

MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA BIẾN CHỨNG GIÃN LỚN ĐỘNG MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN KAWASAKI

Nguyễn Thị Huyền¹, Phạm Thảo Nguyên^{1,2}, Vũ Thị Duyên¹
Lê Thị Phượng², Nguyễn Thị Hải Anh^{1,2} và Đặng Thị Hải Vân^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu được tiến hành trên 545 bệnh nhân Kawasaki tại Bệnh viện Nhi Trung ương với mục tiêu phân tích một số yếu tố nguy cơ của biến chứng giãn lớn động mạch vành (ĐMV) ở bệnh nhân Kawasaki. Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân giãn lớn ĐMV trong giai đoạn cấp - bán cấp là 7%. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 16,4 tháng, tỉ lệ nam/nữ là 1,5/1. Nhóm giãn lớn ĐMV có tuổi chẩn đoán dưới 12 tháng, thể Kawasaki không điển hình, số lượng bạch cầu trung bình trước truyền cao hơn, đồng thời albumin máu thấp hơn so với nhóm không giãn lớn ĐMV, phản ánh tình trạng viêm mạnh mẽ hơn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Thể Kawasaki không điển hình, truyền immunoglobulin tĩnh mạch (IVIG) muộn sau 10 ngày, không đáp ứng IVIG là các yếu tố nguy cơ độc lập với biến chứng giãn lớn ĐMV.

Từ khoá: Bệnh Kawasaki, giãn lớn động mạch vành.

Danh mục chữ viết tắt: Động mạch vành - ĐMV, Truyền immunoglobulin tĩnh mạch - IVIG, C-reactive protein - CRP.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kawasaki là bệnh sốt phát ban cấp tính có viêm mạch hệ thống chưa rõ nguyên nhân, thường gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi, dần trở thành nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tim mạch phải ở trẻ em, thay thế cho bệnh thấp tim.¹

Bệnh khởi phát với các triệu chứng sốt cao, viêm da niêm mạc, hạch cổ nổi, tổn thương động mạch vành (ĐMV) và các cấu trúc khác của tim.² Kawasaki gây tổn thương đa cơ quan, viêm mạch hệ thống chủ yếu là mạch vừa và nhỏ, đặc biệt là ĐMV. Các tổn thương của bệnh thường tự giới hạn, không để lại di chứng trừ tổn thương ĐMV. Tổn thương ĐMV xảy ra ở 15 - 25% các trường hợp nếu không được điều trị.² Giãn lớn ĐMV là biến chứng nguy hiểm nhất sau

giai đoạn Kawasaki cấp tính. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng trong giai đoạn cấp tính, sử dụng liều cao IVIG có thể làm giảm nguy cơ tổn thương ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki. Tuy nhiên, dù điều trị IVIG sớm, bệnh nhân đáp ứng tốt sau truyền nhưng giãn lớn ĐMV vẫn có thể xuất hiện.² Bệnh nhân có biến chứng giãn lớn ĐMV có nguy cơ nhồi máu cơ tim do huyết khối, vỡ phình mạch, thậm chí tử vong cao hơn so với các nhóm khác.³

Từ ca bệnh đầu tiên được công bố năm 1967 đến nay, một số nghiên cứu đã xem xét các yếu tố nguy cơ giãn lớn ĐMV, nhưng các nghiên cứu này thực hiện chủ yếu ở Nhật Bản, với việc sử dụng phân loại của Nhật Bản về mức độ tổn thương ĐMV, do đó có thể bỏ sót một số trẻ nhỏ giãn lớn ĐMV theo Z-scores. Ngoài ra, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng thang điểm yếu tố nguy cơ của Nhật Bản có độ nhạy thấp để dự đoán không đáp ứng IVIG ở Mỹ và Tây Địa Trung Hải và có sự khác biệt đáng kể

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Hải Vân

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dthv2004@hotmail.com

Ngày nhận: 13/09/2022

Ngày được chấp nhận: 26/09/2022

giữa các dân tộc. Do đó, các điểm yếu tố rủi ro này sẽ không áp dụng cho trẻ em ở phương Tây.⁴ Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về giãn lớn ĐMV ở trẻ mắc bệnh Kawasaki. Một câu hỏi đặt ra là liệu rằng có yếu tố nào giúp dự đoán biến chứng giãn lớn ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki không? Giải quyết được câu hỏi này sẽ giúp điều trị và tiên lượng bệnh nhân tốt hơn. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu phân tích một số yếu tố nguy cơ của biến chứng giãn lớn ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân mắc bệnh Kawasaki tại Trung tâm Tim mạch Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2022.

