

ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN KAWASAKI KHÔNG ĐÁP ỨNG VỚI TRUYỀN TĨNH MẠCH IMMUNOGLOBULIN

Đặng Thị Hải Vân^{1,2} và Phạm Thảo Nguyên¹, ✉

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu được tiến hành trên 251 bệnh nhân Kawasaki tại Bệnh viện Nhi Trung ương với mục tiêu so sánh đặc điểm và diễn biến tổn thương động mạch vành (động mạch vành) giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng với truyền tĩnh mạch Immunoglobulin (IVIG). Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân Kawasaki không đáp ứng IVIG lần 1 là 13,9%. Nhóm không đáp ứng IVIG có tỉ lệ tổn thương cao hơn, mức độ tổn thương động mạch vành nặng hơn và tổn thương nhiều vị trí hơn so với nhóm đáp ứng IVIG ($p < 0,05$). Sau 6 tháng, khả năng hồi phục của những bệnh nhân có tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp là 52,3%, khả năng hồi phục của nhóm đáp ứng IVIG cao hơn đáng kể so với nhóm không đáp ứng (61,2% với 23,8%, $p < 0,05$). Mức độ tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp ảnh hưởng đến khả năng hồi phục động mạch vành, tổn thương càng nặng, hồi phục càng kém. Nồng độ C - reactive protein (CRP) trước IVIG $\geq 119,4$ mg/L và số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) trước IVIG $\geq 10,4$ G/L là yếu tố nguy cơ độc lập của không đáp ứng với IVIG ở những bệnh nhân Kawasaki có tổn thương động mạch vành.

Từ khóa: bệnh Kawasaki, Kawasaki kháng Immunoglobulin

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.¹ Bệnh được mô tả lần đầu bởi Tomisaku Kawasaki ở Nhật Bản vào năm 1967. Sau đó bệnh được công bố trên khắp thế giới với tỉ lệ mắc khác nhau giữa các quốc gia. Bệnh thường có tỉ lệ mắc cao ở các nước Đông Bắc Á, đặc biệt là Nhật Bản và Hàn Quốc.²

Bệnh khởi phát với các triệu chứng sốt cao, viêm da niêm mạc, hạch cổ nổi, tổn thương động mạch vành và các cấu trúc khác của tim.² Bệnh tổn thương đa cơ quan, viêm mạch hệ thống chủ yếu là các mạch nhỏ và vừa, đặc biệt

là động mạch vành. Các tổn thương khác của bệnh đều tự giới hạn không để lại di chứng trừ tổn thương động mạch vành. Ở những nước phát triển, Kawasaki là nguyên nhân phổ biến nhất gây bệnh tim mắc phải ở trẻ em. Tổn thương động mạch vành xảy ra ở 15 - 25% các trường hợp nếu không được điều trị và có thể gây ra nhồi máu cơ tim cấp do huyết khối động mạch vành, về lâu dài có thể gây thiếu máu cơ tim do hẹp động mạch vành và đột quỵ. Đây là nguyên nhân chính gây tàn tật và tử vong ở bệnh nhân Kawasaki.³

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng trong giai đoạn cấp sử dụng liều cao Immunoglobulin truyền tĩnh mạch (IVIG) có thể làm giảm nguy cơ tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki, tuy nhiên, 15 - 20% bệnh nhân không đáp ứng với IVIG và những bệnh nhân này có nguy cơ tổn thương động mạch vành gấp 9 lần những bệnh nhân đáp ứng với IVIG.⁴ Do

Tác giả liên hệ: Phạm Thảo Nguyên,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ocgiang@gmail.com

Ngày nhận: 21/07/2021

Ngày được chấp nhận: 02/08/2021

đó nếu những bệnh nhân không đáp ứng IVIG được phát hiện và điều trị sớm sẽ làm giảm tỉ lệ tổn thương động mạch vành cũng như giảm chi phí điều trị và thời gian nằm viện.

Trên thế giới đã nhiều nghiên cứu về nguy cơ không đáp ứng IVIG của những bệnh nhân Kawasaki.^{3,5,6} Tuy nhiên, những nghiên cứu về đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki không đáp ứng với IVIG cũng như diễn biến của bệnh còn ít. Một câu hỏi đặt ra là tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki không đáp ứng với IVIG có đặc điểm gì, diễn biến như thế nào và có khác biệt gì so với nhóm có đáp ứng với IVIG? 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 đề tài với mục tiêu đánh giá tổn thương và diễn biến tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng với Immunoglobulin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Tim mạch Trẻ em Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2020.

