin giảm (là một hormone khi gắn với ferroportin sẽ chặn sự vận chuyển sắt ra khỏi tế bào) sẽ làm tăng sự hấp thu sắt và phóng thích sắt khỏi tế bào ruột và đại thực bào.

Sự điều hòa tế bào: khi thiếu sắt, protein điều hòa sắt (iron regulatory protein: IRP) gắn với yếu tố điều hòa sắt của các ferritin ở 5'UTR-IRE (untranslated-regions gene of iron regulatory element: IRE) để ức chế thành lập các ferritin. IRP gắn với IRE của TfR để tăng sản xuất TfR.

Sự tạo hồng cầu khi sắt bị hạn chế: sự thiếu oxy mô làm tăng tiết HIF2 α , là chất kích hoạt tăng sản xuất erythropoietin (EPO), giảm hepcidin, tăng TFR hòa tan. Do số hồng cầu non tăng và lượng heme bị giảm, tỉ lệ heme/globin cho ra hồng cầu nhỏ, nhược sắc.

Sự thay đổi huyết học diễn tiến qua các giai đoạn

- Giai đoạn sớm: ferritin giảm
- Giai đoạn trung gian: ferritin giảm, sắt huyết thanh giảm, độ bão hòa transferritin giảm, hepcidin giảm, khả năng vận chuyển sắt toàn bộ tăng, sTfR tăng, protoporphyrin tăng.
- Giai đoạn muộn: toàn bộ giai đoạn trung gian và Hb giảm, MCV giảm, MCH giảm.

Thiếu máu do viêm nhiễm trùng mạn tính: sự hạn chế hấp thu sắt do tăng sản xuất hepcidin từ gan. Do các cytokines của hiện tượng viêm: như IL6, IL1 β hoạt hóa tế bào gan sản xuất hepcidin. Sự tăng bắt giữ sắt ở đại thực bào do tác dụng hepcidin và do TNF làm đại thực bào tăng lưu giữ sắt từ hồng cầu già bị hủy. IFN- γ ngăn sự sản xuất ferroportin. Sự giảm sản xuất EPO do các cytokine IL-1, TNF, ức chế sự tạo hồng cầu. Thiếu máu do viêm mạn tính có sắt huyết thanh thấp và ferritin tăng.

Bệnh nhân thalassemia thể trung gian không truyền máu có sự tạo máu tại tủy cao nên có hepcidin thấp và ferritin cao.

Miễn dịch và nhiễm trùng

Sắt có vai trò trong chức năng miễn dịch và tính nhạy cảm với nhiễm trùng. Một mặt, thiếu sắt ở trẻ em gây giảm tạo IL-2 và IL-6 làm giảm chức năng của bạch cầu và lympho bào từ nhẹ đến trung bình. Mặt khác, nguy cơ nhiễm trùng tăng khi sự bão hòa sắt đạt tối đa (do các protein gắn sắt như transferrin và lactoferrin có hiệu quả kiềm hãm vi trùng, mà các protein này sẽ giảm khi bão hòa với sắt).

❖ Nhu cầu hấp thu sắt qua đường tiêu hóa của cơ thể

Sự tái hấp thu chất sắt từ hồng cầu già bị vỡ là nguồn cung cấp sắt chính cho cơ thể. Ngoài ra, sắt còn được cung cấp qua thức ăn. Sự hấp thu của sắt qua niêm mạc tá tràng rất bị hạn chế. Nhu cầu sắt cần bổ sung đường tiêu hóa thay đổi như sau:

- ✓ Trẻ sinh đủ tháng: 1 mg/kg/ngày (tối đa 15 mg/ngày) từ tháng thứ tư đối với trẻ bú mẹ
- ✓ Trẻ sinh non: 2-4 mg/kg/ngày (tối đa 15 mg/ngày) từ 1 tháng tuổi
- ✓ Trẻ từ 1-3 tuổi: 7 mg/ngày
- ✓ Trẻ từ 4-8 tuổi: 10 mg/ngày
- ✓ Trẻ từ 9-13 tuổi: 8 mg/ngày
- ✓ Phụ nữ đang thời kỳ kinh nguyệt: 5 mg/ngày
- ✓ Phụ nữ có thai: 7 mg/ngày

- ✓ Bệnh nhân xuất huyết cấp hay mạn lượng sắt hấp thu tăng theo đòi hỏi của tủy để tái tạo hồng cầu,...