Chẩn đoán bệnh Kawasaki theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2017⁵:

Sốt cao liên tục ≥ 5 ngày (đây là tiêu chuẩn bắt buộc).

Kèm theo ít nhất 4 trong 5 tiêu chuẩn sau:

- + Viêm kết mạc mắt hai bên không có nhũ.
- + Hồng ban đa dạng.
- + Thay đổi đầu chi (đỏ lòng bàn tay, bàn chân, sưng phù bong da đầu ngón chân, ngón tay).
- + Thay đổi ở môi và khoang miệng (môi đỏ, nứt rỉ máu, lưỡi dâu tây).

+ Hạch góc hàm hoặc dưới cằm đường kính $\geq 1,5$ cm chắc và không hóa mủ.

Trong trường hợp bệnh nhân có sốt ít nhất 5 ngày nhưng có ít hơn 4 triệu chứng chính hoặc sốt ít nhất 7 ngày mà không giải thích được vẫn có thể chẩn đoán là Kawasaki theo sơ đồ chẩn đoán Kawasaki thể không điển hình của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương ĐMV ở

bệnh nhân Kawasaki: Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ đã đưa ra tiêu chuẩn đánh giá tổn thương ĐMV trên siêu âm theo Z-score như sau⁵:

Trẻ có ít nhất một trong các biểu hiện sau trên siêu âm:

+ Đường kính trong ĐMV giá trị bình thường tính theo diện tích da.

+ Đường kính trong của một đoạn ĐMV gấp 1,5 lần đoạn kế cận.

+ Các dấu hiệu gợi ý viêm mạch: Bất thường rõ rệt lòng ĐMV, tăng sáng quanh mạch và đường kính trong lòng mạch không giảm dần.

Tiêu chuẩn đánh giá mức độ tổn thương ĐMV theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) trên siêu âm theo Z-score như sau⁵:

Độ 0: Không tổn thương: $< 2,5$ Z-score.

Độ 1: Giãn nhẹ: $\geq 2,5$ Z-score đến < 5 Z-score.

Độ 2: Giãn vừa: ≥ 5 Z-score đến < 10 Z-score, và đường kính trong tuyệt đối < 8 mm.

Độ 3: Giãn lớn hoặc khổng lồ: ≥ 10 Z-score, hoặc đường kính trong tuyệt đối ≥ 8 mm.

Mức độ tổn thương ĐMV được đánh giá theo vị trí có tổn thương lớn nhất. Sử dụng công thức Z-score theo diện tích da của Bệnh viện trẻ em Boston để tính đường kính động mạch vành theo Z-score.

Để phân tích yếu tố nguy cơ giãn lớn ĐMV, bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: Dựa theo mức độ tổn thương ĐMV của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ⁵:

- Nhóm 1: Giãn lớn ĐMV: điểm Z-score ≥ 10 hoặc đường kính tuyệt đối ≥ 8 mm.

- Nhóm 2: Không giãn lớn ĐMV: tổn thương ĐMV có điểm Z-score < 10 và đường kính tuyệt đối < 8 mm.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tất cả bệnh nhân chẩn đoán mắc bệnh Kawasaki tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Bệnh nhân chấp thuận tham gia nghiên cứu.

- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin, đáp ứng

yêu cầu nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân được chẩn đoán Kawasaki nhưng không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả trên bệnh nhân chẩn đoán Kawasaki theo tiêu chuẩn AHA năm 2017 tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2022. Bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: giãn lớn ĐMV và không giãn lớn ĐMV. Từ đó tìm ra các yếu tố nguy cơ giãn lớn ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện bao gồm tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

Tính cỡ mẫu ngẫu nhiên theo công thức ước lượng một tỉ lệ trong quần thể:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \cdot \frac{p(1-p)}{d^2}$$

n: cỡ mẫu nhỏ nhất phải đạt được trong nghiên cứu.

p: Tỷ lệ mắc Kawasaki theo nghiên cứu của Nhật Bản là 0,3%.