Chẩn đoán Kawasaki theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (2017).⁷ Tiêu chuẩn chẩn đoán không đáp ứng với IVIG theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ: không đáp ứng với IVIG được định nghĩa sốt > 37,5°C kéo dài trên 36 giờ sau khi kết thúc truyền IVIG 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.⁷

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán mắc Kawasaki và được điều trị IVIG tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Bệnh nhân chấp thuận tham gia vào nghiên cứu.
- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin, đáp ứng yêu cầu nghiên cứu.
- Bệnh nhân khám lại theo hẹn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân được chẩn đoán Kawasaki nhưng không được điều trị IVIG.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu có theo dõi dọc.

251 bệnh nhân chẩn đoán Kawasaki được chia làm 2 nhóm có đáp ứng và không đáp ứng IVIG, được siêu âm tim trong giai đoạn cấp của bệnh sau đó mỗi nhóm lại được chia thành 2 nhóm nhỏ hơn (có tổn thương động mạch vành và không có tổn thương động mạch vành). Từ đó giúp so sánh tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp giữa 2 nhóm đáp ứng và không đáp ứng IVIG. Tiếp theo, tất cả những bệnh nhân có tổn thương động mạch vành của hai nhóm có đáp ứng và không đáp ứng IVIG được theo dõi và siêu âm tim tiếp tại tuần thứ 8 và tháng thứ 6 của bệnh để đánh giá so sánh diễn biến tổn thương động mạch vành giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng IVIG.

Cỡ mẫu: Mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

Chỉ số và biến số nghiên cứu:

- Tuổi mắc bệnh, giới, ngày chẩn đoán, ngày truyền IVIG, triệu chứng lâm sàng.
- Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu trước truyền IVIG.
- Tất cả các bệnh nhân đều được làm siêu âm tim tại các thời điểm lúc nhập viện (giai đoạn cấp), sau 8 tuần và sau 6 tháng điều trị IVIG đánh giá diễn biến tổn thương động mạch vành. Đánh giá tổn thương động mạch vành

tại 3 vị trí: động mạch vành phải (RCA), động mạch chính trái (LMCA) và động mạch liên thất trước (LAD), sử dụng tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, tính Z - score theo diện tích da, với phân độ mức độ tổn thương động mạch vành như sau:

- + Độ 0 - Không tổn thương: < 2,5 Z - score
- + Độ 1 - Giãn nhẹ: $\geq 2,5$ và < 5 Z - score
- + Độ 2 - Giãn vừa: ≥ 5 và < 10 Z - score và đường kính tuyệt đối < 8 mm
- + Độ 3 - Giãn lớn hoặc khổng lồ: ≥ 10 Z - score hoặc đường kính tuyệt đối ≥ 8 mm

Mức độ tổn thương động mạch vành được đánh giá theo vị trí có tổn thương lớn nhất. Sử dụng công thức Z - score của Bệnh viện trẻ em Boston để tính đường kính động mạch vành theo Z - score (tính theo diện tích da toàn cơ thể).^{8,9}

3. Phương pháp 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.

2. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương (quyết định số 203/BVNTW - VNCSKTE). 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 06/2020 tại Trung tâm Tim mạch trẻ em Bệnh viện Nhi Trung Ương có 251 bệnh nhân Kawasaki đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu. Trong đó có 35 bệnh nhân

không đáp ứng với IVIG lần 1 (13,9%) và 216 bệnh nhân đáp ứng IVIG lần 1 (86,1%).

1. Đặc điểm bệnh nhân và điều trị

Tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 13,5 tháng. Tỷ lệ nam/nữ là 1,4/1, của nhóm không đáp ứng IVIG là 1,3/1. Tỷ lệ thể không điển hình ở hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng IVIG lần lượt là 13,9% và 28,9% ($p < 0,05$).

Cả 35 bệnh nhân không đáp ứng IVIG lần 1 được tiếp tục điều trị bằng IVIG lần 2. Có 6 bệnh nhân tiếp tục không đáp ứng với IVIG lần 2, trong đó 4/6 bệnh nhân này được điều trị tiếp bằng glucocorticosteroid liều cao và 2/6 bệnh nhân được điều trị tiếp bằng Infliximab. Đặc biệt, cả 6 bệnh nhân không đáp ứng với IVIG lần 2 đều có tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp.

