

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LƯƠNG THU HƯƠNG

**ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG
ĐỘNG MẠCH VÀNH TRONG BỆNH
KAWASAKI Ở TRẺ EM**

CHUYÊN NGÀNH: NHI KHOA

MÃ SỐ: 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

2. PGS.TS. Hồ Sỹ Hà

HÀ NỘI- 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LƯƠNG THU HƯƠNG

**ĐÁNH GIÁ TỶ THƯƠNG
ĐỘNG MẠCH VÀNH TRONG BỆNH
KAWASAKI Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

Lời cảm ơn

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành Luận án, tôi đã nhận được sự giúp đỡ tận tình của các thầy, cô, anh, chị, các bạn đồng nghiệp cũng như các bệnh nhân, gia đình người bệnh và những người thân trong gia đình.

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm, người thầy đã chỉ dẫn tận tình, gợi mở cho tôi các ý tưởng khoa học, phương pháp nghiên cứu từ khi tôi là học viên nội trú Bệnh viện cho tới ngày hôm nay để hoàn thành Luận án.

Tôi vô cùng ngưỡng mộ, biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Hồ Sỹ Hà, người thầy đã tận tâm hướng dẫn, truyền thụ cho tôi nhiều kiến thức sâu rộng và gợi ý, giúp tôi nghiên cứu, giải quyết các nhiệm vụ của Luận án.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

- GS.TSKH. Lê Nam Trà; GS.TS. Phạm Minh Thông; PGS.TS. Nguyễn Quang Tuấn đã truyền thụ, bổ sung thêm nhiều kiến thức quý báu để hoàn thiện Luận án.

- PGS.TS. Nguyễn Thị Diệu Thúy; PGS.TS. Nguyễn Thị Việt Hà; PGS.TS. Phạm Hữu Hòa; TS. Đặng Thị Hải Vân, cùng tập thể Bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Tim mạch Bệnh viện Nhi TW, Phòng Lưu trữ hồ sơ Bệnh viện Nhi TW và các thầy, cô, anh, chị, các đồng nghiệp Khoa Nhi, Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu, thu thập số liệu và hoàn thành Luận án.

- Ban giám đốc Bệnh viện và tập thể Khoa Nhi Tim mạch Bệnh viện Xanh Pôn Hà Nội, nơi tôi đang công tác đã luôn động viên, khích lệ, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành tới Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý đào tạo Sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập và nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn đến các Bệnh nhân và gia đình người bệnh đã cung cấp, chia sẻ cùng tôi để có được những thông tin quý báu trong Luận án.

Tôi luôn ghi nhớ sự ủng hộ, động viên hiệu quả của chồng và hai con tôi, cùng các anh, chị, người thân trong gia đình đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và nghiên cứu.

Bản Luận án này, tôi xin kính tặng cha mẹ tôi, người có công sinh thành, nuôi dưỡng và dành muôn vàn tình thương yêu giúp tôi vượt qua khó khăn trên con đường nghiên cứu khoa học.

Hà nội, ngày 28 tháng 4 năm 2018

Lương Thu Hương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lương Thu Hương, nghiên cứu sinh khóa 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS.Nguyễn Thanh Liêm và PGS.TS.Hồ Sỹ Hà.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 28 tháng 4 năm 2018

Người viết cam đoan

Lương Thu Hương

DANH MỤC VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Nghĩa tiếng Việt
AHA	American Heart Association	Hiệp hội Tim mạch Mỹ
BN		Bệnh nhân
CAA	Coronary Artery Abnomaly	Bất thường ĐMV
ĐK		Đường kính
ĐMC		Động mạch chủ
ĐMV		Động mạch vành
ĐTĐ		Điện tâm đồ
Ig	Immunoglobulin	Globulin miễn dịch
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	Tiêm tĩnh mạch Globulin miễn dịch
IVUS	Intravascular ultrasound study	Siêu âm nội mạch
JMH	Japanese Ministry of Health	Bộ Y tế Nhật Bản
KD	Kawasaki Disease	Bệnh Kawasaki
LAD	Left Anterior Descending	Động mạch liên thất trước
LCx	Left Circumflex	Động mạch mũ
LMCA	Left Main Coronary Artery	ĐMV trái chính
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
MSCT	Multislice Computer Tomography	Chụp cắt lớp điện toán đa lát cắt
RCA	Right Coronary Artery	ĐMV phải
SA		Siêu âm

MỤC LỤC

TRANG PHỤ BÌA

LỜI CAM ĐOAN

CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ KÝ HIỆU

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ

1

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

3

1.1. Chẩn đoán bệnh Kawasaki

3

1.2. Lịch sử nghiên cứu tổn thương tim mạch trong bệnh Kawasaki

7

1.3. Các giai đoạn tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki

9

1.4. Đánh giá tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki

11

1.4.1. Chẩn đoán tổn thương ĐMV..... 11

1.4.2. Đánh giá mức độ tổn thương ĐMV..... 12

1.4.3. Phân độ tổn thương ĐMV..... 13

1.4.4. Tương quan phân loại mức độ tổn thương ĐMV trên siêu âm tim và mức độ nặng tổn thương tim mạch..... 14

1.5. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương

15

ĐMV trong bệnh Kawasaki

1.5.1. Điện tâm đồ..... 15

1.5.2. Siêu âm tim..... 16

1.5.3. Chụp xạ hình tưới máu cơ tim..... 21

1.5.4. Siêu âm trong lòng mạch (IVUS)..... 21

1.5.5. Chụp cắt lớp vi tính đa dãy ĐMV (MSCT)..... 22

1.5.6. Chụp cộng hưởng từ ĐMV (MRI)..... 25

1.5.7. Chụp ĐMV chọn lọc.....	26
1.6. Diễn biến tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki	28
1.6.1. Vỡ phình động mạch vành.....	29
1.6.2. Thoái triển, phục hồi (Regression).....	29
1.6.3. Giãn thêm hoặc xuất hiện phình mới.....	30
1.6.4. Tắc động mạch vành (Occlusion).....	30
1.6.5. Xơ hóa mạch.....	30
1.6.6. Một số yếu tố liên quan đến phục hồi ĐMV.....	32
1.7. Các phương pháp điều trị di chứng mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki	33
1.7.1. Điều trị nội khoa.....	33
1.7.2. Can thiệp động mạch vành qua da.....	34
1.7.3. Can thiệp ngoại khoa.....	36
1.8. Theo dõi và điều trị di chứng tim mạch ở bệnh nhân Kawasaki	38
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu	41
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	42
2.2.2. Cỡ mẫu.....	42
2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu.....	43
2.2.4. Phân tích số liệu.....	43
2.2.5. Phương tiện nghiên cứu và các biến số nghiên cứu.....	44
2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	49
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu	53
2.3.1. Lợi ích cho bệnh nhân.....	53

2.3.2. Thày thuốc.....	54
2.3.3. Sự đồng thuận của bệnh nhân.....	54
2.3.4. Phạm vi áp dụng.....	54
2.3.5. Sự chấp nhận/ không chấp nhận của bệnh nhân và gia đình người bệnh.....	55
2.4. <i>Lược đồ tiến hành nghiên cứu</i>	56
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. <i>Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu</i>	57
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	57
3.1.2. Tổn thương ĐMV khi bắt đầu đưa vào nghiên cứu.....	58
3.1.3. Đặc điểm tổn thương ĐMV trên SA tim khi chụp MSCT	62
3.1.4. Thông tin chung về bệnh nhân trước chụp MSCT.....	62
3.2. <i>Diễn biến tổn thương ĐMV và các yếu tố liên quan đến hồi phục ĐMV ở trẻ em mắc bệnh Kawasaki</i>	64
3.2.1. Lâm sàng, điện tâm đồ	64
3.2.2. Diễn biến tổn thương ĐMV qua chẩn đoán hình ảnh.....	64
3.2.2.1. Phục hồi và các yếu tố liên quan đến phục hồi ĐMV.....	65
3.2.2.2. Giãn thêm, xuất hiện phình mới.....	71
3.2.2.3. Hẹp động mạch vành.....	71
3.3. <i>Giá trị của phương pháp chẩn đoán hình ảnh (Siêu âm tim, chụp cắt lớp vi tính đa dãy ĐMV- MSCT 256) trong việc đánh giá, theo dõi tổn thương động mạch vành trong bệnh Kawasaki</i>	73
3.3.1. Vai trò của siêu âm tim.....	73
3.3.1.1. Siêu âm tim trong đánh giá tổn thương ĐMV....	73
3.3.1.2. Siêu âm tim trong theo dõi tiến triển tổn thương phình động mạch vành.....	80

3.3.2. Vai trò của chụp cắt lớp vi tính (MSCT-256).....	80
3.3.2.1. Theo dõi tiến triển tổn thương động mạch vành trên chụp MSCT-256.....	80
3.3.2.2. Đánh giá phân loại tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki bằng chụp MSCT-256.....	83
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	87
<i>4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu</i>	87
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	87
4.1.2. Tổn thương ĐMV khi bắt đầu đưa vào nghiên cứu.....	89
4.1.3. Đặc điểm tổn thương ĐMV trên SA tim khi chụp MSCT.	92
<i>4.2. Diễn biến tổn thương ĐMV và các yếu tố liên quan đến hồi phục động mạch vành ở trẻ em mắc bệnh Kawasaki</i>	93
4.2.1. Lâm sàng, điện tâm đồ.....	93
4.2.2. Diễn biến tổn thương ĐMV qua chẩn đoán hình ảnh.....	94
4.2.2.1.Thoái triển, phục hồi (regression) và các yếu tố liên quan	94
4.2.2.2. Giãn thêm, xuất hiện phình mới.....	101
4.2.2.3. Hẹp động mạch vành.....	103
<i>4.3. Giá trị của phương pháp chẩn đoán hình ảnh (siêu âm tim, chụp cắt lớp vi tính đa dãy ĐMV- MSCT 256) trong việc đánh giá, theo dõi tổn thương động mạch vành trong bệnh Kawasaki</i>	107
4.3.1. Vai trò của siêu âm tim.....	107
4.3.1.1. Siêu âm tim trong đánh giá tổn thương ĐMV...	107
4.3.1.2. Siêu âm tim trong theo dõi tiến triển tổn thương phình động mạch vành.....	118
4.3.2. Vai trò của chụp cắt lớp vi tính (MSCT-256).....	118
4.3.2.1. Theo dõi tiến triển tổn thương ĐMV trên chụp	

MSCT-256.....	119
4.3.2.2. Đánh giá phân loại tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki bằng chụp MSCT-256.....	123
KẾT LUẬN	125
KIẾN NGHỊ	127
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Dấu hiệu chính được dùng làm tiêu chuẩn chẩn đoán KD.....	3
Bảng 1.2. Các dấu hiệu thường gặp khác của bệnh.....	5
Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	57
Bảng 3.2. Phân loại theo số lượng, mức độ tổn thương ĐMV trên từng BN..	58
Bảng 3.3. Phân loại theo mức độ, vị trí tổn thương ĐMV trên SA tim.....	59
Bảng 3.4. Phân loại theo hình thái, vị trí tổn thương ĐMV trên SA tim.....	59
Bảng 3.5. Một số yếu tố lâm sàng liên quan đến mức độ tổn thương ĐMV...	60
Bảng 3.6. Mô hình đa biến một số yếu tố lâm sàng liên quan đến mức độ tổn thương ĐMV.....	61
Bảng 3.7. Tổn thương ĐMV trên SA tim tại thời điểm chụp MSCT lần đầu.	62
Bảng 3.8. Những thông tin chung về bệnh nhân trước chụp MSCT.....	63
Bảng 3.9. Tiến triển tổn thương ĐMV theo vị trí tổn thương trên	65
Bảng 3.10. Tiến triển tổn thương ĐMV theo mức độ tổn thương	66
Bảng 3.11. Tỷ lệ hồi phục ĐMV tại từng thời điểm thời gian theo dõi.	66
Bảng 3.12. Tiến triển tổn thương ĐMV theo vị trí và mức độ tổn thương....	67
Bảng 3.13. Tiến triển tổn thương ĐMV theo mức độ và vị trí tổn thương....	68
Bảng 3.14. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến phục hồi ĐMV.....	69
Bảng 3.15. Phân tích hồi quy logistic các yếu tố liên quan đến hồi phục ĐMV	70

Bảng 3.16. Một số tổn thương phình ĐMV mới xuất hiện theo thời gian.....	71
Bảng 3.17. Số lượng, mức độ, vị trí hẹp ĐMV được đánh giá trên MSCT...	72
Bảng 3.18. Liên quan thời gian mắc bệnh và di chứng tổn thương ĐMV.....	72
Bảng 3.19. Sự đồng thuận phân loại tổn thương ĐMV theo Hiệp hội tim mạch Mỹ (AHA) và Bộ Y tế Nhật Bản (JMH).....	73
Bảng 3.20. Một số kết quả đồng thuận trong phân loại đánh giá tổn thương của cả 4 ĐMV theo chỉ số Zscore và Bộ Y tế Nhật Bản.....	74
Bảng 3.21. Giá trị chẩn đoán phình của siêu âm tim so với MSCT.....	78
Bảng 3.22. Giá trị chẩn đoán phình của siêu âm tim so với MSCT trong trường hợp tuổi bệnh ≤ 12 tháng.....	78
Bảng 3.23. Giá trị chẩn đoán phình của siêu âm tim so với MSCT trong trường hợp tuổi bệnh > 12 tháng	78
Bảng 3.24. Đối chiếu SA tim và MSCT trong chẩn đoán phình ĐMV	79
Bảng 3.25. Giá trị của SA tim so với MSCT trong việc phát hiện tổn thương phình ở từng ĐMV.....	79
Bảng 3.26. Tiến triển tổn thương phình ĐMV theo dõi trên SA tim.....	80
Bảng 3.27. Đặc điểm tổn thương ĐMV tồn dư ở lần chụp thứ nhất.....	81
Bảng 3.28. Thay đổi số lượng, kích thước tổn thương phình trên MSCT.....	81
Bảng 3.29. Diễn biến tổn thương ĐMV ở bệnh nhân có di chứng tồn dư qua hai lần chụp MSCT.....	82