Z: Hệ số tin cậy, ở mức xác suất 95%, Z = 1,96. d = 0,005: hệ số điều chỉnh.

Tính toán ta được cỡ mẫu lý thuyết n = 459 bệnh nhân Kawasaki.

Trên thực tế, chúng tôi lựa chọn được 545 bệnh nhân Kawasaki.

Chỉ số và biến số nghiên cứu tìm yếu tố nguy cơ giãn lớn ĐMV

- Tuổi mắc bệnh, giới, ngày chẩn đoán, ngày truyền IVIG, không đáp ứng IVIG.

- Xét nghiệm: số lượng bạch cầu, phần trăm bạch cầu trung tính, Hemoglobin, C-reactive protein (CRP), albumin, số lượng tiểu cầu, D-dimer, GOT, GPT.

- Tất cả bệnh nhân đều được làm siêu âm tim tại thời điểm chẩn đoán bệnh (giai đoạn cấp), sau 2 - 4 tuần (giai đoạn bán cấp) để đánh giá diễn biến tổn thương ĐMV. Đánh giá tổn thương ĐMV tại 3 vị trí: động mạch vành phải,

động mạch chính trái và động mạch liên thất trước.

Tiêu chuẩn không đáp ứng IVIG theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ: Không đáp ứng IVIG được định nghĩa sốt > 37,5°C kéo dài trên 36 giờ sau khi kết thúc truyền Ig hoặc sốt lại sau vài ngày và kèm theo một hoặc nhiều triệu chứng chính của bệnh, đồng thời loại trừ các nguyên nhân gây sốt khác.⁵

Sai số: sai số hệ thống có thể xảy ra khi siêu âm đánh giá tổn thương ĐMV. Để hạn chế xảy ra sai số, siêu âm tim được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa tim mạch, thực hiện ít nhất 3 lần, đối chiếu các kết quả và lấy giá trị đường kính ĐMV lớn nhất.

3. Xử lý số liệu

Chúng tôi nhập số liệu và phân tích số liệu trên máy tính theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 20.0. Các kết quả có tính định lượng được thể hiện dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (nếu phân bố chuẩn), các kết quả có tính chất định tính được thể hiện dưới dạng tỷ lệ %. Sử dụng Chi-square (được hiệu chỉnh bằng Fisher's exact test với biến không chuẩn) để so sánh hai tỉ lệ, T test (được hiệu chỉnh bằng test kiểm định Mann-Whitney U với biến không chuẩn) để so sánh 2 trung bình. Các so sánh, thống kê được coi là có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05. Sử dụng đường cong ROC và diện tích dưới đường cong AUC để xác định điểm cut-off cho các biến liên tục. Với những biến có AUC < 0,5, chúng tôi xác định điểm cut-off dựa vào giá trị 25% hoặc 75% bách phân vị. Phân tích đơn biến, phân tích đa biến: phân tích hồi quy logistic giữa các yếu tố liên quan đến tổn thương giãn lớn ĐMV.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương (quyết định số 176/BVNTW- HĐĐĐ). Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích nâng cao hiệu quả

khám chữa bệnh, ngoài ra không có mục đích nào khác. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu trung thực, chính xác.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2022 tại Trung tâm Tim mạch trẻ em Bệnh viện Nhi Trung ương có 545 bệnh

nhân Kawasaki đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu. Trong đó, có 38 bệnh nhân giãn lớn ĐMV (7%) trong giai đoạn bán cấp.

Tuổi mắc bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là 16,4 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân dưới 12 tháng chiếm tỷ lệ 46,1%. Tuổi nhỏ nhất là 1 tháng, lớn nhất là 11 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1.