2. Đặc điểm tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp

Trong giai đoạn cấp, siêu âm tim được sử dụng để đánh giá tổn thương động mạch vành. Có 88 trong tổng số 251 bệnh nhân có tổn thương động mạch vành (35,1%). Ở nhóm không đáp ứng IVIG có 21/35 bệnh nhân có tổn thương động mạch vành (60%), và nhóm đáp ứng IVIG có 67/216 bệnh nhân có tổn thương động mạch vành (31,0%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tổn thương động mạch vành giữa nhóm đáp ứng và không đáp ứng IVIG ($p = 0,001$).

Một bệnh nhân có thể có nhiều vị trí động mạch vành bị tổn thương. Mức độ tổn thương động mạch vành được đánh giá theo vị trí có mức độ tổn thương lớn nhất.

Bảng 1. Đặc điểm tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp giữa 2 nhóm đáp ứng và không đáp ứng IVIG

Đặc điểm so sánh		Chung (n = 88)		Không đáp ứng IVIG (n = 21)		Đáp ứng IVIG (n = 67)		p
		n	%	n	%	n	%	
Mức độ tổn thương động mạch vành	Giãn nhẹ	33	37,5	6	28,6	27	40,3	0,025
	Giãn vừa	36	40,9	6	28,6	30	44,8	
	Giãn lớn/khổng lồ	19	21,6	9	42,8	10	14,9	
Vị trí tổn thương động mạch vành	Tổn thương 1 vị trí	14	15,9	1	4,8	13	19,4	> 0,05
	Tổn thương 2 vị trí	25	28,4	4	19,0	21	31,3	> 0,05
	Tổn thương 3 vị trí	49	55,7	16	76,2	33	49,3	0,020

Trong giai đoạn cấp nhóm không đáp ứng IVIG có tỉ lệ tổn thương động mạch vành cao hơn, mức độ tổn thương nặng hơn và tổn thương nhiều vị trí hơn so với nhóm đáp ứng IVIG ($p < 0,05$).

3. So sánh diễn biến tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng với IVIG

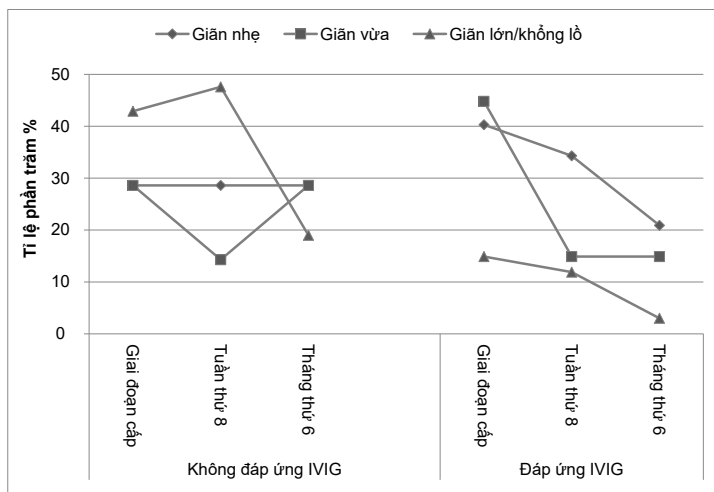
Những bệnh nhân có tổn thương động mạch vành sẽ được theo dõi và đánh giá siêu âm tim tại tuần thứ 8 và tháng thứ 6. Nhìn chung, tỉ lệ tổn thương động mạch vành tại các thời điểm ở nhóm không đáp ứng IVIG luôn cao hơn so với nhóm đáp ứng IVIG ($p < 0,05$).

Khi đánh giá diễn biến tổn thương động mạch vành, chúng tôi tiếp tục sử dụng phân độ tổn thương động mạch vành theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (2017), chia tổn thương động mạch vành làm 4 mức độ (từ độ 0 đến độ 3). Tổn thương động mạch vành có thể hồi phục khi đường kính động mạch vành tính theo Z - score trên siêu âm tim trở về bình thường (độ 0), hoặc giảm xuống độ thấp hơn hoặc tiến triển giãn thêm chuyển độ cao hơn.