Bảng 3.30. Kết quả theo dõi, đánh giá tổn thương ĐMV trên chụp MSCT....	83
Bảng 3.31. Các vị trí tổn thương ĐMV tồn dư trên chụp MSCT-256 dãy trên từng bệnh nhân.....	84
Bảng 4.1. Tần suất xuất hiện các yếu tố được cho có liên quan đến tổn thương ĐMV tồn dư đến giai đoạn bán cấp (1-2 tháng).....	88
Bảng 4.2. Vị trí hẹp động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki.....	105

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

Hình 1. 1. Một số hình ảnh biểu hiện lâm sàng bệnh Kawasaki.....	4
Hình 1.2. Các giai đoạn tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki.....	10
Hình 1.3. Tương quan mức độ tổn thương ĐMV trên SA (trái) với mức độ tổn thương tim mạch (phải).....	15
Hình 1.4. Một số mặt cắt đánh giá tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki.....	19
Hình 1.5. Các hình thái tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki.....	20
Hình 1.6. Huyết khối tại chỗ phình ĐMV được phát hiện trên SA tim.....	20
Hình 1.7. Siêu âm nội mạch ĐMV.....	22
Hình 1.8. Hình ảnh chụp ĐMV trên MSCT.....	23
Hình 1.9. Các hình thái hẹp đoạn ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki.....	27
Hình 2. 1. Phân đoạn ĐMV theo Hiệp hội Tim mạch Mỹ sửa đổi	47
Hình 2.2. Phiên giải chất lượng hình ảnh ĐMV trên chụp MSCT.....	47
Hình 4. So sánh đối chiếu MSCT và SA tim	118
Sơ đồ 1: Diễn biến tổn thương tim mạch ở bệnh nhân Kawasaki.....	31
Sơ đồ 2: Các bước tiến hành nghiên cứu.....	56
Sơ đồ 3: Diễn biến tổn thương ĐMV theo phân loại tổn thương ban đầu trên SA tim bằng chụp MSCT-256 dãy ĐMV (theo số lượng, vị trí ĐMV tổn thương.....	86
Biểu đồ 3. 1. Phân bố chỉ số Z-score ĐMV trái theo mức độ tổn thương.....	75
Biểu đồ 3. 2. Phân bố chỉ số Z-score của ĐM liên thất trước theo mức độ tổn thương.....	76
Biểu đồ 3. 3. Phân bố chỉ số Z-score ĐMV phải theo mức độ tổn thương....	77
Biểu đồ 3. 4. Phân loại mức độ tổn thương ĐMV dựa theo MSCT 256 dãy.....	85

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Kawasaki (KD) ngày càng gặp nhiều ở trẻ nhỏ chủ yếu dưới 5 tuổi trên khắp thế giới và dần trở thành nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tim mạch phải ở trẻ em [1]. Các biểu hiện của bệnh là kết quả đáp ứng viêm lệch lạc của cơ thể vật chủ với nhiều tác nhân gây bệnh mà cho tới ngày nay vẫn chưa có chứng minh nào thỏa đáng [2, 3]. Bệnh thường kèm theo viêm mạch hệ thống đặc biệt là động mạch vành (ĐMV) gây nên các phình mạch vành gặp ở 15-25% các trường hợp bệnh nhân (BN) nếu không được điều trị và khoảng 2-3% các trường hợp không được điều trị bị chết vì biến chứng viêm mạch vành [4]. Từ khi Gammaglobulin (Ig) được đưa vào điều trị, tỷ lệ biến chứng mạch vành giảm đi rõ rệt. Tuy nhiên, thậm chí Gammaglobulin được điều trị sớm trong 10 ngày đầu của bệnh thì biến chứng mạch vành vẫn gặp ở 5% các trường hợp. Cho dù điều trị Gammaglobulin sớm, BN có đáp ứng tốt sau truyền, nhưng phình mạch vành không lồ vẫn xuất hiện [5-7]. Những ĐMV bị tổn thương trong giai đoạn cấp, đặc biệt là các ĐMV bị giãn với kích thước lớn thường diễn tiến đến hẹp tắc, hoặc vỡ phình trong những năm tiếp theo. Những ĐMV tương chừng không có tổn thương trong giai đoạn cấp hoặc có tổn thương nhưng đã hồi phục gần như hoàn toàn trên siêu âm cũng được báo cáo tiến triển thành hẹp, vôi hóa gây nhồi máu cơ tim. Do vậy, việc theo dõi lâu dài các ĐMV hồi phục hay đang dần hình thành di chứng hẹp tắc, vôi hóa, suy vành mãn tính và biến chứng nhồi máu cơ tim trên những BN Kawasaki là cần thiết. Từ những ca bệnh đầu tiên được Bác sỹ T.Kawasaki công bố năm 1967 đến nay, đã có nhiều nghiên cứu về tần suất mắc bệnh, yếu tố nguy cơ, mức độ hiểm nghèo của thương tổn mạch vành, liệu pháp điều trị nhằm hạn chế biến chứng của bệnh đã được tiến hành. Dù vậy, vấn đề theo dõi kết quả điều trị lâu dài và đánh giá tiến triển về sau của

sự thoái triển hay hình thành di chứng hẹp, vôi hóa ĐMV vẫn luôn thu hút sự quan tâm của nhiều tác giả, vì căn bệnh này hiện đang được cho là nguyên nhân quan trọng gây nên bệnh lý hẹp tắc và suy vành mãn tính ở người trưởng thành [8-12].

Tại Việt Nam, kể từ khi ca bệnh đầu tiên được báo cáo tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 1995, một số nghiên cứu về bệnh từng bước được sáng tỏ. Tuy nhiên, các nghiên cứu hầu hết tập trung vào nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, yếu tố nguy cơ tổn thương ĐMV cũng như đánh giá, theo dõi ngắn hạn diễn tiến tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp [13-17], chưa có nghiên cứu một cách hệ thống và đầy đủ đánh giá lâu dài diễn biến của thương tổn ĐMV trong Kawasaki. Các nghiên cứu theo dõi lâu dài về tổn thương ĐMV ở BN Kawasaki còn hạn chế, phần vì số lượng BN theo dõi chưa nhiều, phương tiện hỗ trợ theo dõi bệnh còn hạn chế. Việc lựa chọn các phương pháp chẩn đoán hình ảnh phù hợp trong theo dõi, đánh giá tổn thương ĐMV ở từng giai đoạn bệnh lý của bệnh cũng là một khó khăn đối với nhà Nhi khoa. Do vậy, nghiên cứu đánh giá tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki cần được tiến hành và theo dõi lâu dài hơn nữa.

Đề tài nghiên cứu: ***“Đánh giá tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki ở trẻ em”*** được tiến hành với các mục tiêu sau.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

- 1. Đánh giá diễn biến tổn thương ĐMV và các yếu tố liên quan đến hồi phục ĐMV ở trẻ em mắc bệnh Kawasaki.***
- 2. Nhận xét giá trị của phương pháp chẩn đoán hình ảnh (SA tim, chụp cắt lớp vi tính đa dãy ĐMV - MSCT 256) trong việc đánh giá, theo dõi tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki.***

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. CHẨN ĐOÁN BỆNH KAWASAKI

Chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa vào việc kết hợp các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm. Các dấu hiệu lâm sàng (hình 1.1) được phân ra làm hai nhóm chính [1]: Các dấu hiệu chính (Bảng 1.1) và các dấu hiệu khác thường gặp của bệnh (Bảng 1.2). Hiện nay, chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán Kawasaki của Ủy ban nghiên cứu Kawasaki Nhật Bản [1] và Hiệp hội Tim mạch Mỹ [18]. Chẩn đoán bệnh:

- Kawasaki điển hình: Khi có trên 5/6 dấu hiệu chính được mô tả (Bảng 1.1).
- Kawasaki không điển hình (atypical Kawasaki) nếu có 4/6 dấu hiệu chính nhưng kèm theo dẫn mạch vành trên SA tim 2D hoặc chụp mạch, đã loại trừ bệnh khác.
- Kawasaki không đầy đủ (incomplete Kawasaki) có 4/6 tiêu chuẩn chính nhưng không có phình giãn ĐMV hoặc chỉ có 3/6 tiêu chuẩn chính nhưng kèm theo dẫn ĐMV sau khi đã loại trừ bệnh lý khác.

Bảng 1. 1 Dấu hiệu chính được dùng làm tiêu chuẩn chẩn đoán KD
Tiêu chuẩn *Mô tả*

1.Sốt	Thời gian sốt trên 5 ngày
2.Viêm kết mạc mắt	Viêm kết mạc mắt không rử ở cả hai bên
3.Viêm hạch lympho	Hạch ở góc hàm, thường > 1.5cm
4. Ban đỏ	Ban đỏ đa dạng, không có nước hoặc vảy cứng
5.Biến đổi môi và khoang miệng	Môi khô đỏ nứt nẻ, lưỡi đỏ dâu tây hoặc đỏ hồng toàn bộ khoang miệng
6. Biến đổi đầu chi	Giai đoạn đầu: Phù nề, đỏ cứng mu tay, chân. Giai đoạn muộn: Bong da đầu chi



Hình 1. 1 Một số hình ảnh biểu hiện lâm sàng bệnh Kawasaki [19, 20]

1. Bộ mặt Kawasaki: Viêm kết mạc, môi nứt nẻ, hồng ban
2. Quầng đỏ, cứng viêm quanh nơi chích BGC.
3. Hồng ban trên da, viêm hạch góc hàm bên phải.
4. Lưỡi gai dâu tây. 5. Phù nề đỏ tía đầu chi. 6. Viêm khoang miệng.
7. Phình động mạch nách. 8. Bong da tay. 9. Viêm loét bẹn bìu.

Bảng 1. 2. Các dấu hiệu thường gặp khác của bệnh

<i>Dấu hiệu</i>	<i>Mô tả</i>
1. Tim mạch	Nghe tim có tiếng thổi, nhịp ngựa phi. Điện tâm đồ có biến đổi đoạn PR/QT, bất thường sóng Q, điện thế thấp QRS, thay đổi ST-sóng T, rối loạn nhịp tim...XQ có tim to. SA tim 2D có tràn dịch màng ngoài tim, phình ĐMV, phình động mạch hệ thống (chậu, não...), đau ngực, nhồi máu cơ tim...
2. Tiêu hóa	Tiêu chảy, nôn, đau bụng, ứ nước túi mật, liệt ruột, vàng da nhẹ, tăng men gan...
3. Huyết học	Tăng bạch cầu, chủ yếu bạch cầu trung tính, tăng tiểu cầu, tăng tốc độ máu lắng, tăng CRP, giảm albumin, thiếu máu.
4. Nước tiểu	Protein niệu, tăng bạch cầu niệu.
5. Da	Đỏ, rỉ nước nơi tiêm chủng BCG, mụn mủ nhỏ, rãnh ngang qua móng tay (furrows of the finger nails).
6. Hô hấp	Ho, viêm mũi họng, bất thường trên XQ.
7. Khớp	Đau khớp, sưng khớp.
8. Thần kinh	Bạch cầu trong dịch não tủy, co giật, liệt mặt, rối loạn ý thức, liệt thần kinh ngoại vi...

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh của Hiệp hội Tim mạch Mỹ cũng tương tự như tiêu chuẩn chẩn đoán của Ủy ban nghiên cứu bệnh Kawasaki Nhật Bản ngoại trừ tiêu chuẩn sốt là bắt buộc [18]. Tuy nhiên, có BN đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhưng có BN không đầy đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán vẫn và đã có nguy cơ tổn thương ĐMV. Những trường hợp như thế được gọi dưới tên bệnh Kawasaki không điển hình (atypical Kawasaki), hoặc thể không đầy đủ

(Incomplete Kawasaki). Những trường hợp này cần dựa thêm vào các dấu ấn sinh học viêm hệ thống như CRP, tốc độ máu lắng, tăng bạch cầu trong máu...SA tìm sớm cho phép tìm ra bằng chứng viêm mạch vành để xác định chẩn đoán ở nhóm BN này. Tuy nhiên, SA tìm bình thường cũng không cho phép loại trừ chẩn đoán. Điều khó khăn nữa là tiêu chuẩn sốt theo kinh điển đòi hỏi thời gian sốt trên 5 ngày cũng làm chậm trễ chẩn đoán và điều trị. Do vậy các nhà lâm sàng đề nghị xem xét chẩn đoán bệnh nếu:

- (1) Có đủ 5/6 tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh dù thời gian sốt ít hơn 5 ngày.
- (2) Bất thường DMV hoặc giãn động mạch trên SA tim.
- (3) Có bằng chứng tăng các dấu ấn sinh học bằng chứng viêm mà không giải thích được với bệnh cảnh lâm sàng còn nghi ngờ nhiều đến Kawasaki [18, 21]. Trong những trường hợp này cần mời ý kiến chuyên gia để quyết định chẩn đoán và điều trị.

Dấu hiệu bút rút khó chịu dường như rất hay gặp ở các bệnh nhân Kawasaki, tuy nhiên nó lại không được đưa vào tiêu chuẩn chính để chẩn đoán [21, 22]. Cơ chế chính xác của triệu chứng này vẫn chưa giải đáp được nhưng có lẽ phần nhiều liên quan đến tình trạng viêm màng não vô khuẩn. Một dấu hiệu khác khá đặc trưng của bệnh là dấu hiệu viêm nề cứng, thậm chí rỉ nước nơi chủng ngừa BCG từ trước [21, 23]. Tại thời điểm chẩn đoán, nhiều trường hợp bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán (Incomplete Kawasaki) nhưng theo thời gian các tiêu chuẩn lại xuất hiện đầy đủ. Do vậy việc chẩn đoán bệnh nên được đặt ra ở tất cả các trường hợp sốt phát ban mà có bằng chứng viêm hệ thống đặc biệt các triệu chứng tồn tại trên 4-5 ngày (hình 1.1).