Bảng 1. Phân tích đơn biến các yếu tố dịch tễ, lâm sàng, điều trị liên quan đến giãn lớn ĐMV

| Các yếu tố | Chung | | Không giãn lớn ĐMV | | Giãn lớn ĐMV | | p | OR | 95%CI | |
|--------------------------|------------|-------------|--------------------|-------------|--------------|-------------|-------|-------|---------------|---------------|
| | n = 545 | | n = 507 | | n = 38 | | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | | | | |
| Giới | Nam | 330 | 60,6 | 305 | 60,2 | 25 | 65,8 | 0,606 | 1,274 | 0,637 - 2,548 |
| | Nữ | 215 | 39,4 | 202 | 39,8 | 13 | 34,2 | | | |
| Tuổi | Trung bình | 16,4 ± 14,1 | | 16,7 ± 14,2 | | 12,6 ± 11,5 | | 0,042 | 2,115 | 1,069 - 4,182 |
| | < 12 tháng | 251 | 46,1 | 227 | 44,8 | 24 | 63,2 | | | |
| | ≥ 12 tháng | 294 | 53,9 | 280 | 55,2 | 14 | 36,8 | | | |
| Kawasaki không điển hình | 64 | 11,7 | 53 | 11,7 | 11 | 28,9 | 0,002 | 3,49 | 1,638 - 7,437 | |
| Kawasaki điển hình | 481 | 88,3 | 454 | 88,3 | 27 | 71,1 | | | | |
| Ngày chẩn đoán bệnh | 7,1 ± 2,6 | | 7 ± 2,5 | | 8,5 ± 4,1 | | 0,001 | | | |
| Ngày IVIG lần 1 | Trung bình | 8,5 ± 2,5 | | 8,4 ± 2,4 | | 9,8 ± 3,6 | | 0,001 | 3,636 | 1,739 - 7,601 |
| | > 10 ngày | 70 | 12,7 | 58 | 11,3 | 12 | 31,6 | | | |
| | ≤ 10 ngày | 475 | 87,3 | 449 | 88,7 | 26 | 68,4 | | | |
| Không đáp ứng IVIG | Có | 68 | 12,5 | 55 | 10,8 | 13 | 34,2 | 0,0 | 4,273 | 2,067 - 8,835 |
| | Không | 477 | 87,5 | 452 | 89,2 | 25 | 65,8 | | | |

Phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố tuổi dưới 12 tháng, Kawasaki thể không điển hình, điều trị IVIG lần 1 sau 10 ngày, không đáp ứng IVIG đều có khoảng tin cậy 95% không chứa

giá trị 1. Nhóm giãn lớn ĐMV có ngày chẩn đoán trung bình muộn hơn so với nhóm không giãn lớn ĐMV ($p < 0,05$).

Bảng 2. Các kết quả xét nghiệm máu có liên quan đến giãn lớn ĐMV trong giai đoạn cấp và bán cấp

| Các yếu tố | Chung (n = 545) | Không giãn lớn ĐMV (n = 507) | Giãn lớn ĐMV (n = 38) | p |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------------|-------|
| Số lượng bạch cầu trước truyền (G/L) | 16,9 ± 6 | 16,8 ± 5,9 | 19 ± 6,8 | 0,029 |
| Phần trăm BCĐNTT trước truyền (%) | 60,2 ± 14,9 | 60,3 ± 14,7 | 59,4 ± 17,2 | 0,738 |
| Hemoglobin trước truyền (G/L) | 100,2 ± 12,4 | 100,4 ± 12,4 | 96,9 ± 13,2 | 0,094 |
| SLTC trước truyền (G/L) | 454,0 ± 198,5 | 449,5 ± 188,1 | 523,0 ± 300,5 | 0,194 |
| SLTC sau truyền (G/L) | 736,2 ± 245,9 | 740,8 ± 242,3 | 684,8 ± 281,2 | 0,025 |
| D-dimer trước truyền (ng/ml) | 2199 ± 1539 | 2132 ± 1404 | 2720 ± 2401 | 0,284 |
| CRP trước truyền (mg/L) | 121,4 ± 71,2 | 120,2 ± 71,3 | 137,6 ± 69,4 | 0,147 |
| CRP sau truyền (mg/L) | 30,3 ± 43,2 | 29,6 ± 42,1 | 38,3 ± 53,9 | 0,54 |
| Albumin trước truyền (g/L) | 33,1 ± 4,3 | 33,2 ± 4,2 | 31,3 ± 4,3 | 0,008 |
| GOT (U/L) | 48,3 ± 72,9 | 47,6 ± 66,4 | 57,9 ± 130,9 | 0,401 |
| GPT (U/L) | 65,6 ± 82,3 | 65,2 ± 77,8 | 70,3 ± 128,2 | 0,713 |