11.2.3. Nguyên nhân thiếu sắt ở trẻ em

❖ Thiếu cung cấp và tăng nhu cầu

Sơ sinh

Trong thai kì, thai phụ cung cấp 2/3 lượng sắt cho thai vào thai kì thứ 3 nhờ nhưng mao của nhau có thụ thể với transferrin, sắt qua thai sẽ được tổng hợp Hb, ferritin, và men. Trẻ đủ tháng sẽ có lượng sắt dự trữ từ mẹ sang khoảng 250 mg từ 3 tháng cuối thai kì. Do đó, trẻ sinh non, sinh đôi, già tháng, suy dinh dưỡng bào thai, con thứ 3, 4,... sẽ có nguy cơ thiếu sắt. Trẻ sinh non có dự trữ sắt rất ít, do đó nguy cơ thiếu sắt ở trẻ non xảy ra sớm hơn từ tháng đầu sau sinh. Ngoài ra, nhu cầu sắt còn cần ở các trẻ có tim bẩm sinh tím, có hiện tượng đa hồng cầu.

Trẻ < 6 tháng

Trong sáu tháng đầu sau sinh, hoạt động tạo máu ở tủy chưa ổn định, sự sản xuất hồng cầu dựa vào sắt dự trữ từ trong thai kỳ cuối và sắt từ sữa bú. Do đó, thiếu máu thiếu sắt không xuất hiện trong các tháng đầu tiên ở trẻ đủ tháng. Ngược lại, trẻ đẻ non bị thiếu dự trữ sắt nên nhu cầu sắt cần sớm hơn từ ngay sau tháng đầu tiên.

Từ sáu tháng đến 12 tháng

Sau sáu tháng, sự tạo máu dựa hoàn toàn vào sắt có trong chất dinh dưỡng, trong khi tốc độ phát triển thể chất cao. Nhu cầu sắt ở trẻ nhũ nhi rất cao. Giai đoạn này nếu chỉ bú sữa thì sữa là thực phẩm có chứa rất ít sắt: sữa mẹ 0,5-1,5 mg/L, sữa bò có 0,5 mg/L, sữa tổng hợp có bổ sung sắt 12 mg/L. Sắt không được hấp thu tự do qua niêm mạc ruột, tỉ lệ hấp thu của sắt qua niêm mạc ruột tùy thuộc tính sinh khả dụng của sắt trong thức ăn. Ví dụ: tỉ lệ hấp thu sắt từ sữa mẹ tốt hơn sữa công thức (50% so với 4-6%). Do đó, nếu trẻ chỉ hoàn toàn tiếp tục bú mẹ sẽ bị thiếu sắt. Hay trẻ dùng sữa nhân tạo, nhất là sữa bò dễ bị nguy cơ thiếu sắt hơn sữa mẹ, đồng thời ăn bột quá sớm sẽ ảnh hưởng tới hấp thu sắt. Vì vậy, theo khuyến cáo của TCYTTG khuyến các bà mẹ nên tập ăn dặm từ tháng thứ 6 cho bé.