1.2. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU TỔN THƯƠNG TIM MẠCH TRONG BỆNH KAWASAKI

Kawasaki được biết đến từ lâu như một hội chứng mắt- da-niêm mạc (*mucocutaneous ocular syndrome- MCOS*) kèm viêm hạch Lympho. Lúc đầu người ta cho rằng đây là bệnh lành tính, tự giới hạn và không có biến chứng, được coi như một biến thể của hội chứng Steven-Johnson. Mãi đến khi có ca bệnh mà trước đó được chẩn đoán mắc hội chứng này bị chết đột tử vì huyết khối ĐMV, biến chứng tim mạch mới được chú ý và nghiên cứu nhiều hơn. Gần nửa thập kỷ trôi qua, dù đã có nhiều nghiên cứu về bệnh được sáng tỏ nhưng tổn thương tim mạch vẫn luôn là đích của hầu hết các nghiên cứu về bệnh Kawasaki. Lược trình tóm tắt các nghiên cứu về tổn thương tim mạch trong bệnh Kawasaki được chính tác giả, người đầu tiên phát hiện ra bệnh và sau này được nhắc lại trong hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh của Hiệp hội Tim mạch Mỹ [24-27] ghi lại như sau:

Năm 1965, Noburo Tanaka và cộng sự tiến hành mổ tử thi ở trẻ bị chết đột tử mà trước đó được Kawasaki chẩn đoán mắc hội chứng mắt-da-niêm mạc. Khám nghiệm tử thi cho thấy huyết khối ĐMV.

Năm 1968, Yamamoto gợi ý, biến đổi tim mạch là một trong các biểu hiện chính của bệnh.

Năm 1970, Ủy ban nghiên cứu về bệnh Kawasaki Nhật Bản khẳng định, biến đổi tim mạch là một biểu hiện của bệnh, là hậu quả của viêm mạch máu.

Năm 1974, Larson và cộng sự xác định có mối liên quan giữa bệnh và viêm ĐMV: Viêm hoại tử mạch máu lan tỏa kèm theo huyết khối ĐMV (*generalized necrotizing vasculitis and thrombosis of coronary arteries*).

Năm 1975, Kato H đã chứng minh có phình giãn ĐMV trên chụp mạch ở một số bệnh nhân Kawasaki dù không có biểu hiện lâm sàng.

Năm 1976, sử dụng SA tim 2D để đánh giá tổn thương ĐMV.

Năm 1983, Nakano H tiến hành phân loại thay đổi ĐMV ở 4 mức độ: độ 0: không có tổn thương ĐMV; độ I: ĐK ĐMV giãn nhẹ $< 4\text{mm}$, sẽ hồi phục tự nhiên; độ III: ĐK ĐMV $> 8\text{mm}$ nhiều khả năng dẫn tới hẹp tắc ĐMV; độ II: trung gian giữa độ I và độ III. Vì vậy, biểu hiện lâm sàng của bệnh Kawasaki được xếp vào nhóm bệnh lý viêm mạch máu.

Năm 1984, Ủy ban nghiên cứu Kawasaki Nhật Bản đã bổ sung tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh khi có phình giãn ĐMV trên SA. Tiêu chuẩn này nhanh chóng được sự đồng thuận của Hiệp hội Tim mạch Mỹ trong những năm sau đó.

Furusho (1984) là người đầu tiên chứng minh được lợi ích của việc truyền gammaglobulin (IVIG) có tác dụng làm giảm biến chứng mạch vành

Năm 1996, hội nghị phân loại các hội chứng viêm mạch máu hệ thống tại South Carolina, Mỹ phân loại viêm mạch máu ở BN Kawasaki vào nhóm bệnh viêm mạch máu cỡ vừa (middle size)

Năm 2004, Hiệp hội Tim mạch Mỹ (AHA) bổ sung tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương ĐMV trên SA tim bằng việc quy đổi ĐK thực ĐMV theo diện tích da (Z-score) và sau này là các nghiên cứu phân loại mức độ tổn thương ĐMV dựa theo chỉ số Z-score

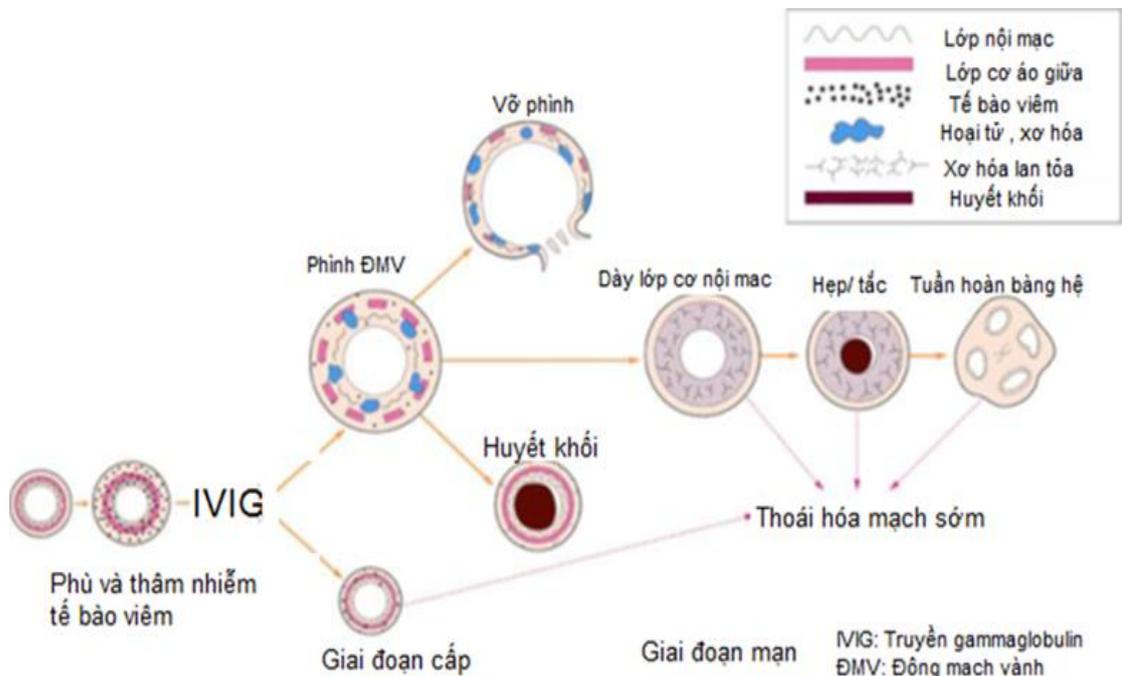
Kể từ đó cho đến nay, thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về bệnh Kawasaki trên nhiều lĩnh vực từ bệnh nguyên, bệnh sinh, di truyền học... chẩn đoán, theo dõi, đánh giá, điều trị... Tuyệt đại đa số các nghiên cứu, ít nhiều đều liên quan đến tổn thương ĐMV và đã có những kết quả đáng khích lệ như

việc tìm ra chuỗi đơn nucleotide đa hình thái SNP (single nucleotide polymorphism), hệ di truyền đa gen ITPK, TGFB2, TGFBR2, SMAD1, ENG, ACVRL1, SMAD3) liên quan chặt chẽ đến việc nhạy cảm của cá thể với tác nhân gây bệnh, nguy cơ tổn thương ĐMV cũng như nguy cơ kháng truyền gammaglobulin đánh dấu một bước tiên quan trọng trong việc nghiên cứu tìm hiểu cơ chế bệnh sinh, bệnh nguyên... giúp cho tiên lượng, điều trị bệnh cũng như đề phòng biến chứng tim mạch được tốt hơn [28].

1.3. CÁC GIAI ĐOẠN TỔN THƯƠNG ĐMV TRONG BỆNH KAWASAKI

Sáu đặc điểm tổn thương mạch máu trong bệnh Kawasaki được Amano và cộng sự [29] xác định như sau: 1. Thoái hoá tế bào nội mạc; 2. Phù và thoái hoá lớp giữa kèm hiện tượng thâm nhiễm thành mạch; 3. Hoại tử xung quanh mạch; 4. Tạo hạt; 5. Sẹo hoá; 6. Phình. Quá trình viêm lan toả toàn bộ thành mạch. Tổn thương lớp áo giữa thành mạch, hoại tử tế bào cơ trơn, phá vỡ cấu trúc bình thường thành mạch làm thành mạch trở nên bị yếu đi và phình mạch máu xuất hiện. Sự tổn thương tế bào nội mạc, xơ chun nội mạc tạo sự lắng đọng tiểu cầu là nguy cơ hình thành huyết khối, hẹp lòng mạch khiến động mạch trở nên bị tắc, hoặc do huyết khối, hoặc do hẹp lòng mạch. Trong giai đoạn sớm (0-11 ngày), lớp áo giữa phù nề, lớp nội mô và dưới nội mô cũng sưng nề nhưng vẫn còn sự gắn kết của lớp đàn hồi, ngoài ra còn có sự thâm nhiễm của các tế bào viêm như bạch cầu trung tính, tế bào Lympho T CD8 và các tương bào tiết IgA... tạo nên hình ảnh viêm toàn bộ mạch máu (panarteritis). Sau đó, quá trình viêm giảm dần. Các tế bào viêm thay đổi từ chủ yếu bạch cầu đa nhân thành đơn nhân. Tổn thương lớp áo giữa gây phù nề, hoại tử tế bào cơ trơn, phá vỡ cấu trúc bình thường và làm giãn phình ĐMV (12-25 ngày, giai đoạn bán cấp). Nguy cơ hình thành huyết khối và

giãn phình động mạch ở giai đoạn này rất cao. Quá trình viêm bắt đầu giảm dần ở giai đoạn thoái lui (28- 31ngày). Giai đoạn này có sự tăng sinh hạt, xơ ở ĐMV và động mạch cỡ nhỏ. Tổn thương viêm cấp tính trong các động mạch nhỏ biến mất. Giai đoạn muộn sau khi hồi phục (>40 ngày) là hình ảnh xơ chun nội mạc, tổn thương động mạch tồn dư như sẹo hóa, tổn thương nội mạc, mất cấu trúc đàn hồi của lớp giữa, hẹp ĐMV. Sự tái cấu trúc lại vị trí ĐMV bị phình được đặc trưng bởi sự dày lên của các tế bào lớp áo giữa của thành mạch máu, quá trình diễn biến trong 1-2 năm sau giai đoạn cấp tạo nên hẹp, tắc ĐMV có thể kèm theo huyết khối, hình thành các tuần hoàn bàng hệ [30]. Những ĐMV bị tổn thương trong giai đoạn cấp là nguyên nhân gây thoái hóa mạch và xơ hóa mạch máu sớm ở người trưởng thành giai đoạn sau này (hình 1.2).



Hình 1.2 Các giai đoạn tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki [31]

Nghiên cứu của Suzuki Atsuko và cộng sự [32] ở các BN Kawasaki cho thấy những chỗ phình ĐMV tuy đã hồi phục về kích thước trên chụp

mạch vẫn có sự dày lên đối xứng hoặc không đối xứng của lớp trung nội mạc trên SA lòng mạch (IVUS). Những đoạn ĐMV này không chỉ có biểu hiện mô học bất thường mà còn giảm đáp ứng với thuốc giãn mạch. Ngoài ra tác giả còn nhận thấy có hiện tượng vôi hóa và giảm khả năng giãn của ĐMV ở vị trí phình đã hồi phục khi thử nghiệm bằng Nitroglycerin. Tổn thương mạch vành được ghi nhận ở 7.9% BN dưới 40 tuổi chụp mạch vành chọn lọc vì có biểu hiện thiếu máu cơ tim cục bộ, trong số này 85% được xác định hoặc trong tiền sử có biểu hiện giống bệnh Kawasaki [33].

1.4. ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG ĐMV TRONG BỆNH KAWASAKI

Viêm ĐMV trong bệnh Kawasaki diễn biến thầm lặng, kéo dài từ giai đoạn cấp cho đến nhiều tháng, nhiều năm sau đó. Do vậy, việc đánh giá tổn thương ĐMV cũng thay đổi theo giai đoạn bệnh. Trong giai đoạn cấp và bán cấp, đánh giá tổn thương ĐMV chủ yếu để xác định tổn thương và mức độ tổn thương ĐMV. Theo thời gian, để tiên lượng bệnh lại phụ thuộc vào sự tồn tại và các hình thái tiến triển của tổn thương này. Khi đó việc chia độ tổn thương ĐMV thể hiện mức độ nặng của bệnh giúp cho tiên lượng bệnh. Hiện nay có hai tiêu chuẩn được sử dụng rộng rãi trên thế giới là tiêu chuẩn của Bộ Y tế Nhật Bản (JMH) và Hiệp hội Tim mạch Mỹ (AHA). Cả hai tiêu chuẩn được xác lập từ rất lâu và thường xuyên cập nhật định kỳ khoảng 5 năm/ lần. Về cơ bản những cập nhật, ít thay đổi so với ban đầu, chỉ bổ sung thêm một số vấn đề cụ thể và chi tiết hơn.

1.4.1. Chẩn đoán tổn thương ĐMV: Có bất thường ĐMV khi có ít nhất 1 biểu hiện sau trên SA tim.

*** Theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế Nhật Bản (JMH-1998) [34]**

- ĐK trong của ĐMV ≥ 3 mm với trẻ nhỏ hơn 5 tuổi và ≥ 4 mm với trẻ trên 5 tuổi.
- Hoặc ĐK trong ĐMV gấp 1,5 lần đoạn kế cận.
- Hoặc lòng mạch vành có bất thường rõ rệt.

JMH-2013 vẫn giữ nguyên tiêu chuẩn này [1]. Các nghiên cứu về tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki hầu hết đều theo tiêu chuẩn này.

*** Theo Hiệp hội Tim mạch Mỹ (AHA-2004) [18]:**

- ĐK trong ĐMV $\geq + 2.5$ SD giá trị bình thường theo diện tích da.
- ĐK trong của 1 đoạn gấp 1.5 lần đoạn kế cận.
- Bất thường rõ rệt lòng ĐMV, tăng sáng quanh mạch và ĐK lòng mạch vành mất thuôn.

AHA-2017 vẫn giữ nguyên tiêu chuẩn này [27]. *Như vậy, về cơ bản hai tiêu chuẩn JMH và AHA giống nhau. Điểm khác nhau cơ bản là JMH đánh giá tổn thương ĐMV dựa vào ĐK thực tế ở ngưỡng phân cách trên/ dưới 5 tuổi, trong khi AHA đã cụ thể hóa chỉ số này theo diện tích da để tránh bỏ sót một số tổn thương.*

1.4.2. Đánh giá mức độ tổn thương ĐMV: Giúp cho tiên lượng di chứng tồn dư và các dư hậu sau này.

*** Theo Hiệp hội Tim mạch Mỹ (AHA-1994) [35]**

- Giãn nhẹ khi ĐK trong của ĐMV < 5 mm.
- Giãn vừa khi ĐK trong ĐMV ≥ 5 mm và < 8 mm.
- Giãn ĐMV khổng lồ khi ĐK trong ĐMV ≥ 8 mm.