Ở những bệnh nhân giãn lớn ĐMV, số lượng bạch cầu trước truyền, số lượng tiểu cầu sau truyền tăng cao hơn nhóm không giãn lớn. Ngược lại, albumin huyết thanh có giá trị thấp hơn ($p < 0,05$).

dưới đường cong (AUC) tìm điểm cắt, số lượng bạch cầu trước truyền có AUC là 0,604, điểm cắt của số lượng bạch cầu là ≥ 15 với độ nhạy là 0,74 và độ đặc hiệu là 0,58. Albumin có AUC là 0,5.

Sử dụng đường cong ROC và diện tích

Bảng 3. Phân tích đơn biến các xét nghiệm có liên quan đến giãn lớn ĐMV

| Các yếu tố | Không giãn lớn ĐMV | | Giãn lớn ĐMV | | p | OR | 95%CI |
|----------------------------------|--------------------|------|--------------|------|-------|-------|--------------|
| | n | % | n | % | | | |
| SLBC trước truyền* ≥ 15 G/L | 298 | 58,9 | 28 | 73,7 | 0,086 | 1,954 | 0,929 - 4,11 |

| Các yếu tố | Không giãn lớn ĐMV | | Giãn lớn ĐMV | | p | OR | 95%CI |
|-------------------------------------|--------------------|------|--------------|------|-------|-------|---------------|
| | n | % | n | % | | | |
| Albumin trước truyền* ≤ 30 g/L | 101 | 21,7 | 12 | 32,4 | 0,152 | 1,73 | 0,84 - 3,564 |
| Tiểu cầu sau truyền* > 890 (G/L) | 256 | 74,9 | 23 | 74,2 | 0,54 | 0,965 | 0,417 - 2,239 |
| CRP trước truyền* ≥ 174,5 (mg/L) | 109 | 21,5 | 10 | 26,3 | 0,488 | 1,304 | 0,61 - 2,768 |
| CRP sau truyền* ≥ 35(mg/L) | 84 | 24,8 | 8 | 25,8 | 0,899 | 1,056 | 0,455 - 2,499 |

*Điểm cut của albumin trước truyền lấy theo giá trị 25% bách phân vị. Điểm cut của tiểu cầu sau truyền, CRP trước truyền, CRP sau truyền lấy theo giá trị 75% bách phân vị.

Tại các điểm cắt, số lượng bạch cầu, albumin, tiểu cầu sau truyền, Natri, GOT, GPT máu đều có khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1.

Bảng 4. Phân tích hồi quy logistic các yếu tố liên quan đến biến chứng giãn lớn ĐMV

| Các yếu tố | Hệ số | OR | 95%CI | p |
|--------------------------|-------|-------|----------------|-------|
| < 12 tháng | 0,697 | 2,007 | 0,981 - 4,108 | 0,057 |
| Kawasaki không điển hình | 0,991 | 2,693 | 1,198 - 6,051 | 0,016 |
| Truyền IVIG > 10 ngày | 1,081 | 2,948 | 1,329 - 6,54 | 0,08 |
| Không đáp ứng IVIG | 1,589 | 4,899 | 2,286 - 10,498 | 0,0 |