Bảng 2. Tỉ lệ hồi phục tổn thương động mạch vành tại tuần thứ 8 và tháng thứ 6 của 2 nhóm đáp ứng và không đáp ứng IVIG

		Chung (n = 88)		Không đáp ứng IVIG (n = 21)		Đáp ứng IVIG (n = 67)		p OR (95%CI)
		%	n	%	n	%		
Tuần thứ 8	Hồi phục	28	31,8	2	9,5	26	38,8	0,012 6,0 (1,3 - 28,0)
	Còn tổn thương	60	68,2	19	90,5	41	61,2	
Tháng thứ 6	Hồi phục	46	52,3	5	23,8	41	61,2	0,003 5,1 (1,7 - 15,4)
	Còn tổn thương	42	47,7	16	76,2	26	38,8	

Sau 6 tháng, tỉ lệ hồi phục tổn thương động mạch vành tại tháng thứ 6 của cả nhóm nghiên cứu là 52,3%. Tỉ lệ hồi phục của nhóm đáp ứng với IVIG cao hơn đáng kể so với nhóm không đáp ứng. ($p < 0,05$).



Biểu đồ 1. Mức độ tổn thương động mạch vành tại các thời điểm giữa hai nhóm không đáp ứng và đáp ứng IVIG

Tỉ lệ các mức độ tổn thương động mạch vành đều có xu hướng giảm sau 6 tháng theo dõi. Tuy nhiên, ở nhóm không đáp ứng IVIG, tỉ lệ các mức độ tổn thương tại các thời điểm đều cao hơn đáng kể so với nhóm đáp ứng IVIG ($p < 0,05$).

Bảng 3. Diễn biến tổn thương động mạch vành tháng thứ 6 giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng IVIG

	Tổn thương động mạch vành giai đoạn cấp	Hồi phục	Giãn nhẹ	Giãn vừa	Giãn lớn/khổng lồ
Không đáp ứng IVIG (n = 21)	Giãn nhẹ (n = 6)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,4%)	0 (0%)
	Giãn vừa (n = 6)	3 (50,0%)	2 (33,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)
	Giãn lớn/khổng lồ (n = 9)	0 (0%)	2 (22,4%)	4 (44,4%)	3 (33,2%)
Đáp ứng IVIG (n = 67)	Giãn nhẹ (n = 27)	25 (92,6%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0%)
	Giãn vừa (n = 30)	16 (53,3%)	10 (33,3%)	3 (10,0%)	1 (3,4%)
	Giãn lớn/khổng lồ (n = 10)	0 (0%)	3 (30,0%)	6 (60%)	1 (10,0%)
Chung (n = 88)	Giãn nhẹ (n = 33)	27 (81,8%)	3 (9,1%)	3 (9,1%)	0 (0%)

	Tổn thương động mạch vành giai đoạn cấp	Hồi phục	Giãn nhẹ	Giãn vừa	Giãn lớn/không lõ
Chung (n = 88)	Giãn vừa (n = 36)	19 (52,8%)	12 (33,3%)	3 (8,3%)	2 (5,6%)
	Giãn lớn/không lõ (n = 19)	0 (0%)	5 (26,3%)	10 (52,6%)	4 (21,1%)
p < 0,05					

Sau 6 tháng theo dõi, không có bệnh nhân nào giãn lớn không lõ trở về bình thường. Mức độ tổn thương trong giai đoạn cấp càng nhẹ khả năng hồi phục càng tốt. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng hồi phục giữa các mức độ tổn thương động mạch vành ban đầu ($p < 0,05$). Khả năng hồi phục động mạch vành ở các mức độ tổn thương khác nhau tại tháng thứ 6 của nhóm bệnh nhân không đáp ứng IVIG cũng kém hơn so với nhóm đáp ứng IVIG ($p < 0,05$).

Trong 88 bệnh nhân có tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp có 10 bệnh nhân có huyết khối động mạch vành trong quá trình theo dõi, trong đó có 7/10 bệnh nhân có tổn thương giãn lớn hoặc không lõ trong giai đoạn cấp. Không có bệnh nhân nào nhồi máu cơ tim hoặc tử vong trong quá trình theo dõi.

4. Một số yếu tố liên quan đến không đáp ứng IVIG ở những bệnh nhân có tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp.