AHA-2017 [27] đã cập nhật bổ sung tiêu chuẩn này bằng cách kết hợp đồng thời cả chỉ số Z-score và ĐK thực tế của ĐMV trong phân loại mức độ. Tuy nhiên, cách phân loại bị hạn chế do chưa có công thức tính gián lược cho ĐM mũ.

****Theo Bộ Y tế Nhật Bản (JMH-2005) [26]***

- Giãn nhẹ: ĐK trong ĐMV $\leq 4\text{mm}$.

Trẻ ≥ 5 tuổi: ĐK trong ĐMV $< 1,5$ lần đoạn trước đó.

- Giãn trung bình: $4\text{ mm} < \text{ĐK trong ĐMV} < 8\text{mm}$.

Trẻ ≥ 5 tuổi: ĐK trong ĐMV lớn gấp 1,5-4 lần đoạn trước đó

- Giãn khổng lồ: ĐK trong ĐMV $\geq 8\text{mm}$.

Trẻ ≥ 5 tuổi: ĐK trong ĐMV gấp trên 4 lần đoạn trước đó.

JMH-2013 vẫn giữ nguyên tiêu chuẩn này [1]. Điểm khác biệt cơ bản của hai tiêu chuẩn là, JMH quan tâm cả ĐK thực tế ĐMV chỗ tổn thương và ĐK trước/ sau chỗ tổn thương, trong khi AHA chỉ đánh giá dựa vào ĐK thực tế ĐMV. Theo đó, AHA coi ĐMV giãn nhẹ khi ĐK $< 5\text{mm}$, còn JMH khi ĐK 5mm có thể coi giãn mức độ vừa. Do vậy, AHA thường đánh giá thấp dưới ngưỡng mức độ tổn thương ĐMV so với JMH.

1.4.3. Phân độ tổn thương ĐMV

****Theo Hiệp hội Tim mạch Mỹ (AHA-2004)[18]***

- Độ I: Không có tổn thương ĐMV trên SA.
- Độ II: Tổn thương ĐMV thoáng qua và hết sau 6-8 tuần.
- Độ III: Giãn ĐMV mức độ nhẹ và vừa, ĐK ĐMV $\geq 3\text{mm}$ và $< 6\text{mm}$
- Độ IV: Phình giãn ĐMV khổng lồ, ĐK ĐMV $\geq 6\text{mm}$.

- Độ V: Hẹp tắc ĐMV.

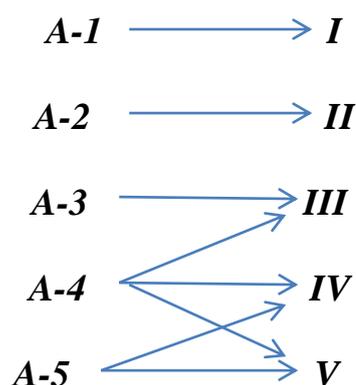
AHA-2017 không bổ sung gì thêm tiêu chuẩn này [27].

*** Theo Bộ Y tế Nhật Bản (JMH-2008) [28]**

- Độ I: Không có giãn ĐMV trong giai đoạn cấp.
- Độ II: Giãn nhẹ ĐMV trong giai đoạn cấp nhưng thoái lui, kích thước thu nhỏ về bình thường sau 2 tháng.
- Độ III: Thoái triển/ phục hồi (regression): ĐMV bị giãn thu nhỏ kích thước nhưng còn giãn hoặc đã thay đổi nặng hơn sau 2 tháng nhưng kích thước trở về bình thường trong năm đầu và không đủ tiêu chuẩn độ V.
- Độ IV: Phình ĐMV còn tồn tại sau một năm hoặc được phát hiện ở năm thứ hai nhưng không đủ tiêu chuẩn độ V.
- Độ V: Hẹp ĐMV
 - Va: Hẹp ĐMV không có dấu hiệu thiếu máu cơ tim khi thăm dò trên xét nghiệm và các thăm khám khác.
 - Vb: Hẹp ĐMV có dấu hiệu thiếu máu cơ tim.

JMH-2013 làm mới tiêu chuẩn này [1] bằng cách đã rút ngắn thời gian tồn thương ĐMV độ II và độ III xuống còn 30 ngày. So với AHA, JMH đồng thời phân định xếp loại tổn thương ĐMV độ III và độ IV nghiêm ngặt dựa vào thời gian (trước/ sau 1 năm). JMH cũng phân thêm hẹp ĐMV độ V dựa vào việc có/không có biểu hiện thiếu máu cơ tim trên xét nghiệm và thăm khám khác.

1.4.4. Tương quan phân loại mức độ tổn thương ĐMV trên SA tim và mức độ nặng tổn thương tim mạch



A-1: Không có giãn ĐMV; A-2: Giãn ĐMV thoáng qua, kích thước ĐMV bình thường sau 30 ngày; A-3: Giãn ĐMV tồn dư mức độ nhẹ sau 30 ngày; A-4: Giãn ĐMV tồn dư mức độ trung bình sau 30 ngày; A-5: Giãn ĐMV không lõ sau 30 ngày.

Hình 1. 3 Tương quan mức độ tổn thương động mạch vành trên siêu âm tim (Trái) với mức độ tổn thương tim mạch (Phải) [1].

1.5. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG ĐMV TRONG BỆNH KAWASAKI

1.5.1. Điện tâm đồ

Điện tâm đồ (ĐTĐ) ít có giá trị trong phát hiện tổn thương ĐMV ở Bệnh nhân Kawasaki trong giai đoạn cấp. Các biểu hiện trên ĐTĐ giai đoạn cấp thường gặp là rối loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền, là hậu quả của viêm tim và hệ thống dẫn truyền. Dù vậy, ĐTĐ lại có giá trị tiên lượng mức độ tổn thương ĐMV. Nghiên cứu của Abdolrazagh Kiani và cộng sự [36] trên ĐTĐ cho thấy giá trị QTcd (QT corrected dispersion-thời gian khoảng QT điều chỉnh theo nhịp tim) ở nhóm có tổn thương ĐMV nặng (giãn ĐMV không lõ, giãn nhiều đoạn, huyết khối ĐMV...) cao hơn rõ rệt so với nhóm không có tổn thương ĐMV hay chỉ giãn ĐMV mức độ nhẹ - vừa. Khi QTcd ≥ 60 ms tiên đoán khả năng tổn thương ĐMV mức độ nặng với độ nhạy 100%, đặc

hiệu 93,4%, giá trị tiên đoán dương tính 50%, giá trị tiên đoán âm tính 100% với độ chính xác 93,8%. Ở giai đoạn muộn, có di chứng hẹp tắc ĐMV, hình ảnh ĐTĐ là hình ảnh bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ và hình ảnh nhồi máu cơ tim cấp. Mức độ rối loạn trên ĐTĐ, tỷ lệ thuận với mức độ hẹp tắc ĐMV thủ phạm. Hình ảnh ĐTĐ thiếu máu cơ tim được thể hiện rõ hơn với các test ĐTĐ gắng sức hay sự thay đổi đoạn ST và sóng T trên Holter ĐTĐ.

1.5.2. Siêu âm tim (SA)

Siêu âm tim qua thành ngực có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện các bất thường ở đoạn gần của thân chung ĐMV trái và ĐMV phải, là phương pháp lý tưởng cho việc chẩn đoán ban đầu và theo dõi lâu dài, phương pháp này không những giúp cho chẩn đoán xác định ban đầu và mà còn giúp theo dõi những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh Kawasaki [37-39]. Siêu âm tim phải được thực hiện càng sớm càng tốt để chẩn đoán và phân tầng nguy cơ bệnh để giúp cho lịch trình theo dõi. Siêu âm tim có thể được dùng để đánh giá hình thái ĐMV theo thời gian để phát hiện phình, giãn đặc trưng ĐMV thường gặp trong bệnh Kawasaki. Ở người lớn cũng có thể được chẩn đoán Kawasaki nếu nhìn thấy phình ĐMV. Sự có mặt hay không có huyết khối trong chỗ phình cũng có thể được phát hiện bằng SA, mặc dù SA đôi khi hạn chế trong đánh giá tổn thương hẹp ĐMV.

Để đánh giá tổn thương ĐMV, các nghiên cứu áp dụng theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Nhật Bản, tỷ lệ tổn thương mạch vành dao động 15-25% các trường hợp nếu không được điều trị. Tuy nhiên, nếu áp dụng theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Nhật Bản có thể bỏ sót một số các trường hợp có tổn thương ĐMV. Do vậy, nhiều tác giả đề nghị nên sử dụng tham chiếu ĐK ĐMV theo diện tích da. Theo đó, có bất thường ĐMV khi ĐK ĐMV $\geq + 2SD$ giá trị bình thường theo diện tích da. Khi áp dụng tiêu chuẩn này, tỷ lệ thương tổn mạch vành ban đầu trên SA 2D lên đến 34% trong

nghiên cứu của Tse SM và cộng sự [40], thậm chí 47% trong nghiên cứu của Kurobobi S [41]. Ngược lại, khi ĐK ĐMV $> 2SD$ được coi là bất thường, đôi khi lại đánh giá quá mức tổn thương ĐMV. Nghiên cứu của De Zorzi và cộng sự [42] chỉ ra, 27% những trẻ bình thường có ít nhất 1 ĐMV có kích thước $>2SD$ nhưng lại được coi là bình thường nếu áp dụng tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Nhật Bản. Do vậy, một số tác giả đề nghị, với thân chung ĐMV trái, chẩn đoán tổn thương khi xác định rõ hình thái phình, còn trong trường hợp giãn đơn thuần, để thống nhất trong việc đánh giá tổn thương, không nên áp dụng tiêu chuẩn của AHA hay JMH đơn độc mà nên áp dụng tỷ lệ ĐK ĐM này với các cấu trúc xung quanh như ĐK động mạch chủ lên, hoặc ĐK xoang vành. Nghiên cứu của Elaheh Malakan Rad và cộng sự [43] cho thấy trong giai đoạn cấp, khi tỷ số thân chung ĐMV trái/ ĐM chủ lên $>0,23$; thân chung ĐMV trái/ xoang vành $>0,44$ và tỷ số thân chung ĐMV trái/ xoang vành/ động mạch chủ $>0,03$ cho độ nhạy 60%, đặc hiệu 80% trong việc phát hiện tổn thương ĐMV trái trong giai đoạn cấp. Tương tự thế, tỷ số này lần lượt $> 0,23$; $> 0,73$ và $>0,73$ sau 4-6 tuần bị bệnh cho phép đánh giá tổn thương ĐMV trái với độ nhạy 100%; đặc hiệu 100%.

Đối chiếu với chụp mạch để tìm độ nhạy, đặc hiệu, giá trị tiên đoán của SA trong việc phát hiện phình giãn ĐMV, Hiraishi S và cộng sự [44] nhận thấy, SA có độ nhạy và đặc hiệu lần lượt là 95% và 99% với giá trị tiên đoán dương tính và âm tính đạt đến 98%. Tác giả cũng đã ghi nhận độ nhạy của SA từ 80%-85%; độ đặc hiệu từ 97%-98%; giá trị tiên đoán dương tính từ 79%-80%; giá trị tiên đoán âm tính đạt đến 97%-99% trong việc phát hiện tổn thương hẹp tắc ĐMV so với chụp mạch vành.

Cũng có báo cáo về sự tiến bộ của SA, người ta có thể đo lưu lượng vành (Coronary Flow Velocity Reserve – CFVR) để chẩn đoán chính xác tổn thương hẹp. Nghiên cứu của Satoshi và cộng sự [45] cho thấy, CFVR tối đa

và trung bình đo trên SA ở ĐMV bị hẹp thấp hơn đáng kể so với ĐMV bình thường và ĐMV bị phình. Đặc biệt, CFVR tối đa và CFVR trung bình <2 tiên đoán hẹp ĐMV đáng kể khi đối chiếu trên chụp mạch với độ nhạy và đặc hiệu lần lượt là 89%; 96% và 89%; 97% theo thứ tự. Tương tự thế, cả CFVR tối đa và trung bình có sự tương quan với khiếm khuyết tưới máu (reversible perfusion defects) trên T1-201 SPECT (đồng thuận 80%; kappa 0.4). Mối tương quan giữa CFVR tối đa và trung bình trên SA Doppler qua thành ngực cũng được đối chứng trên chụp mạch vành chọn lọc với sự đồng thuận lần lượt là 76% và 80%.

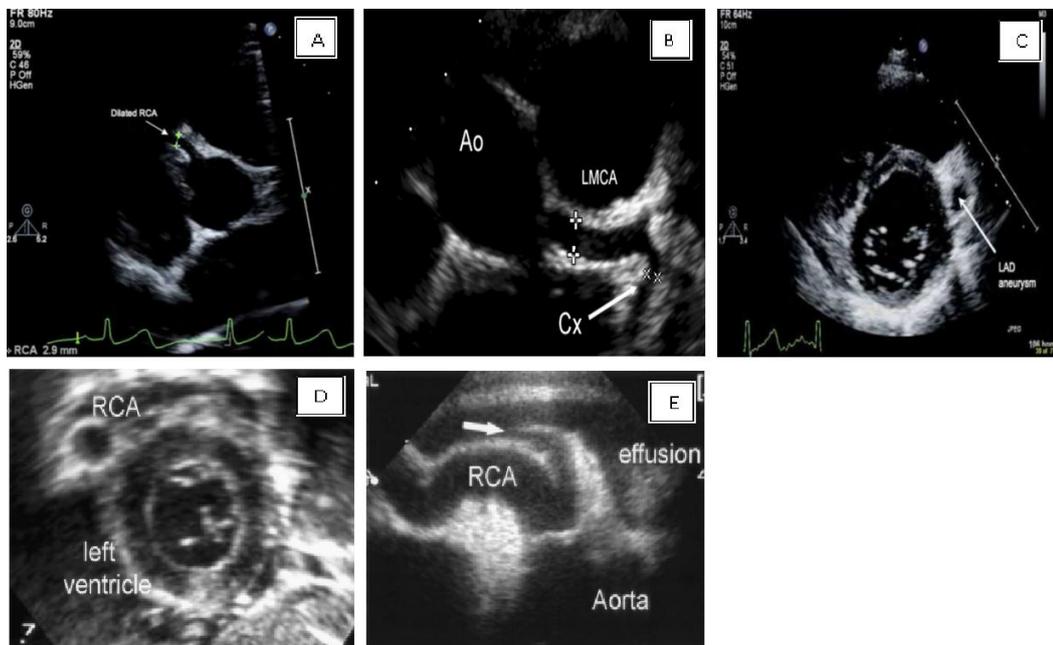
SA còn là phương pháp thăm dò rất hữu ích trong việc đánh giá thay đổi chức năng tâm thất do tổn thương cơ tim và bệnh lý van tim. Chụp mạch vành chỉ được tiến hành sau khi SA có biểu hiện phình giãn ĐMV mức độ vừa trở lên. Các dấu hiệu thường gặp là:

- Giãn thất trái, đặc biệt giảm chức năng thất trái.
- Tràn dịch màng ngoài tim, thường gặp số lượng ít.
- Tổn thương các van tim, hay gặp là hở van hai lá, hở van động mạch chủ.
- Tăng sáng quanh mạch, giãn hay phình ĐMV trong giai đoạn cấp.
- Huyết khối trong lòng ĐMV bị tổn thương.