Các yếu tố nguy cơ độc lập đến biến chứng phình giãn lớn ĐMV trong giai đoạn bán cấp bao gồm: Kawasaki không điển hình, truyền IVIG > 10 ngày, không đáp ứng IVIG.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 545 bệnh nhân mắc bệnh Kawasaki tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2022, trong đó có 38 bệnh nhân giãn lớn ĐMV, chiếm tỉ lệ 7%. Theo các nghiên cứu, tỉ lệ giãn lớn ĐMV là 0,16% ở Nhật Bản, Hàn Quốc là 0,25 - 2%, Mexico là 8%, Hà Lan là 7%.⁶⁻⁹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ giãn lớn ĐMV trong giai đoạn bán cấp cao hơn so với

Nhật Bản, nhưng tương tự với các nghiên cứu của M.Dietz ở Hà Lan, của Garido-García ở Mexico. Có sự khác biệt này là do nghiên cứu ở Nhật Bản xác định giãn lớn ĐMV khi đường kính trong $\geq 8\text{mm}$, trong khi nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của M.Dietz, Garido-Garcia dùng Z-score theo diện tích da, giãn lớn ĐMV khi Z-score ≥ 10 .⁵

Bệnh Kawasaki hay gặp nhất ở trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi, 50% ở trẻ nhỏ hơn 2 tuổi và 80% ở trẻ nhỏ hơn 4 tuổi. Bệnh ít gặp trong 6 tháng đầu có thể do kháng thể miễn dịch từ mẹ qua hàng rào nhau thai còn tồn tại, giúp trẻ kháng lại các tác nhân nhiễm trùng cũng như bệnh Kawasaki. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra kết quả tương

tự với tuổi hay gặp nhất là dưới 12 tháng tuổi (46,1%), tuổi trung bình của bệnh nhân mắc Kawasaki là 16,4 tháng, tuổi trung vị là 13 tháng, tuổi dưới 12 tháng có liên quan đến giãn lớn ĐMV trong phân tích đơn biến ($p < 0,05$; OR = 2,115; 95%CI: 1,069 - 4,182) nhưng không có ý nghĩa trong phân tích đa biến ($p > 0,05$; OR = 1,909; 95%CI: 0,796 - 4,577), kết quả tương tự với nghiên cứu của Garrido-García và M.Dietz.^{8,9} Bệnh Kawasaki có căn nguyên gây bệnh không rõ ràng, khởi phát bệnh có thể là nguyên nhân về nhiễm trùng hoặc nhiễm virus, ở lứa tuổi này hệ miễn dịch chưa ổn định đó cũng là lí do mà trẻ mắc bệnh hay gặp ở lứa tuổi này.

Bệnh có xu hướng gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỉ lệ nam/nữ là 1,5/1, tương tự các nghiên cứu khác trên thế giới.¹⁰ Phân tích của chúng tôi thấy rằng giới tính nam không liên quan đến nguy cơ mắc giãn lớn ĐMV ($p > 0,05$; 95%CI chứa giá trị 1), phù hợp với nghiên cứu của Garrido-García, nhưng nghiên cứu của Masuda, M.Dietz thấy giới nam là yếu tố liên quan giãn lớn ĐMV.^{6,8,9} Mặc dù tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế, nhưng nguyên nhân chưa được biết rõ. CD40 được chỉ ra là một alen nguy cơ di truyền tiềm ẩn trong bệnh Kawasaki, trên gen liên kết X và do đó nam giới mắc nhiều hơn nữ.

Triệu chứng lâm sàng của Kawasaki rất phong phú và đa dạng, trong 545 bệnh nhân nghiên cứu, tỉ lệ mắc Kawasaki không điển hình là 11,7%, nhóm giãn lớn ĐMV có tỉ lệ cao hơn nhóm không giãn lớn ĐMV có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể không điển hình là yếu tố nguy cơ của biến chứng giãn lớn ĐMV ($p < 0,05$; OR = 3,41; 95%CI: 1,375 - 8,46). Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Sudo, khả năng mắc giãn lớn ĐMV của thể Kawasaki không điển hình (OR = 2,22; 95%CI chứa giá trị 1) không có ý nghĩa thống kê.¹¹ Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do cỡ mẫu nghiên cứu. Chẩn đoán Kawasaki

dựa vào các biểu hiện lâm sàng, với thể không điển hình triệu chứng bệnh thay đổi đa dạng, khó khăn trong chẩn đoán và điều trị, do đó nguy cơ giãn lớn ĐMV cao hơn.