Trẻ 12 tháng đến 2 tuổi

Giai đoạn này sự sản xuất của tủy xương gần ổn định, tủy cần tạo nhiều hồng cầu để cung cấp oxy cho cơ thể đang tăng trưởng. Trẻ cần cung cấp đủ toàn bộ các chất dinh dưỡng, vi lượng và sắt để đáp ứng sự phát triển toàn diện. Vì vậy, mỗi ngày trung bình trẻ cần 5-7 mg sắt hấp thu từ đường tiêu hóa. Trong giai đoạn này, trẻ cần được bổ sung sắt và các chất từ thực phẩm bổ sung giàu sắt và vi lượng theo điều kiện sẵn có tại khu vực và không nên bú sữa hoàn toàn, sắt có nhiều trong động vật và thực vật như lòng đỏ trứng, thịt, cá, rau xanh, các loại củ đậu,... Do đó, muốn phòng bệnh thiếu máu thiếu sắt, ngoài bú mẹ nên cho trẻ ăn dặm theo nhu cầu tăng trưởng của trẻ. Trong quá trình lớn lên, trẻ nên giảm dần lượng sữa trong ngày và thay bằng các thức ăn giàu sắt. Chế độ ăn sữa kéo dài hoặc ăn toàn bột sẽ làm tăng thiếu máu thiếu sắt. Thiếu cung cấp sắt có thể được phối hợp với thiếu cung cấp một số chất khác

như: đạm, vitamin,... được gọi chung là hội chứng thiếu cung cấp của Jack Hayem Luzet

Dậy thì

Nhu cầu sắt tăng ở trẻ nam do tăng khối cơ, tăng myoglobin và tạo Hb. Trẻ nữ nhu cầu sắt tăng do tăng trưởng và lượng sắt mất qua kinh nguyệt.

❖ **Các nguyên nhân khác gây thiếu máu do thiếu sắt**

Thiếu chất vận chuyển sắt

Mặc dù dự trữ sắt bình thường, nhưng sắt không được vận chuyển vào tủy, trên tủy đồ không thấy tế bào Sideroblaste, do các nguyên nhân sau đây: thiếu transferrin máu bẩm sinh (congenital atransferrinemia), thiếu vitamin C (Scorbut, vitamin C có tác dụng huy động sắt ở dự trữ các tổ chức) Pulmonary Hemosiderosis (sắt bị giữ ở tổ chức phổi), viêm nhiễm do vi trùng, do các bệnh tự miễn, do u ác tính.

Kém hấp thu

Bệnh lý tiêu hóa mạn: tiêu chảy kéo dài, viêm dạ dày, ruột, nhiễm giun móc, nhiễm *Helicobacter pylori*.

Xuất huyết

Thai phụ hay thai nhi xuất huyết trước và trong khi sinh sẽ có nguy cơ thiếu sắt. Xuất huyết tiêu hóa: là một trong những nguyên nhân phổ biến gây thiếu máu thiếu sắt. Các bệnh thường gặp như: nhiễm giun móc, nhiễm *Helicobacter pylori*, viêm dạ dày, viêm ruột, thoát vị thực quản (hemie hiatale), túi thừa Meckel, bệnh polype ruột.

11.2.4. Triệu chứng lâm sàng

❖ **Giai đoạn sớm**

Xuất hiện từ từ và phụ thuộc vào mức độ thiếu sắt, không có triệu chứng lâm sàng, chỉ có thay đổi trên kết quả xét nghiệm.

❖ **Giai đoạn muộn**

Triệu chứng có liên quan tới giảm sắt ở các men

Giảm sắt ở các men catalase, peroxydase cyto-chrome và nhất là mono-amine- oxydase (MAO) gây rối loạn thần kinh: trẻ hay quấy khóc, vật vã, chán ăn, ngủ ít, sinh hoạt chậm chạp, kém minh mẫn, chóng mệt, hay quên, chóng mặt, nhức đầu, ù tai.

Triệu chứng liên quan tới giảm sắt ở cơ

Giảm phát triển vận động, giảm trương lực cơ, chậm biết ngồi, đứng, đi, bập thết nhào, bụng chướng. Tim nhanh, có tiếng thổi cơ năng của thiếu máu, suy tim.