Các mặt cắt SA 2D để khảo sát hình thái cấu trúc ĐMV [46]: Trục ngắn cạnh ức ngang van ĐMC, trục dọc cạnh ức ngang thất trái, 4 buồng tim từ mỏm, trục dọc dưới sườn ngang thất phải. Trục ngắn cạnh ức trái cho phép đánh giá ĐMV trái chính, động mạch liên thất trước, động mạch mũ cũng như gốc, đoạn gần ĐMV phải. Trục dài cạnh ức trái cũng cho phép đánh giá thân ĐMV trái chính, động mạch liên thất trước và động mạch mũ. Mặt cắt dưới sườn rất hữu ích cho việc đánh giá động mạch mũ và đoạn giữa ĐMV phải. Mặt cắt 4 buồng từ mỏm chỉ ra chiều dài của động mạch mũ và đoạn xa ĐMV phải nằm ở danh nhĩ thất trái và phải lần lượt theo thứ tự. Việc đo ĐK ĐMV

nên được tiến hành đo từ bờ trong bên này thành mạch đến bờ trong bên kia thành mạch và không nên đo ở chỗ chia nhánh ĐMV. Trên SA 2D, người ta đo kích thước các ĐMV như sau (hình 1.4):

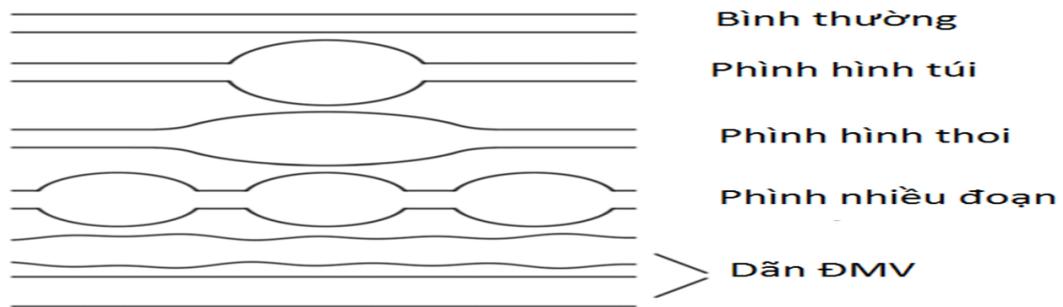
- * LMCA (ĐMV trái chính): Điểm giữa vị trí xuất phát và chỗ chia nhánh của ĐMV trái.
- * LAD (động mạch liên thất trước): Đo ngay sau chỗ chia nhánh.
- * LCx (động mạch mũ): Đo ngay sau chỗ chia nhánh.
- * RCA (ĐMV) đoạn gần: Tại vị trí xuất phát của ĐMV phải.
- * RCA (ĐMV phải) đoạn giữa: Cách lỗ đổ vào của ĐMV phải 10 mm.



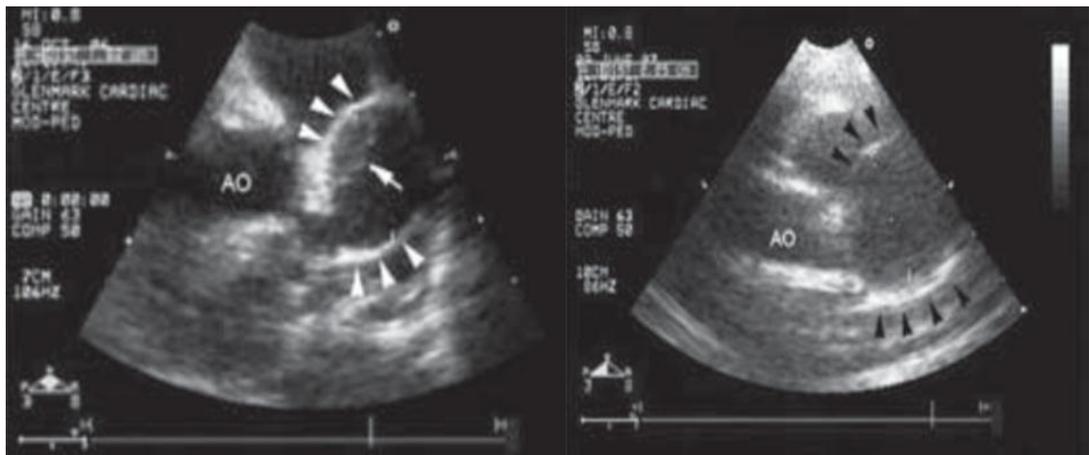
Hình 1. 4 Một số mặt cắt đánh giá tổn thương động mạch vành trong bệnh Kawasaki [47, 48]

(A) Giãn nhẹ ĐMV phải - trực ngắn cạnh ức trái; (B) ĐMV trái chính và ĐM mũ- trực ngắn cạnh ức trái; (C) Phình động mạch liên thất trước- trực ngắn ngang thất trái; (D) Phình ĐMV phải- trực ngắn ngang thất trái, mặt cắt dưới ức; (E) Giãn đoạn gần ĐMV phải, tràn dịch màng ngoài tim, nghi ngờ có bóc tách thành ĐMV- trực ngắn cạnh ức trái không cắt qua lỗ ĐMV phải.

Hình ảnh giãn ĐMV được coi là tiêu chuẩn bổ sung để chẩn đoán bệnh Kawasaki ở các trường hợp không điển hình. Siêu âm tim 2D còn cung cấp thông tin về hình thái ĐMV (hình 1.5), sự tồn tại của huyết khối ĐMV (hình 1.6) giúp cho theo dõi, tiên lượng, điều trị.



Hình 1.5 Các hình thái tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki [47]



Hình 1.6 Huyết khối tại chỗ phình ĐMV được phát hiện trên SA tim. Siêu âm tim 2D ở trẻ trai 2 tuổi Kawasaki [49]. Hình bên trái: trực ngắm ngang mức van ĐMC thấy phình lớn 18mm ở ĐM liên thất trước kèm theo huyết khối- mũi tên. Hình bên phải: Theo dõi trên SA 2D cùng mặt cắt ngang động mạch chủ, kích thước khối phình to ra nhưng không còn huyết khối (mũi tên).

Khi bệnh nhân lớn tuổi, giai đoạn di chứng hẹp tắc ĐMV, vai trò của SA qua thành ngực bị hạn chế ít nhiều, SA tim gắng sức lại phát huy vai trò bằng việc phát hiện hình ảnh bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, hậu quả của hẹp tắc

ĐMV thủ phạm. **SA tim gắng sức** cho phép đánh giá theo thời gian thực từng vùng vận động của tim trong điều kiện tim gắng sức. Siêu âm tim gắng sức bằng việc đánh giá phân vùng vận động cơ tim, tương tự SA giúp định hướng, định danh ĐMV thủ phạm, định lượng khối lượng cơ tim còn sống để chỉ định, lựa chọn phương pháp can thiệp tái thông mạch vành. **Siêu âm tim qua thực quản** có thể hữu ích trong việc quan sát ĐMV ở người lớn có phình mạch vành khi mà SA qua thành ngực khó đánh giá [50]. **Siêu âm cảm âm cơ tim** và việc sử dụng những tiên bộ của kỹ thuật này bằng sử dụng rộng rãi các thuốc cảm âm cơ tim qua đường tĩnh mạch ngày nay cung cấp các thông tin có giá trị như việc kết hợp giữa SA với chụp xạ hình cơ tim.

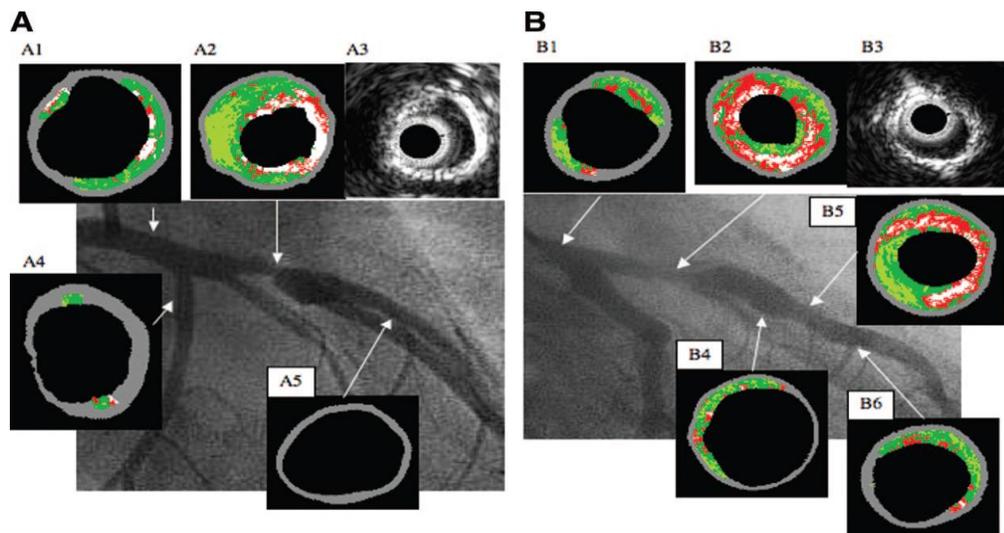
1.5.3. Chụp xạ hình tưới máu cơ tim

Các kỹ thuật chụp xạ hình tưới máu cơ tim sẵn có đang áp dụng cho bệnh nhân Kawasaki bao gồm chụp Planar và chụp SPECT, nhưng kỹ thuật chụp SPECT thường được sử dụng hơn. Các chất đồng vị phóng xạ như Thallium (I-201) thường được sử dụng và Technetium (Tc)- đánh dấu đồng vị phóng xạ cơ tim (Tc-99m sestamibi, Tc-99 m tetrofosmin) là chất đồng vị phóng xạ ít gây nhiễm xạ phù hợp với chụp xạ hình nên thường được sử dụng. Chụp SPECT đánh giá tưới máu cơ tim khi gắng sức là phương pháp rất quan trọng trong đánh giá tổn thương hẹp ĐMV trong bệnh Kawasaki. Cả chụp SPECT gắng sức cơ tim cơ học hay dùng thuốc đều được áp dụng rộng rãi [1].

1.5.4. Siêu âm trong lòng mạch (IVUS)

Siêu âm trong lòng mạch được sử dụng để đánh giá độ dày của lớp nội mô, mức độ vôi hoá thành mạch và sự có mặt của huyết khối. Sự dày lên của lớp nội mô thường ở vị trí hẹp hoặc chỗ ĐMV trước đây bị giãn trong giai đoạn cấp. Các nghiên cứu trên IVUS đã thay đổi quan niệm “ĐMV không có,

không còn tổn thương” trong bệnh Kawasaki khi đánh giá bằng các phương pháp khác. Nghiên cứu của Yoshihide Mitani và cộng sự [51] đánh giá chi tiết thành mạch vành ở BN Kawasaki khi dùng IVUS mã hóa màu, kết quả cho thấy, ngay cả ĐMV được cho không có tổn thương trong giai đoạn cấp cũng có biểu hiện xơ hóa, lắng đọng các mảng xơ mỡ trên thành mạch. Các ĐMV bị giãn đã hồi phục không những có biểu hiện xơ hóa, lắng đọng mảng xơ mỡ thành mạch mà còn có hiện tượng hoại tử và canxi hóa. Các ĐMV còn giãn, mức độ tổn thương nặng hơn và có hiện tượng dày, gây hẹp không đối xứng thành mạch. Các ĐMV bị hẹp, có hình ảnh dày, vôi hóa, hoại tử, xơ hóa và lắng đọng mảng xơ mỡ thành mạch rất nhiều (hình 1.7) (*Chú thích hình ảnh IVUS mã hóa màu: Xanh- xơ hóa; Vàng- mảng xơ mỡ; Trắng- Can xi hóa; Đỏ-Hoại tử*).



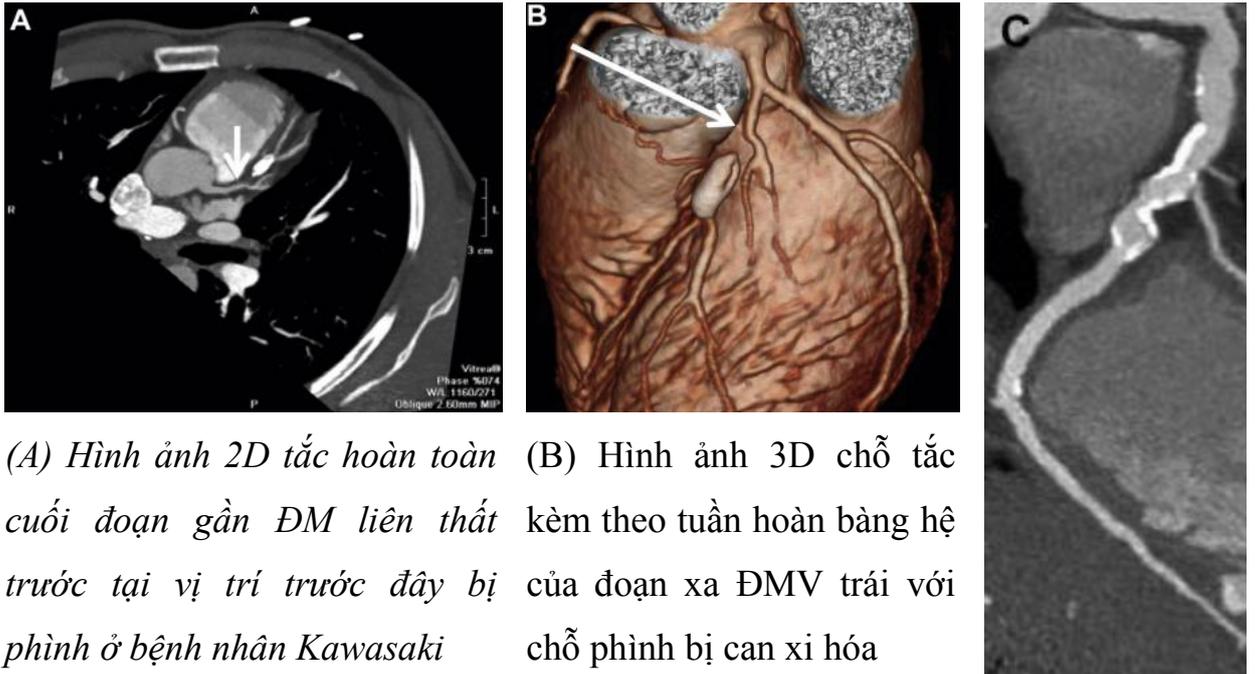
Hình 1. 7. Siêu âm nội mạch động mạch vành [51].