Bảng 4. So sánh một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân có tổn thương động mạch vành giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng IVIG

Yếu tố liên quan	Không đáp ứng IVIG (n = 21)		Đáp ứng IVIG (n = 67)		p1 OR (95% CI)	p2 OR (95% CI)	
	n	%	n	%			
Tuổi	< 12 tháng	12	57,1	40	59,7	> 0,05	> 0,05
	≥ 12 tháng	9	42,9	27	40,3		
Giới	Nam	13	61,9	40	59,7	> 0,05	> 0,05
	Nữ	8	38,1	27	40,3		
Ngày truyền IVIG	≤ 10 ngày	17	81,0	52	77,6	> 0,05	-
	> 10 ngày	4	19,0	15	22,4		
Albumin trung bình trước IVIG (g/L)	29,2 ± 5,0		31,8 ± 4,4		0,025	-	
Số lượng bạch cầu trước IVIG	≥ 16,4 G/L	17	81,0	35	52,2	0,020 3,9 (1,2 - 12,8)	> 0,05
	< 16,4 G/L	4	19,0	32	47,8		
Số lượng BCĐNTT trước IVIG	≥ 10,4 G/L	18	85,7	31	46,3	0,001 7,0 (1,9 - 25,9)	0,046 4,9 (1,0 - 23,3)
	< 10,4 G/L	3	14,3	36	53,7		

Yếu tố liên quan		Không đáp ứng IVIG (n = 21)		Đáp ứng IVIG (n = 67)		p1 OR (95% CI)	p2 OR (95% CI)
		n	%	n	%		
		CRP trước IVIG	≥ 119,4 mg/L	19	90,5	39	58,2
	< 119,4 mg/L	2	9,5	28	41,8		

p1: kiểm định đơn biến, p2: hồi quy đa biến logistic, - : không đưa vào hồi quy đa biến

Khi đánh giá một số yếu tố liên quan đến không đáp ứng IVIG ở những bệnh nhân có tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp, sử dụng đường cong ROC và diện tích dưới đường cong AUC tìm được điểm cut - off cho CRP, số lượng bạch cầu, số lượng BCĐNTT trước truyền lần lượt là 119,4 mg/L, 16,4 G/L và 10,4 G/L. Kiểm định đơn biến cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ albumin trung bình, CRP, số lượng bạch cầu, số lượng BCĐNTT trước IVIG giữa hai nhóm không đáp ứng và đáp ứng với IVIG ($p < 0,05$). Khi sử dụng mô hình hồi quy đa biến logistic cho thấy CRP trước IVIG $\geq 119,4$ mg/L và số lượng BCĐNTT trước IVIG $\geq 10,4$ G/L là yếu tố nguy cơ độc lập của không đáp ứng với IVIG ở những bệnh nhân Kawasaki có tổn thương động mạch vành

IV. BÀN LUẬN

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 trong 6 tháng đầu, giúp trẻ kháng lại các tác nhân nhiễm trùng cũng như bệnh Kawasaki.¹⁰ Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra kết quả tương tự với tuổi hay gặp nhất là dưới 12 tháng tuổi (44,2%), tuổi trung bình của bệnh nhân mắc Kawasaki là 18,3 tháng, tuổi trung vị là 13,5 tháng. Cũng tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới, bệnh hay gặp ở nam hơn nữ, với tỉ lệ nam/nữ của nghiên cứu là 1,4/1.¹ Điều này có thể do sự khác biệt về hormone và miễn dịch giữa giới nam và nữ.

Trong nghiên cứu có 35 bệnh nhân trong tổng số 251 bệnh nhân nghiên cứu không đáp ứng với IVIG lần 1, chiếm 13,9%. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu của Xie (10%)⁵ và Kim (16,8%).⁶

Nghiên cứu của chúng tôi có 40/251 bệnh nhân Kawasaki thể không điển hình (15,9%). Tỉ

lệ thể không điển hình ở nhóm không đáp ứng với IVIG cao hơn đáng kể so với nhóm đáp ứng (28,6% với 13,9%, $p < 0,05$). Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới.^{5,11}

Theo khuyến cáo của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, điều trị chính của bệnh là IVIG liều 2g/kg và acetylsalicylic acid.⁷ Trong nghiên cứu 100% bệnh nhân được truyền IVIG lần 1 với liều 2g/kg. 35 bệnh nhân không đáp ứng với IVIG lần 1 đều được truyền IVIG lần 2 với liều 2g/kg. Tuy nhiên, 6 bệnh nhân tiếp tục không đáp ứng với IVIG lần 2, trong đó 4 bệnh nhân được điều trị tiếp bằng glucocorticosteroid liều cao và 2 bệnh nhân được điều trị tiếp bằng Infiximab. Một vài tác giả khuyến nghị dùng methylprednisolone liều cao (30mg/kg/lần) truyền tĩnh mạch trong ba ngày liên tiếp hoặc Infiximab (5mg/kg) có hiệu quả cao hơn so với điều trị IVIG lần 2 cho những bệnh nhân không đáp ứng với IVIG lần 1.⁷ Mặc dù vậy, sử dụng glucocorticosteroid liều cao có thể gây ra nhiều tác dụng phụ hơn và có thể phát triển tổn thương hoặc phá vỡ cấu trúc động mạch vành ở một số

bệnh nhân.¹² CT Sử dụng Infliximab sớm sau khi không đáp ứng IVIG lần 1 có hiệu quả ngăn chặn tổn thương động mạch vành tốt hơn so với IVIG lần 2 và glucocorticosteroid.¹²