Triệu chứng liên quan tới giảm sắt ở hồng cầu

Thiếu máu, da xanh do giảm tổng hợp Hb ($< 11 \text{ g/dL}$). Tăng phục hồi chức năng tạo máu của gan, lách làm gan lách to ở trẻ nhũ nhi. Tăng tạo máu của tủy (nhiều

bạch cầu, tiểu cầu và hồng cầu non, hồng cầu lưới ra máu ngoại vi) và giảm chất lượng hồng cầu (nhược sắc, kích thước nhỏ) và bạch cầu (do giảm tiết IL-2, và IL-6). Ngoài ra, do transferrin và lactoferrin giảm làm cho trẻ rất dễ bị bội nhiễm (đây là hai chất có tác dụng kìm khuẩn). Trẻ có thể bị sốt do bội nhiễm hoặc đơn thuần do tăng phản ứng phục hồi chức năng tạo máu.

Triệu chứng liên quan tới nuôi dưỡng tế bào

Tóc dễ gãy rụng, móng tay, chân biến dạng: dẹp, lõm; xương: bị đau nhức.

Một số bất thường khác

- Hội chứng Pica và pagophagia: trẻ có biểu hiện thèm ăn đối với các chất bất thường không phù hợp dinh dưỡng như: đất sét, than, giấy, gạo sống, khoai sống,... Cơ chế gây hiện tượng Pica chưa được rõ trong thiếu máu thiếu sắt, nhưng “dấu hiệu hay ăn bậy” thường gặp trẻ thiếu sắt và đáp ứng sớm với bù sắt. Hội chứng Pica có thể bắt gặp ở các trẻ 2-3 tuổi, không thiếu máu, có thiếu năng trí tuệ hay tự kỷ, hay di chứng não.

- Huyết khối: trẻ thiếu máu thiếu sắt dễ bị huyết khối, tắc mạch não nhiều hơn trẻ khỏe, có thể do tăng sản xuất tủy, làm tăng tiểu cầu máu,...

Các triệu chứng lâm sàng mất đi rất nhanh sau điều trị đặc hiệu, nhất là các triệu chứng có liên quan đến men chuyển hóa.

11.2.5. Triệu chứng cận lâm sàng

❖ Giai đoạn sớm

Huyết học

- Công thức máu (CTM): Hb giảm nhẹ < 11 g/dL
- Sự thay đổi kích thước hồng cầu (Red blood cell distribution width: RDW) tăng
- Phết máu: hồng cầu có kích thước không đều.

Sinh hóa

- Ferritin giảm xuất hiện sớm nhất
- Transferrin tăng và độ bão hòa transferrin bắt đầu giảm.

❖ Giai đoạn muộn

Huyết học

- Công thức máu: Hb < 11 g/dL, khối lượng trung bình hồng cầu (Mean corpuscular volume: MCV) < 78 fL, nồng độ Hb trung bình (Mean corpuscular Hb: MCH) < 28 pg. Khi thiếu máu thiếu sắt nặng thì nồng độ Hb trung bình trong hồng cầu (Mean corpuscular Hb concentration: MCHC) < 30%. Tiểu cầu thường tăng nhẹ do phản ứng tủy.

- Phết máu: hồng cầu nhỏ, nhược sắc, kích thước thay đổi.

- Tủy đồ: là tiêu chuẩn vàng để xác định không có hemosiderine trong tủy nhưng không cần thiết.

Sinh hóa

- Ferritin giảm < 12 ng/mL (< 5 tuổi) < 15 ng/mL (> 5 tuổi)
- Sắt huyết thanh giảm < 100 µg%
- Transferrin tăng >350 µg/100 mL
- Độ bão hòa transferrin giảm < 30%, protoporphyrin tự do cao > 30 µg/200 mL

11.2.6. Chẩn đoán

❖ Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định: khi Hb < 11 g/dL và ferritin < 12 ng/mL (< 5 tuổi). Tuy nhiên, khi ferritin không giảm thì không loại bỏ được thiếu máu do thiếu sắt vì ferritin có thể không giảm nếu bệnh nhân có biểu hiện viêm nhiễm đi kèm. Trong trường hợp này cần phối hợp lâm sàng, kiểm tra ổ viêm, CRP không tăng, nồng độ transferrin huyết tương.