Tại vị trí ĐMV bị hẹp (A2, B1, B6); vị trí ĐMV không có tổn thương trong giai đoạn cấp (A4,A5).

1.5.5. Chụp cắt lớp vi tính đa dãy động mạch vành (MSCT)

MSCT đã tái tạo hình ảnh ĐMV trong không gian 3 chiều gần giống với hình ảnh giải phẫu đại thể ĐMV, cung cấp chính xác các mốc giải phẫu ĐMV của tim. MSCT mạch vành cho phép đánh giá toàn bộ hệ thống mạch

vành cả đoạn gần và đoạn xa về mức độ phình và giãn, mức độ hẹp cũng như hiện tượng vôi hoá và can xi hoá thành mạch, định vị đường đi của ĐMV trái, ĐMV phải và mối liên hệ với cấu trúc xung quanh. Động mạch vành sẽ được quan sát toàn bộ trong không gian 3 chiều, cũng như có thể được quan sát qua thiết diện cắt ngang (hình 1.8).



(A) Hình ảnh 2D tắc hoàn toàn cuối đoạn gần ĐM liên thất trước tại vị trí trước đây bị phình ở bệnh nhân Kawasaki (B) Hình ảnh 3D chỗ tắc kèm theo tuần hoàn bàng hệ của đoạn xa ĐMV trái với chỗ phình bị can xi hóa

(C) Can xi hóa lan tỏa ĐMV phải ở cùng bệnh nhân. Phình ĐMV trái đã hồi phục trong quá trình theo dõi trên SA tim

Hình 1. 8. Hình ảnh chụp động mạch vành trên MSCT [52]

Hạn chế của chụp mạch vành xâm nhập là chỉ đánh giá được hẹp lòng mạch vành, không cung cấp được thông tin về thành ĐMV và liên hệ của nó với các cấu trúc xung quanh. Chụp MSCT có thể đánh giá cả lòng lẫn thành ĐMV, nghĩa là có thể khảo sát được các đặc tính về hình thái và cấu trúc thành ĐMV. Theo Leschka Sebastian [53] kỹ thuật này có độ nhạy là 94% và độ đặc hiệu là 97% trong việc phát hiện hẹp ĐMV. Ưu việt của việc khảo sát thành mạch với các thế hệ MSCT mới có gắn thiết bị quang học (optical coherence tomography) cho phép MSCT có giá trị tương đương như SA nội

mạch và giải phẫu bệnh, tức là có thể nhìn thấy rõ toàn bộ cấu trúc thành mạch, không những cho phép đo đặc chiều dày lớp nội mạc, lớp áo giữa mà còn nhìn thấy sự lắng đọng các tế bào viêm thành mạch vành (nếu có), điều này thực sự hữu ích và cần thiết trong theo dõi tổn thương mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki [54, 55]. Với các thế hệ MSCT cũ, việc áp dụng ở trẻ em còn hạn chế do phải sử dụng thuốc làm chậm nhịp tim. Gần đây, các thế hệ MSCT mới 128 dãy, 256 dãy...với hai nguồn năng lượng (dual source), kỹ thuật này được sử dụng rộng rãi hơn ở trẻ em do không phải dùng thuốc chẹn Beta giao cảm để làm chậm nhịp tim, đặc biệt có thể áp dụng ngay ở các trẻ rất nhỏ mà không cần phải nín thở khi chụp. Do tính an toàn và chính xác của kỹ thuật này, hiện nay nhiều cơ sở đã sử dụng kỹ thuật này như lựa chọn đầu tiên trong các thăm dò không chảy máu đánh giá ĐMV và thường được sử dụng trước khi chụp mạch.

Nghiên cứu của Kanamaru và cộng sự [56] đánh giá tổn thương ĐMV ở BN Kawasaki bằng chụp MSCT 64 dãy cho thấy, chất lượng hình ảnh thu được khá tốt ở 96% các đoạn ĐMV chính với độ nhạy 100% khi phát hiện tổn thương phình. Khi đánh giá tổn thương hẹp, phương pháp cho độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 87.5% và 92.5%. Nghiên cứu so sánh giá trị của MSCT và MRI trong đánh giá tổn thương ĐMV ở trẻ em Kawasaki, Kim JW và cộng sự [57] nhận thấy, khả năng của MSCT đánh giá được nhiều đoạn ĐMV hơn MRI. Độ nhạy, đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, âm tính, độ chính xác của MSCT so với MRI lần lượt là 93,1% so với 77,9% ($p < 0,001$); 99,2% so với 99,7% ($p = 0,65$); 96,8% so với 98,7% ($p = 0,65$); 98,2% so với 94,1% ($p < 0,001$) và 98% so với 94,9% ($p = 0,008$). Nghiên cứu cũng chỉ ra, ở những BN được tiến hành đồng thời cả MSCT và MRI thì khả năng đánh giá ĐMV của MSCT vẫn cao hơn MRI với độ nhạy, đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, âm tính, độ chính xác của MSCT so với MRI lần lượt là 91,8% vs 70,4%

($p < 0,001$), 99,5% vs 99,5% ($p=1$); 98,5% vs 98% ($p=1$); 97,2% vs 91,1% ($p=0,006$); 97,6% vs 92,3% ($p=0,004$).

Ưu thế vượt trội hơn hẳn của MSCT so với MRI trong đánh giá tổn thương ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của J.W.Kim et H.W.Goo [58]. Tác giả nhận thấy, tỷ lệ đoạn ĐMV có thể đánh giá trên MSCT là 84.6% (540/ 638), trong khi MRI chỉ có thể đánh giá được 306/ 429 (71.3%) đoạn ĐMV. MSCT có thể nhìn thấy tất cả các đoạn ĐMV trong khi 91/429 (21.2%) đoạn ĐMV mà MRI không thể thăm dò được. Đặc biệt, 17 BN với 26 lần được chụp cả MSCT và MRI đồng thời cho thấy khả năng đánh giá ĐMV vẫn cao hơn rõ rệt khi chụp MSCT so với MRI với tỷ lệ lần lượt là 89.2% (255/286) và 74.1% (212/286). Trong nhóm bệnh nhân này, MRI vẫn hạn chế hơn hẳn so với MSCT trong việc nhìn thấy ĐMV 49/286 (17.1%) vs 0/286 (0%). Khi so sánh các thế hệ MSCT với nhau, chất lượng hình ảnh hơn hẳn khi dùng MSCT thế hệ mới, với tỷ lệ đoạn ĐMV không đánh giá được, lần lượt là 27.3%; 14.1% và 4.5% khi dùng MSCT 16 dãy; 64 dãy và 128 dãy. Để đánh giá hẹp lòng mạch, MSCT tỏ ra ưu việt hơn MRI. Cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ, MSCT cũng tỏ ra ưu việt hơn bằng việc giảm liều tia xạ đến mức tối thiểu. Theo Hyun Woo Goo[59], chụp MSCT hàng loạt để theo dõi với khoảng thời gian 3 năm/ lần ở các BN Kawasaki là chấp nhận được, tuy rằng điều này chưa được chấp nhận trong các hướng dẫn điều trị.

1.5.6. Chụp cộng hưởng từ động mạch vành (MRI)

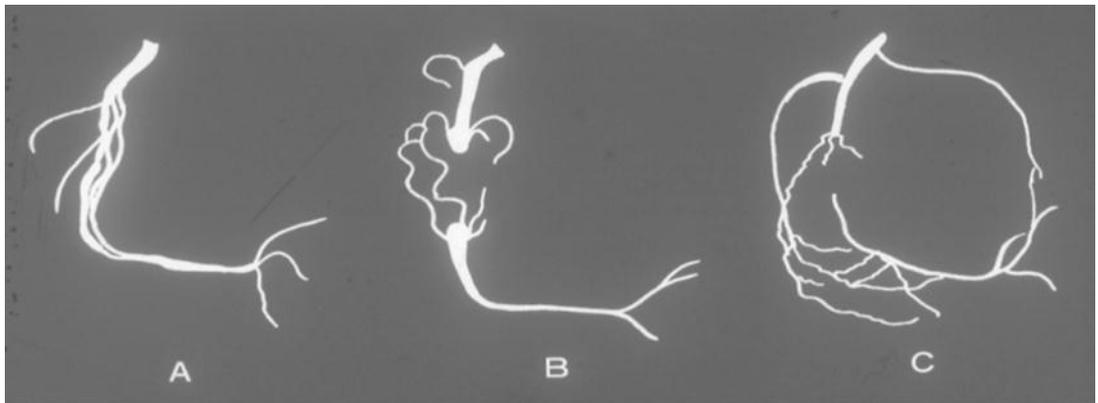
Đánh giá được hình thái kích thước ĐMV đồng thời đánh giá được sự tưới máu cơ tim khi tiêm thuốc cản quang. Chụp cộng hưởng từ có khả năng phát hiện những tổn thương phình giãn ĐMV hoặc hẹp ở đoạn gần các động mạch chính, nhưng lại hạn chế trong việc đánh giá tổn thương ở đoạn xa. Tuy nhiên, tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki chủ yếu ở đoạn gần nên đây

vẫn là phương pháp thăm dò được nhiều trung tâm tim mạch áp dụng [60]. Chụp cộng hưởng từ có thể được sử dụng để đo đặc chức năng cơ tim toàn bộ hoặc từng vùng, các mô tim thiếu máu nuôi dưỡng hay hình ảnh sẹo hóa cơ tim. Đây là phương pháp không xâm lấn nhưng có thể cung cấp gần như đầy đủ tất cả các thông tin với lợi thế sử dụng chất tương phản (contrast) mà không cần sử dụng tia xạ. Chụp *MRI* cho phép đánh giá chức năng thất trái và vận động thành từng vùng, phát hiện thiếu máu cơ tim lúc nghỉ và thiếu máu cơ tim do gắng sức, phân biệt cơ tim còn sống/ngủ đông/hoại tử. Đây là phương pháp chẩn đoán duy nhất cho phép đánh giá nhồi máu cơ tim dưới nội tâm mạc. MRI có thể chẩn đoán thiếu máu cơ tim cục bộ qua nhiều cách khác nhau. MRI có thể phát hiện các bất thường trong vận động và dày thành cơ tim chi tiết và chính xác hơn nếu kết hợp với nghiệm pháp gắng sức, thường là gắng sức bằng thuốc với DOBUTAMIN, ADENOSINE, DIPYRIDAMOL. Các vùng có rối loạn chức năng cơ bóp sẽ biểu hiện rõ hơn dưới tác dụng của của thuốc.

1.5.7. Chụp động mạch vành chọn lọc

Đây là kỹ thuật chính xác nhất trong việc xác định mức độ tổn thương, đặc biệt là tổn thương hẹp tắc, huyết khối và tuần hoàn bàng hệ, do đó có giá trị chẩn đoán cao hơn SA [61]. Mặt khác, để dự đoán quá trình diễn biến tổn thương ĐMV, qui trình theo dõi tổn thương này cũng như các phương thức điều trị thích hợp, việc nhận định hình dạng, kích thước của tổn thương phình ĐMV sau giai đoạn cấp vô cùng quan trọng. Vì thế, Suzuki A [62] đề nghị chụp ĐMV nên được thực hiện ngay sau giai đoạn cấp. Tác giả cũng khuyến cáo, chụp mạch vành cần tiến hành nhiều lần trong suốt quá trình theo dõi các bệnh nhân Kawasaki có tổn thương mạch vành trong giai đoạn cấp dù ở mức độ nào. Tuy nhiên, đây là phương pháp thăm dò chảy máu và tiềm ẩn những nguy cơ nhất định nên trên thực tế, chỉ định chụp mạch vành thường chỉ được

tiến hành ở bệnh nhân Kawasaki khi có bất thường về mạch vành rõ rệt trên SA như giãn phình lớn, nghi ngờ hẹp nặng hoặc có huyết khối hoặc bệnh nhân có dấu hiệu thiếu máu cơ tim, hoặc để điều trị huyết khối ĐMV [63]. Chụp mạch vành cũng nên tiến hành ở những bệnh nhân có phình giãn ĐMV không lồ với mục đích tìm các tổn thương phối hợp khác trên hệ động mạch như động mạch thận, động mạch chậu, động mạch lách...Chụp mạch vành được coi như tiêu chuẩn đáng tin cậy nhất để đánh giá tổn thương phình giãn hồi phục [64]. Trên chụp mạch, chẩn đoán *giãn ĐMV ở các mức độ* (nhẹ, vừa, không lồ) dựa vào việc đo kích thước các ĐMV và phân loại giống như trên SA tim. *Giãn ĐMV*: Nhẹ khi ĐK < 1,5 lần đoạn kế cận; Vừa khi ĐK ≥ 1,5 lần nhưng < 4 lần đoạn kế cận; Không lồ khi ĐK gấp trên 4 lần đoạn kế cận. Chẩn đoán *hẹp ĐMV* khi ĐK tại chỗ hẹp bị thu nhỏ ≥ 25% lòng mạch. Các mức độ hẹp ĐMV được chia ra thành: tắc hoàn toàn (complete occlusion), hẹp đoạn (segmental stenosis), hẹp khu trú (localized stenosis) [1].