IVIG được cho là phương pháp điều trị đặc hiệu, được chỉ định điều trị sớm trong vòng 10 ngày đầu của bệnh. Điều trị IVIG làm giảm tỉ lệ tổn thương ĐMV.¹² Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngày chẩn đoán trung bình là 7,1 ngày. Nhóm giãn lớn ĐMV có chẩn đoán muộn hơn nhóm không giãn lớn ĐMV, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỉ lệ truyền IVIG muộn sau 10 ngày là 12,7%, điều trị muộn sau 10 ngày làm tăng nguy cơ mắc biến chứng giãn lớn ĐMV ($p < 0,05$; OR = 3,95; 95%CI: 1,589 - 9,84), kết quả này tương tự nghiên cứu của M.Dietz.⁹ Do chẩn đoán muộn nên nhóm giãn lớn ĐMV có thời gian điều trị IVIG muộn hơn, thời gian sốt kéo dài hơn so với các nhóm khác. Tại sao IVIG lại có hiệu quả trong điều trị Kawasaki vẫn chưa được biết rõ ràng. IVIG làm giảm tỉ lệ tổn thương ĐMV bằng cách điều chỉnh hệ thống miễn dịch, bao gồm điều hoà sản xuất cytokine, trung hoà các siêu kháng nguyên vi khuẩn hoặc các tác nhân gây bệnh khác và ức chế hoạt hoá tế bào nội mô.¹³ Hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ khuyến cáo IVIG sử dụng trong vòng 10 ngày sau khi khởi phát bệnh và nếu có thể trong vòng 7 ngày.⁵ Do đó, điều trị IVIG muộn làm quá trình viêm xảy ra mạnh mẽ và kéo dài, tăng nguy cơ tổn thương ĐMV.

Mặc dù IVIG và aspirin có hiệu quả cao trong điều trị Kawasaki và làm giảm đáng kể tổn thương ĐMV, tuy nhiên khoảng 10 - 20% bệnh nhân không đáp ứng IVIG lần 1. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ không đáp ứng IVIG là 12,5%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới. Không đáp ứng IVIG là yếu tố nguy cơ cao của chứng giãn lớn ĐMV ($p < 0,05$; OR = 6,69; 95%CI: 2,44 - 18,32).

Nghiên cứu của Masuda cũng ghi nhận kết quả tương tự.⁶ Tỷ lệ cao không đáp ứng với IVIG trong nhóm giãn lớn ĐMV yêu cầu cải thiện liệu pháp chính cho các trường hợp bệnh Kawasaki nặng. Một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy bổ sung corticosteroid có thể hữu ích trong việc giảm tỉ lệ tổn thương ĐMV. Tuy nhiên, kết quả chỉ tìm thấy trong nghiên cứu của Nhật Bản mà không được tìm thấy trong hai nghiên cứu của Hoa Kỳ.¹⁴ Nghiên cứu của Nhật Bản cho thấy sử dụng lặp lại IVIG làm tăng nguy cơ mắc giãn lớn ĐMV. Cơ chế chính xác của IVIG trong việc ngăn chặn tổn thương ĐMV chưa rõ ràng, nó có thể tham gia điều hoà miễn dịch thông qua ức chế tế bào lympho B hoặc T. Lợi ích của việc điều trị lặp lại IVIG sau khi không đáp ứng IVIG lần một còn hạn chế do chưa hiểu biết rõ cơ chế tác dụng của IVIG. Infliximab làm giảm Z-score ĐMV phải và động mạch liên thất trước, tuy nhiên nó chỉ có tác dụng trong trường hợp TNF α tăng cao. Trong khi đó, những bệnh nhân Kawasaki giãn lớn ĐMV ngoài TNF α còn tăng các cytokin và một số yếu tố chưa rõ ràng khác. Do đó, cần có phương pháp điều trị đặc hiệu cho trường hợp Kawasaki nặng để tránh biến chứng.