Kết quả từ Bảng 1 cho thấy, tỉ lệ tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp là 35,1%. Tổn thương động mạch vành ở nhóm không đáp ứng với IVIG gấp với tỉ lệ cao hơn so với nhóm đáp ứng IVIG ($p < 0,05$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu khác trên thế giới.^{5,6}

Phần lớn bệnh Kawasaki gặp ở trẻ em nhỏ dưới 5 tuổi (đặc biệt 1 - 2 tuổi) có thành ngực mỏng; bên cạnh đó tổn thương động mạch vành trong Kawasaki chủ yếu là ở đoạn gần do đó siêu âm tim được sử dụng thường quy trong đánh giá tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki. Ngoài ra, siêu âm tim là một phương pháp chẩn đoán không xâm lấn, có thể sử dụng thường xuyên để đánh giá và theo dõi tổn thương động mạch vành. Đánh giá động mạch vành theo Z - score bằng siêu âm tim không chỉ cung cấp thông tin về tổn thương động mạch vành mà còn giúp đánh giá nguy cơ các bệnh tim mạch và góp phần đưa ra quyết định điều trị trên lâm sàng. Trong nghiên cứu, một bệnh nhân có thể tổn thương động mạch vành ở nhiều vị trí, mức độ tổn thương động mạch vành được đánh giá theo vị trí có mức độ tổn thương nặng nhất. Nhiều nghiên cứu trước đây đều chỉ ra rằng, vị trí tổn thương động mạch vành hay gặp nhất là ở LAD và RCA, sau đó là LMCA. Tổn thương động mạch vành có thể gặp ở bất kì vị trí nào nhưng vị trí hay gặp nhất là đoạn gần.¹³ Việc tổn thương nhiều vị trí có thể do viêm mạch máu trong Kawasaki có tính lan tỏa nên thường tổn thương đồng thời nhiều vị trí trên cùng một bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự.

Theo Bảng 1, nhìn chung mức độ tổn thương trong giai đoạn cấp chủ yếu là giãn nhẹ và vừa (lần lượt là 37,5% và 40,9%), giãn lớn hoặc

khổng lồ có tỉ lệ thấp hơn (21,6%). Tuy nhiên ở nhóm không đáp ứng IVIG, tổn thương chủ yếu là giãn lớn hoặc khổng lồ (42,8%), cao hơn so với nhóm đáp ứng IVIG (14,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Kim và cộng sự. Theo đó, mức độ tổn thương động mạch vành của nhóm không đáp ứng IVIG nặng hơn so với nhóm đáp ứng IVIG. Ở nhóm không đáp ứng IVIG, tỉ lệ bệnh nhân có tổn thương giãn khổng lồ cao hơn hẳn so với nhóm đáp ứng IVIG.⁶

Kết quả nghiên cứu ghi nhận 88/251 bệnh nhân (35,1%) tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp được theo dõi, sau 8 tuần còn 60 bệnh nhân (23,9%) và sau 6 tháng giảm xuống còn 42 bệnh nhân (16,7%) có tổn thương động mạch vành. Sau 6 tháng, 52,3% bệnh nhân có tổn thương động mạch vành hồi phục, tuy nhiên khả năng hồi phục của nhóm đáp ứng cao hơn so với nhóm không đáp ứng IVIG ($p = 0,003$, OR: 5,1 (1,7 - 15,4)). Khả năng hồi phục tổn thương động mạch vành cũng phụ thuộc vào mức độ tổn thương trong giai đoạn cấp. Những bệnh nhân tổn thương mức độ giãn nhẹ hồi phục gần như hoàn toàn sau 6 tháng, nhưng mức độ giãn lớn hoặc khổng lồ không có bệnh nhân nào hồi phục hoàn toàn, chỉ có chuyển thành giãn nhẹ và vừa. Thêm vào đó, mức độ tổn thương động mạch vành của nhóm không đáp ứng IVIG luôn nặng hơn so với nhóm đáp ứng IVIG tại các thời điểm theo dõi. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Chbeir.¹¹