Hình 1. 9 Các hình thái hẹp đoạn ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki [65]

+ A: Tổn thương dạng bó sợi chỉ với nhiều mạch máu tân tạo trong lòng huyết khối tắc mạch (Braid-like lesion: Multiple regions of neovascularizations within the thrombotic occlusion).

+ B: Tổn thương dạng cầu nối (Bridging lesion: Development of nutrient arteries distal to an occluded aneurysm).

+ C: Nối thông mạch máu ngoại vi của cùng một mạch vành (pericoronary artery communication: anterograde blood flow with a communication of two points in one coronary artery via an existing vessel).

Như vậy, mỗi phương pháp chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương ĐMV đều có ưu điểm và hạn chế nhất định. Việc áp dụng cần dựa trên mục đích chẩn đoán ở từng giai đoạn bệnh sau khi cân nhắc lợi ích, giá thành cũng như các yếu tố nguy cơ của từng phương pháp.

1.6. DIỄN BIẾN TỔN THƯƠNG ĐMV TRONG BỆNH KAWASAKI

20-25% các bệnh nhân Kawasaki có biến chứng tổn thương ĐMV nếu không được điều trị. Biểu hiện tim mạch cũng như di chứng tim mạch sau giai đoạn cấp ở nam cao hơn nữ, đặc biệt cao ở trẻ nhỏ hơn 12 tháng hoặc sau 9 tuổi [66], không được điều trị gammaglobulin (IVIG) hoặc điều trị muộn, các bệnh nhân Kawasaki ở thể không điển hình, sốt kéo dài hoặc sốt tái phát sau khi truyền IVIG [67, 68].

Tổn thương ĐMV với hình ảnh tăng đậm sóng Echo thành ĐMV trên SA tim được quan sát thấy ở các bệnh nhân Kawasaki trung bình 5.4 ngày sau khi khởi phát bệnh. Tuy nhiên, giãn ĐMV lan tỏa lại gặp trung bình sau 9.5 ngày trong khi quá trình giãn tiến triển dần thành phình lại gặp trung bình 11,4 ngày sau khi khởi phát [28]. Những ĐMV bị giãn hồi phục trong 30 ngày kể từ khi khởi phát được gọi giãn thoáng qua, những tổn thương ĐMV còn tồn tại sau 30 ngày kể từ khi khởi phát được gọi là di chứng.

Diễn tiến tất yếu của tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki bao gồm các hình thái như sau:

1.6.1. Vỡ phình động mạch vành

Vỡ phình ĐMV được cho là hiếm gặp trong Kawasaki và gần như chỉ gặp trong giai đoạn cấp và bán cấp. Thế nhưng 10% các trường hợp tử vong trong giai đoạn cấp được phẫu thuật tử thi đã xác định nguyên nhân tử vong do ép tim vì vỡ phình mạch [69]. Năm 2015, S.Parson et M.Lynch [70] báo cáo hai trường hợp chết đột tử ở BN Kawasaki do vỡ phình mạch vành. Trường hợp thứ nhất là trẻ trai 5 tháng tử vong trong giai đoạn cấp sau khi xuất viện. Trường hợp thứ hai ở bệnh nhân nam 22 tuổi, bị bệnh Kawasaki từ khi 6 tháng tuổi, có phình RCA và LAD trong giai đoạn cấp, tử vong trong khi chơi bóng đá. Khám nghiệm tử thi cho thấy cả hai trường hợp đều có tràn máu màng ngoài tim do vỡ phình mạch vành. Như vậy, vỡ phình ĐMV cũng có thể xảy ra ở bất kỳ giai đoạn nào, đặc biệt với các phình lớn.

1.6.2. Thoái triển, phục hồi (regression)

Hầu hết, các ĐMV bị phình giãn trong giai đoạn cấp đều có xu hướng thu nhỏ kích thước. Khi sự thu nhỏ kích thước khiến cho ĐMV có vẻ bình thường được gọi là thoái triển, phục hồi (regression). Trước đây, tiến triển hồi phục thu nhỏ kích thước, thay đổi hình dạng của đoạn ĐMV bị phình được coi là điều trị khỏi. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy những chỗ phình ĐMV tuy đã hồi phục về kích thước trên chụp mạch vẫn có sự dày lên đối xứng hoặc không đối xứng của lớp trung nội mạc trên SA lòng mạch (IVUS) [51, 71]. Những đoạn ĐMV này không chỉ có biểu hiện mô học bất thường mà còn giảm đáp ứng với thuốc giãn mạch, có hiện tượng vôi hóa và giảm khả năng giãn của ĐMV ở vị trí phình đã hồi phục khi thử nghiệm bằng Nitroglycerin. Một vài trường hợp hội chứng mạch vành cấp ở BN Kawasaki

mà tổn thương mạch vành đã thoái lui hoàn toàn cũng được báo cáo [72, 73]. Như vậy, thuật ngữ **phục hồi** được hiểu chỉ đơn thuần là sự thu nhỏ kích thước tổn thương phình, giãn trở về bình thường (hết phình, giãn) so với ban đầu và chưa có hẹp hay vôi hóa.

1.6.3. Giãn thêm hoặc xuất hiện phình mới

Các ĐMV bị tổn thương trong giai đoạn cấp cũng có thể bị giãn thêm về kích thước hoặc xuất hiện thêm phình mới. Nghiên cứu của Tsuda E và cộng sự trên 562 bệnh nhân Kawasaki có giãn ĐMV trong giai đoạn cấp cho thấy, xuất hiện 17 vị trí giãn mới hoặc giãn hơn ở các vị trí giãn trước đây đã hồi phục. Đa số các phình mới này đều xuất hiện ở các động mạch bị giãn trước đây đã hồi phục, tất cả các phình mới đều kèm theo hẹp ĐMV liền ngay sau đó [74].

1.6.4. Tắc động mạch vành (Occlusion)

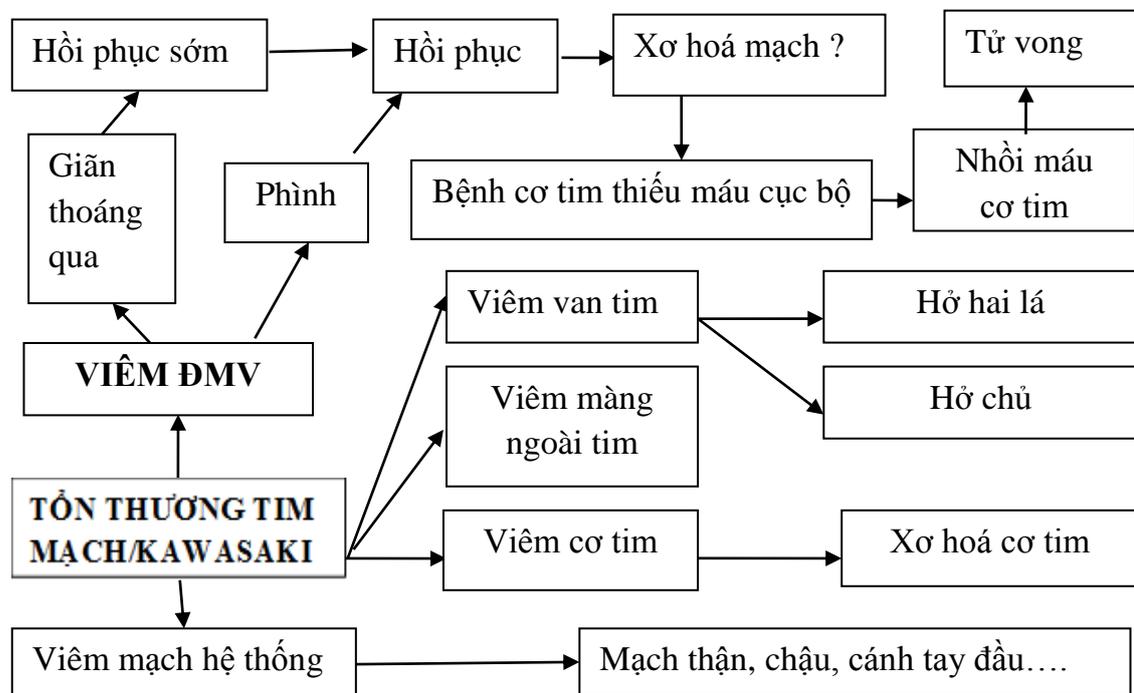
Thường gặp trong diễn biến của những ĐMV bị giãn mức độ vừa và nặng trong giai đoạn cấp. Những ĐMV bị giãn với kích thước lớn rất chậm và khó phục hồi thường dẫn đến hẹp nặng và nhồi máu cơ tim. Có hai cơ chế gây nhồi máu cơ tim ở các bệnh nhân Kawasaki, trong 1-2 năm đầu thường do huyết khối tại chỗ chỗ phình ĐMV gây tắc ĐMV và thường gặp ở các bệnh nhân nhỏ tuổi. Tuy vậy, nhồi máu cơ tim ở các năm sau đó lại thường do hẹp tắc ĐMV, di chứng tồn dư viêm mạch vành giai đoạn cấp gây tăng sinh lớp trung nội mạc kèm hiện tượng vôi hóa, canxi hóa thành mạch.

1.6.5. Xơ hóa mạch

Kawasaki được đặc trưng bởi tình trạng viêm mạch hệ thống, viêm mạch máu có thể không bao giờ hồi phục hoàn toàn về cả cấu trúc và chức năng tế bào nội mạc. Chính sự bất thường này được cho là nguyên nhân chính

gây nên xơ hóa mạch máu sớm ở tuổi trưởng thành [75]. Các bất thường được nhắc đến là sự dày lên lớp trung nội mạc mạch máu, giảm khả năng tổng hợp eNOS (Endothelial nitric oxide synthase), tăng và biến đổi nồng độ lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (low density lipoprotein- LDLH)...chính điều này tạo điều kiện cho việc thâm nhiễm các tế bào viêm, đại thực bào, một số yếu tố tiền đông máu, xúc tiến quá trình xơ vữa mạch máu sớm hơn, giảm sức bền thành mạch và chun giãn thành mạch. Những bệnh nhân không có tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp thì vẫn có khả năng bị xơ hoá nội mạc cơ tim [76], suy giảm khả năng dự trữ vành [32], thoái hoá mạch ngoại vi [77]. Do vậy, cần theo dõi lâu dài hơn nữa các bệnh nhân Kawasaki dù có/không tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp và ở bất cứ mức độ nào.

Theo Kato, diễn biến tổn thương tim mạch ở bệnh nhân Kawasaki như sau:



Sơ đồ 1: Diễn biến tổn thương tim mạch ở bệnh nhân Kawasaki [78]

1.6.6. Một số yếu tố liên quan đến phục hồi động mạch vành

Hồi phục ĐMV bị tổn thương trong giai đoạn cấp hầu hết diễn ra trong khoảng 1-2 năm đầu, trong khi quá trình hình thành hẹp tắc lại thường gặp sau 2 năm khởi phát và diễn biến nặng tăng dần theo thời gian [65].

Hồi phục ĐMV bị phình được đánh giá trên chụp mạch sau 1-2 năm bị bệnh, tỷ lệ hồi phục lên đến 50-70% thường được quan sát thấy ở các ĐMV giãn mức độ nhẹ - vừa. Những ĐMV bị giãn khổng lồ (ĐK > 8 mm), sự hồi phục không bao giờ hoàn toàn [79]. Nghiên cứu của Tsuda E và cộng sự [80] cho thấy, có sự tương quan chặt chẽ giữa ĐK phình mạch trên chụp mạch và chiều dày lớp áo giữa sau 10 năm bị bệnh. Đường kính ĐMV càng lớn thì thời gian xuất hiện canxi hóa thành mạch càng sớm và mức độ canxi hóa càng nặng. Vô hóa thành mạch được coi là giai đoạn cuối của tiến triển tổn thương lớp áo giữa thành mạch ở bệnh Kawasaki. Khi xuất hiện vô hóa thành mạch, chứng tỏ tổn thương thành mạch đã nặng không có khả năng hồi phục. Năm 2008, S.Kaichi và cộng sự [81] tiến hành nghiên cứu liên quan ĐK ĐMV bị tổn thương trong giai đoạn cấp và việc xuất hiện canxi hóa thành mạch sau này ở các BN Kawasaki, kết quả là, khi ĐK ĐMV tại các nhánh $\geq 6\text{mm}$, tỷ lệ xuất hiện canxi hóa thành mạch sau 5 năm, 10 năm, 20 năm tăng dần lần lượt là 12%, 44%, 94%.

Khi ĐMV bị phình dù hình thoi hay hình túi, tại chỗ phình luôn có sự thay đổi huyết động gây ứ trệ tuần hoàn tại chỗ là nguy cơ hình thành huyết khối. Chính huyết khối và sự biến đổi mô học, cấu trúc thành mạch cộng với suy giảm chức năng tế bào nội mạch là nguyên nhân hẹp tắc ĐMV. Bên cạnh đó, sự thay đổi huyết động đột ngột tại hai đầu chỗ phình xúc tiến quá trình hẹp tiến triển nhanh hơn, hoặc do huyết khối hoặc do dày thành mạch, suy

giảm chức năng tế bào nội mạch. Điều này cũng lý giải vị trí hẹp ĐMV thường ở hai đầu của vị trí phình (inlet-outlet). Ngược lại, khi ĐMV chỉ bị giãn đơn thuần, các yếu tố kể trên ít bị ảnh hưởng, đặc biệt là sự thay đổi huyết động, ứ trệ tuần hoàn tại chỗ giãn gần như không đáng kể, không có thay đổi đột ngột huyết động tại chỗ nên cũng ít ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng tế bào nội mạch hơn, do vậy những ĐMV chỉ giãn nhẹ cũng thường dễ hồi phục hơn. Một số nghiên cứu ghi nhận, phình đoạn xa ĐMV có khả năng hồi phục tốt hơn ở các đoạn gần, có lẽ do đoạn xa ít chịu ảnh hưởng của huyết động hơn so với đoạn gần. Vì thế, phình hình túi, hình thoi được cho là yếu tố cảnh báo sự khó khăn trong việc hồi phục các ĐMV.