Số lượng bạch cầu trước truyền, số lượng tiểu cầu sau truyền tăng cao hơn ở nhóm giãn lớn ĐMV, ngược lại Albumin huyết thanh giảm hơn so với nhóm không giãn lớn ĐMV với $p < 0,05$. Tuy nhiên, không tìm được điểm cut có ý nghĩa liên quan đến giãn lớn ĐMV. Điều này có thể do ngày lấy mẫu máu để làm xét nghiệm của các bệnh nhân không đồng nhất, trong khi các kết quả xét nghiệm này thường biến đổi theo ngày mắc bệnh của trẻ. Nhận xét của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Nakamura, Garido-García.^{8,15} Bạch cầu và CRP là xét nghiệm phản ánh tình trạng viêm của cơ thể, thường tăng cao trong giai đoạn cấp tính. Sự biến đổi của chúng phản ánh tình trạng đáp

ứng viêm mạch mạnh mẽ trong Kawasaki. Sự giảm albumin trong nhóm giãn lớn ĐMV do các cytokin làm quá trình viêm mạch diễn ra mạnh mẽ hơn gây thoát mạch nhiều.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ giãn lớn ĐMV trong giai đoạn bán cấp là 7% ở bệnh nhân Kawasaki. Kawasaki thể không điển hình, truyền IVIG muộn sau 10 ngày, không đáp ứng IVIG là yếu tố nguy cơ độc lập của biến chứng giãn ĐMV ở bệnh nhân mắc bệnh Kawasaki.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Taubert KA. Epidemiology of Kawasaki disease in the United States and worldwide. *Progress in Pediatric Cardiology*. 1997;6(3):181-185.
2. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(14):1738-1749.
3. McCrindle BW, Manlhiot C, Newburger JW, et al. Medium-term complications associated with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: A study from the international Kawasaki disease registry. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e016440.
4. Davies S, Sutton N, Blackstock S, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(4):366-368.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17).
6. Masuda H, Ae R, Koshimizu T aki, et al. Epidemiology and risk factors for giant coronary artery aneurysms identified after acute Kawasaki disease. *Pediatric Cardiology*. 2021;42.

7. Ha S, Seo GH, Kim KY, Kim DS, et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Korea, 2007-2014: Based on health insurance review & assessment service claims. *J Korean Med Sci.* 2016;31(9):1445-1449.
8. Garrido-García L, Moran E, Yamazaki-Nakashimada M, et al. Giant coronary artery aneurysms complicating Kawasaki disease in Mexican children. *Cardiology in the young.* 2017;28:1-5.
9. Dietz SM, Kuipers IM, Tacke CEA, et al. Giant aneurysms: A gender-specific complication of Kawasaki disease? *Journal of Cardiology.* 2017;70(4):359-365.
10. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *Journal of Epidemiology.* Published online February 4, 2012:1201310285-1201310285.
11. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: The 19th nationwide survey. *Pediatrics International.* 2010;52(5):790-794.
12. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006;82(2):59-71. Accessed May 1, 2021.
13. Yan F, Zhang H, Xiong R, et al. Effect of early intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics.* 2020;8. Accessed September 11, 2022.
14. Shaojie Chen, Ying Dong, Marcio Gk, et al. Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention: A system review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1;170(12):1156-1163. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2055.
15. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatrics International.* 2004;46(1):33-38.

Summary

RISK FACTOR OF GIANT CORONARY ARTERY ANEURYSMS IN KAWASAKI DISEASE

This prospective observation study was to analyze the risk factors for giant coronary artery aneurysms in 545 patients diagnosed with Kawasaki disease at Vietnam National Children's Hospital. The research results notes that among 545 patients included in the study, 38 patients had giant coronary artery aneurysm (7%). The average age of study group was 16.4 months old, the ratio male/female Kawasaki patients approximates 1.5/1. Most patients diagnosed with Giant coronary artery aneurysms were under 12 months old. They had higher percentage of white blood cell, lower serum albumin level (which is statistically significant differences between two groups ($p < 0.05$)). Incomplete Kawasaki disease, late IVIG infusion after 10 days and IVIG resistance were independent predictors of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease.

Keywords: Kawasaki disease, Giant coronary artery aneurysms.