Theo kết quả Bảng 3, sau 6 tháng theo dõi, không có bệnh nhân nào giãn lớn khổng lồ trở về bình thường, có 26,3% bệnh nhân trở thành giãn nhẹ và 52,5% giãn vừa và còn 21,1% tiếp tục giãn lớn hoặc khổng lồ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng hồi phục giữa các mức độ tổn thương động mạch vành ban đầu ($p < 0,05$). Khi so sánh giữa 2 nhóm đáp ứng

và không đáp ứng IVIG, chúng tôi nhận thấy khả năng hồi phục động mạch vành ở các mức độ tổn thương khác nhau tại tháng thứ 6 của nhóm bệnh nhân không đáp ứng IVIG kém hơn so với nhóm đáp ứng ($p < 0,05$). Theo đó, mức độ giãn nhẹ trong giai đoạn cấp ở nhóm đáp ứng IVIG có tới 92,6% bệnh nhân hồi phục, trong khi đó ở nhóm không đáp ứng IVIG chỉ có 33,3%. Không có bệnh nhân nào giãn lớn hoặc không lõ ở cả hai nhóm hồi phục hoàn toàn sau 6 tháng. Theo các nghiên cứu trước đó, phần lớn tổn thương động mạch vành do Kawasaki là giãn nhẹ và vừa, 50% - 67% trong số đó hồi phục trở về bình thường trong 1 - 2 năm của bệnh bởi quá trình tăng sinh tại chỗ của động mạch vành. Kích thước động mạch vành trong giai đoạn cấp là một trong những yếu tố quan trọng nhất liên quan đến quá trình hồi phục tổn thương.¹³ Tổn thương động mạch vành giãn lớn hoặc không lõ hồi phục rất kém, liên quan đến những hậu quả nặng nề sau này bao gồm tiến triển thành hẹp và tắc nghẽn động mạch vành, dẫn tới bệnh lý thiếu máu cơ tim.¹³ Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bệnh nhân có tổn thương động mạch vành mức độ giãn không lõ tại tuần thứ 6 - 8 có thể cần tiến hành siêu âm tim định kì suốt đời.⁷ Theo nghiên cứu của Chbeir và cộng sự, siêu âm tim tại tuần thứ 6 cho thấy không có bệnh nhân giãn lớn hoặc không lõ của nhóm không đáp ứng IVIG hồi phục tổn thương (0%), còn ở nhóm đáp ứng IVIG cả giai đoạn cấp và sau 6 tuần đều không có bệnh nhân nào tổn thương mức độ giãn lớn hoặc không lõ. Chbeir cũng đưa ra kết luận tương tự nghiên cứu của chúng tôi là khả năng hồi phục tổn thương động mạch vành của nhóm không đáp ứng IVIG chậm hơn so với nhóm đáp ứng IVIG ở cả 3 mức độ tổn thương.¹¹

Về các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng không đáp ứng với IVIG ở những bệnh nhân

có tổn thương động mạch vành, theo Sano, Tremoulet đều chỉ ra rằng CRP, số lượng BCĐNTT, men gan tăng cao và albumin máu giảm là 1 số yếu tố nguy cơ của không đáp ứng IVIG.^{3, 14} Điều này có thể do đáp ứng viêm của nhóm bệnh nhân không đáp ứng IVIG mạnh hơn so với nhóm đáp ứng IVIG. Phần lớn các yếu tố nguy cơ này đều liên quan đến phản ứng viêm nghiêm trọng không thể ức chế được bằng điều trị IVIG ban đầu. Ở những bệnh nhân không đáp ứng IVIG, sốt là biểu hiện của quá trình viêm tiếp diễn ở mạch máu và phản ánh sự thiếu hụt trong việc ức chế các kích thích miễn dịch. Thêm vào đó, nồng độ albumin thấp cũng liên quan đến không đáp ứng IVIG và phản ánh mức độ viêm cao hơn và khả năng thoát mạch nhiều hơn. Terai và cộng sự đã báo cáo rằng những bệnh nhân Kawasaki không đáp ứng IVIG có nồng độ yếu tố tăng trưởng biểu mô mạch máu cao hơn, điều này dẫn đến tăng khả năng thoát mạch làm giảm albumin máu và tràn dịch màng ngoài tim.¹⁵ Kết quả này tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ không đáp ứng với IVIG lần 1 trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,9%. Phần lớn tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp là giãn nhẹ và vừa. Nhóm không đáp ứng IVIG có tỉ lệ tổn thương động mạch vành cao hơn, mức độ tổn thương nặng hơn, tổn thương nhiều vị trí hơn và khả năng hồi phục tổn thương động mạch vành chậm hơn so với nhóm đáp ứng IVIG. Thêm vào đó CRP trước IVIG $\geq 119,4$ mg/L và số lượng BCĐNTT trước IVIG $\geq 10,4$ G/L là yếu tố nguy cơ độc lập của không đáp ứng với IVIG ở những bệnh nhân Kawasaki có tổn thương động mạch vành.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn bệnh nhi và gia đình trẻ đã tham gia, hợp tác tốt trong