❖ Chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt giai đoạn sớm

Tại tuyến cơ sở

TCYTTG khuyến cáo các nhân viên y tế nên:

- Sàng lọc dấu hiệu thiếu máu ở tất cả trẻ < 5 tuổi đến khám bệnh tại cơ sở y tế
- Đánh giá chế độ ăn của tất cả các trẻ dưới 2 tuổi.
- Khi trẻ có dấu hiệu thiếu máu trung bình (bàn tay nhợt): cho sắt uống liều 3 mg/kg/ngày trong 2 tuần kèm với biện pháp xổ giun và hướng dẫn chế độ ăn phù hợp.
- Tái khám sau 2-4 tuần nếu dấu hiệu thiếu máu được cải thiện thì xem như chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt được xác định
- Khi trẻ có dấu hiệu thiếu máu nặng thì cần chuyển viện ngay.

Tại tuyến trung tâm thành phố

Lưu ý đối tượng có nguy cơ thiếu sắt:

- Trẻ < 12 tháng: tiền sử đẻ non, suy dinh dưỡng bào thai, trẻ không được bú mẹ
- Trẻ > 12 tháng: trẻ bú các loại sữa > 600 mL/ngày và ăn dặm ít hơn 2 lần ngày
- Trẻ < 5 tuổi: uống hơn 750 mL sữa ngày và ăn ít hơn 3 lần ngày
- Các trẻ bị nhiễm trùng mạn, viêm nhiễm rối loạn chức năng tiêu hóa mạn, hội chứng ruột ngắn sau phẫu thuật.

- Trẻ có chế độ ăn kiêng theo tập quán gia đình
- Trẻ sống trong vùng dịch tễ nhiễm giun móc, hay thiếu điều kiện về kinh tế, vệ sinh, hoặc người nuôi dưỡng.

Xét nghiệm ban đầu:

- Công thức máu (Hb giảm, RDW tăng, MCV giảm)
- Ferritin giảm.

❖ Chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt giai đoạn muộn

Lâm sàng có thiếu máu trung bình đến nặng

Xét nghiệm: công thức máu: Hb < 7 g/dL, MCV < 78 fl, MCH < 28 pg và MCHC < 30%. RDW > 16,5%. Hồng cầu lưới giảm. Ferritin < 12 ng/mL (< 5 tuổi).

Xét nghiệm trong Bảng 19.

Bảng 19. Chỉ số đánh giá tình trạng sắt qua các giai đoạn bị thiếu

	Bình thường	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2	Giai đoạn 3
Sắt dự trữ	Bình thường	↓ferritin	↓↓ferritin, ↓serum iron, ↓transferrin saturation	↓↓↓
Sắt vận chuyển	Bình thường	+/-↓serum iron	↓hepcidin, ↑total iron-binding capacity, ↑serum transferrin receptor	↓↓↓
Sắt hoạt động Chức năng hoạt động của sắt	Bình thường	+/-	↓	↓↓↓
Thay đổi huyết học	Bình thường	↓ferritin	↓↓ferritin, ↓serum iron, ↓transferrin saturation	↓↓↓

❖ Chẩn đoán phân biệt

Hiện tượng thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ có thể gặp trong một số bệnh khác:

Ngộ độc chì

Lâm sàng: trẻ < 6 tuổi, thiếu máu mạn, kém nhận thức (neurocognitive deficiency) đau bụng, móng đen, răng có viền burton. Ở Việt Nam, thường gặp ở bệnh nhân sử dụng thuốc kích thích ăn (thuốc cam hàng bạc bị thương mại hóa trộn thêm chì). Xét nghiệm: phết máu hồng cầu có hạt ái kiềm, δ ala niệu tăng, tăng chì trong máu và lượng protoporphyrine (FEP) trong nước tiểu.