quá trình nghiên cứu. Xin cảm ơn Trung tâm Tim mạch Trẻ em Bệnh viện Nhi Trung Ương đã tạo điều kiện thuận lợi để nhóm nghiên cứu có thể thu thập số liệu và hoàn thành nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006;82(2):59 - 71.
2. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(14):1738 - 1749. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.073
3. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non - responsiveness to standard high - dose gamma - globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2006;166(2):131 - 137. doi:10.1007/s00431 - 006 - 0223 - z
4. Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Infect.* 2016;72:S1 - S5. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.015
5. Xie T, Wang Y, Fu S, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15. doi:10.1186/s12969 - 017 - 0149 - 1
6. Kim BY, Kim D, Kim YH, et al. Non - Responders to Intravenous Immunoglobulin and Coronary Artery Dilatation in Kawasaki Disease: Predictive Parameters in Korean Children. *Korean Circ J.* 2016;46(4):542 - 549. doi:10.4070/kcj.2016.46.4.542
7. 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). doi:10.1161/CIR.0000000000000484
8. Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2005;99(2):445 - 457. doi:10.1152/jappphysiol.01144.2004
9. Ronai C, Hamaoka - Okamoto A, Baker AL, et al. Coronary Artery Aneurysm Measurement and Z Score Variability in Kawasaki Disease. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(2):150 - 157. doi:10.1016/j.echo.2015.08.013
10. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr.* 2018;6. doi:10.3389/fped.2018.00374
11. Chbeir D, Gaschignard J, Bonnefoy R, et al. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions. *Pediatr Rheumatol.* 2018;16(1):48. doi:10.1186/s12969 - 018 - 0264 - 7
12. Azmoon S, Atkinson D, Budoff MJ. Refractory progression of coronary aneurysms, a case of delayed onset Kawasaki disease as depicted by cardiac computed tomography angiography. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(3):321 - 326. doi:10.1111/j.1747 - 0803.2009.00361.x
13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, Treatment, and Long - Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004;114(6):1708 - 1733. doi:10.1542/peds.2004 - 2182
14. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153(1):117 - 121. doi:10.1016/j.jpeds.2007.12.021
15. Terai M, Honda T, Yasukawa K, Higashi K, Hamada H, Kohno Y. Prognostic impact of

vascular leakage in acute Kawasaki disease. *Circulation*. 2003;108(3):325 - 330. doi:10.1161/01.CIR.0000079166.93475.5F

Summary

CHARACTERISTICS OF CORONARY ARTERY LESIONS IN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN-NON-RESPONSIVE KAWASAKI DISEASE

The study was conducted to compare characteristics and progression of coronary artery lesions (CALs) between the intravenous immunoglobulin (IVIG) -responsive and non-responsive patients in 251 patients diagnosed with Kawasaki disease in Vietnam National Children's Hospital. This was a prospective observational study. The research results notes that: among 251 patients included in the study, 35 patients were IVIG-non-responsive (13.9%). The IVIG-non-responsive patients experienced more sites of CALs at higher rates and severity than responsive patients ($p < 0.05$). After 6 months, 52.3% of patients who had CALs in acute phases recovered completely. The recovery rate of the IVIG- responsive group was significantly higher than that of the non-responsive group (61.2% versus 23.8%, $p < 0.05$). The patients' ability to response to IVIG and the severity of CALs in acute phases influenced the ability to recover. This relationship alludes to the poor prognoses of patients with more severe CALs. In the CALs patients, C-reactive protein (CRP) levels before IVIG ≥ 119.4 mg/L and the neutrophil count before IVIG ≥ 10.4 G/L were independent risk factors for the IVIG- non-responsiveness.

Keywords: Kawasaki Disease, intravenous immunoglobulin, coronary artery lesions