1.7. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ DI CHỨNG MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN KAWASAKI

1.7.1. Điều trị nội khoa

Việc điều trị duy trì Aspirin 3-5mg/kg/24h nên được tiến hành ở những bệnh nhân vẫn còn phình mạch vành trên SA tim cho đến khi hồi phục hoàn toàn về kích thước. Trong trường hợp ĐMV phình giãn với kích thước lớn > 8mm, cần dùng thêm Warfarin kết hợp với aspirin [82] và đảm bảo chỉ số INR ổn định từ 2-3. Nếu huyết khối xuất hiện, việc điều trị tiêu huyết nên được tiến hành nhưng cần ý kiến của chuyên gia. Thuốc có thể được chỉ định bằng đường tĩnh mạch hoặc trực tiếp bơm vào ĐMV trong khi can thiệp. ***Khi có hẹp tắc ĐMV gây cơn đau thắt ngực, điều trị chống cơn đau thắt ngực bằng các loại thuốc giãn mạch: Nhóm thuốc Nitrate; Thuốc chẹn thụ thể Beta giao cảm; Thuốc chẹn kênh Canxi; Thuốc ức chế men chuyển; Các thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II. Điều trị các yếu tố nguy cơ của bệnh ĐMV để bệnh không tiến triển nặng thêm: điều trị tăng huyết áp, điều trị rối loạn lipide***

máu, điều trị đái tháo đường, bỏ hút thuốc lá, giảm cân nặng đạt cân nặng lý tưởng, thay đổi lối sống...

1.7.2. Can thiệp động mạch vành qua da

Điều này chỉ nên tiến hành khi bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng thiếu máu cơ tim hoặc có bằng chứng của sự tắc nghẽn mạch vành. Chỉ định can thiệp nên tiến hành sau 6 tháng ngoài giai đoạn cấp để tránh biến chứng nhồi máu cơ tim liên quan đến thủ thuật, đặc biệt là nội mạc ĐMV vẫn còn bị viêm.

Can thiệp mạch vành qua da để điều trị hẹp tắc ĐMV vẫn thường áp dụng ở người lớn, nay được áp dụng ở trẻ em hẹp tắc ĐMV do bệnh Kawasaki ngày càng nhiều, mặc dù kinh nghiệm vẫn còn hạn chế. Khác với người lớn, tổn thương hẹp ĐMV thường do xơ vữa với các mảng bám lipid và kết tụ tiểu cầu bên trong lòng mạch, việc can thiệp mạch vành qua da đem lại kết quả rất khả quan. Tuy vậy, trong bệnh lý Kawasaki, can thiệp ĐMV qua da vẫn áp dụng ở người lớn cần được đánh giá thận trọng trước khi áp dụng, chú ý đến một số yếu tố sau:

- Tuổi mắc bệnh, can thiệp thường nhỏ tuổi, khó khăn trong thao tác thủ thuật, vì ĐK ĐMV rất nhỏ, nhất là các trẻ dưới 1 tuổi, tỷ lệ hẹp tắc ĐMV và nhồi máu cơ tim lại thường xảy ra trong năm đầu tiên sau khi mắc bệnh, khiến cho việc lựa chọn dụng cụ, thao tác kỹ thuật đôi khi gặp khó khăn.
- Tổn thương thường nhiều đoạn, gấp khúc, nhiều thân động mạch.
- Tuần hoàn bàng hệ rất nhiều đặc biệt khi tổn thương ở ĐMV phải.
- Cơ chế tổn thương gây hẹp lòng mạch phần lớn do bít tắc mạch vì cục máu đông tại chỗ phình (giai đoạn cấp- bán cấp) và do tăng sinh lớp áo giữa

(giai đoạn sau) với hiện tượng can xi hóa thành mạch nhiều, tăng dần theo thời gian.

- Nguy cơ tạo ra một chỗ phình mới sau can thiệp rất lớn.

Nhìn chung, các trường hợp hẹp tắc ĐMV, nhồi máu cơ tim cấp do huyết khối tại chỗ phình (thường xảy ra trong năm đầu bị bệnh), can thiệp mạch vành qua da được coi là lựa chọn hàng đầu, ngoài việc tái thông mạch vành bằng các phương pháp can thiệp thông thường, thủ thuật còn tiến hành đồng thời với việc lấy huyết khối tại chỗ phình và tiêm thuốc tiêu sợi huyết trực tiếp vào ĐMV giúp cho quá trình tái thông mạch hiệu quả và nhanh hơn. Shinji Inaba và cộng sự [83] đã báo cáo, một bệnh nhân Kawasaki bị nhồi máu cơ tim cấp do huyết khối tại chỗ phình ĐMV phải đã được tái thông thành công sau cố gắng lấy huyết khối tại chỗ phình và bơm trực tiếp thuốc tiêu sợi huyết vào ĐMV kết hợp nong bóng.

Phương thức can thiệp **nong bóng qua da** ở các trẻ Kawasaki cũng được ghi nhận với kết quả đáng khích lệ, cải thiện rõ rệt mức độ hẹp ĐMV từ $84 \pm 10\%$ xuống còn $33 \pm 11\%$ ($p < 0,05$) trong đánh giá của Katsumi và cộng sự [84]. Tuy nhiên, tỷ lệ tái hẹp sau can thiệp nong bóng đơn thuần rất cao, lên đến 25-50% các trường hợp [85, 86]. Mặt khác, hiện tượng can xi hóa, xơ cứng thành mạch nhiều ở các bệnh nhân Kawasaki cũng tăng dần theo thời gian, thường xuất hiện sau 4-5 năm bị bệnh, gây khó khăn cho can thiệp, đòi hỏi phải sử dụng áp lực lớn khi can thiệp (> 10 atm), nhưng can thiệp với áp lực lớn lại là nguyên nhân chính gây phình tách ĐMV sau can thiệp. Do vậy, người ta chỉ dùng với áp lực dưới 10 atm và chỉ áp dụng cho những trường hợp có thời gian dưới 6 năm kể từ khi khởi phát. **Đặt Stent ĐMV** tương đối hạn chế, thường chỉ được tiến hành ở các trẻ lớn (> 13 tuổi) khi ĐMV chỉ có vôi hoá nhẹ nhưng lại cho kết quả ban đầu tốt, thành công tới 80% các trường

hợp. Phương pháp can thiệp mạch qua da (catheter) thường chống chỉ định ở những bệnh nhân có tổn thương nhiều vị trí, tổn thương đoạn dài hoặc ở vị trí lỗ vào ĐMV. Trong các trường hợp can xi hóa nặng, **biện pháp khoan phá** (Rotational ablation) tỏ ra rất hiệu quả. Tùy theo đặc điểm, mức độ tổn thương ĐMV, sự can xi hóa, tuổi bệnh nhân... và khả năng can thiệp thủ thuật để lựa chọn các kỹ thuật can thiệp mạch mạch vành qua da như nong bóng đơn thuần, khoan phá hay nong bóng kết hợp đặt Stent. Trong nghiên cứu của Kato H và cộng sự [87], tuổi bệnh nhân can thiệp mạch vành qua da trung bình 7.8 tuổi, thời gian trung bình từ khi mắc bệnh đến lúc can thiệp 6.3 năm, tỷ lệ xuất hiện phình mới khi can thiệp là 16.6%. Nhận xét kết quả ban đầu can thiệp mạch vành khi dùng 3 phương pháp can thiệp kể trên, Akagi T [88] nhận thấy, nong bóng đơn thuần để điều trị hẹp ĐMV nhìn chung ít hiệu quả hơn hai phương pháp còn lại. Tỷ lệ tái hẹp lên đến 24%, tạo phình mới 7.4%, can thiệp lại 3.7%, phải mổ bắc cầu ĐMV 18.5%, đặc biệt là tỷ lệ biến chứng lên đến 14.8% khi nong bóng đơn thuần.

1.7.3. Can thiệp ngoại khoa

Chỉ định mổ bắc cầu khi: (1) hẹp nặng đoạn thân chung ĐMV trái hoặc, (2) hẹp nặng nhiều hơn 1 ĐMV chính, hoặc (3) hẹp đoạn gần động mạch liên thất trước [1]. Ngoài ra, các tình trạng sau cũng cần cân nhắc chiến lược điều trị hợp lý: nhồi máu cơ tim lần thứ 2 hoặc 3 do sự có mặt của các tổn thương nhồi máu mạn tính; các tổn thương liên quan đến hình thành tuần hoàn bàng hệ. Phẫu thuật vẫn có thể được chỉ định cho những bệnh nhân có tuần hoàn bàng hệ nhưng có biểu hiện thiếu máu cục bộ cơ tim mức độ nặng. Phẫu thuật bắc cầu ĐMV cần được cân nhắc cẩn thận ở trẻ em dựa vào ĐK lòng mạch nơi tổn thương. Nhìn chung, trẻ nhỏ có thể kiểm soát được các triệu chứng thiếu máu cơ tim bằng thuốc và chụp mạch nên chờ đợi. Các loại vật liệu làm cầu nối ĐMV từng được áp dụng ở người lớn như: tĩnh mạch

hiển, động mạch quay, động mạch vị mạc nối phải, động mạch ngực trong đều được áp dụng ở bệnh nhân Kawasaki. Các nghiên cứu cho thấy, thời gian thông suốt cầu nối tĩnh mạch thường kém hơn so với cầu nối động mạch do đặc tính kém tương đồng bản chất mô học, khả năng chịu áp lực... Vì tuổi phẫu thuật ở bệnh nhân Kawasaki rất sớm, nên vật liệu cầu nối ngoài yêu cầu tương đồng đặc tính mô học còn phải đảm bảo sự phát triển về ĐK và chiều dài cùng với sự phát triển của trẻ. Vì vậy, cầu nối động mạch, đặc biệt động mạch ngực trong được ưu tiên sử dụng hàng đầu trong các vật liệu làm cầu nối ở bệnh nhân Kawasaki có hẹp tắc ĐMV. Nghiên cứu của Kitamura và cộng sự [89] cho thấy, tỷ lệ cầu nối tĩnh mạch hiển còn thông sau 10 năm ở trẻ Kawasaki được phẫu thuật lúc trên 9 tuổi là $48.87 \pm 17.9\%$, trong khi tỷ lệ này chỉ là $16.77 \pm 13.6\%$ nếu được phẫu thuật trước 9 tuổi. Trong nghiên cứu này, tác giả cũng ghi nhận, tỷ lệ cầu nối còn thông đối với các mảnh ghép động mạch là $94.3 \pm 1.9\%$; $82.5 \pm 4.0\%$; $77.4 \pm 4.5\%$ sau 1, 5 và 10-15 năm, còn đối với mảnh ghép tĩnh mạch hiển chỉ đạt $85.3 \pm 7.4\%$; $62.6 \pm 9.4\%$; $39.3 \pm 13.8\%$ lần lượt theo thứ tự. Đặc biệt khi so sánh cầu nối tĩnh mạch hiển và cầu nối động mạch ở các trẻ được phẫu thuật trước 9 tuổi, Kitamura cũng nhận thấy, tỷ lệ cầu nối tĩnh mạch còn thông thấp hơn rất nhiều so với cầu nối động mạch ($16.7 \pm 13.6\%$ vs $72.9 \pm 6.5\%$ sau 10-15 năm phẫu thuật). Nghiên cứu của Yoshikawa Y và cộng sự [90] trên các trẻ Kawasaki ghi nhận, tỷ lệ cầu nối động mạch còn thông sau 1, 5, 10 năm sau phẫu thuật là 94; 82; 78% lần lượt theo thứ tự, trong khi tỷ lệ này chỉ đạt 82; 63; 36% với cầu nối tĩnh mạch. Vì thế dùng cầu nối tĩnh mạch hiển ở trẻ em Kawasaki ngày nay rất hiếm khi được áp dụng.

Ghép tim là phương thức cuối cùng điều trị. Ghép tim đã đưa lại kết quả tốt ở 9/10 bệnh nhân của Checchia P.A sau 6 năm [91].

1.8. THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ DI CHỨNG TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN KAWASAKI

Theo Hiệp hội Tim mạch Mỹ và Bộ Y tế Nhật Bản, theo dõi biểu hiện tim mạch phụ thuộc vào mức độ tổn thương mạch vành, việc áp dụng lại tùy theo từng trường hợp cụ thể với mục đích để giảm nguy cơ huyết khối mạch vành, tôn trọng các hoạt động thể dục, tần xuất theo dõi lâm sàng, chỉ định các xét nghiệm chẩn đoán, chỉ định can thiệp mạch và chụp mạch vành, chụp cắt lớp vi tính và chụp MRI mạch vành. SA tim gắng sức và các test không xâm nhập được các nhà tim mạch cho là an toàn nên được tiến hành ở tất cả các bệnh nhân có bất thường mạch vành trước khi chụp mạch. Nếu có biểu hiện thiếu máu cơ tim cần chỉ định chụp mạch. Với những bệnh nhân này, việc theo dõi hằng năm nên được tiến hành hai lần/năm và điều trị tích cực, đồng thời điều trị các yếu tố nguy cơ tổn thương mạch vành kinh điển được áp dụng [1].

Độ I + Độ II

- Điều trị: Aspirin 3-5 mg/kg/ ngày * 8 tuần.
- Theo dõi: 5 năm (30 ngày, 60 ngày, 6 tháng, 1 năm, 5 năm).
- Thăm khám khi theo dõi: Lâm sàng, điện tâm đồ, SA tim. ĐTĐ gắng sức/ ± chẩn đoán hình ảnh không xâm nhập mạch vành lần thăm khám cuối cùng.
- Giáo dục: Không hạn chế hoạt động thể lực, thay đổi lối sống hạn chế béo phì, hút thuốc...

Độ III:

- Điều trị: Asperin 3-5mg/kg/ ngày cho đến khi kích thước ĐMV thu nhỏ về bình thường.
- Theo dõi: Như độ II và theo dõi hằng năm.

- Thăm khám theo dõi: Lâm sàng, điện tâm đồ, SA tim, chụp mạch vành khi bắt đầu đi học (6-7 tuổi). Test gắng sức điện tâm đồ mỗi lần chuyển cấp (9-10 tuổi; 12-13 tuổi; 15-16 tuổi). Những bệnh nhân có phình ĐMV kích thước lớn trong giai đoạn cấp cần kết hợp thêm các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thích hợp.
- Giáo dục: Như độ I+ II.

Độ IV: Theo dõi suốt đời.

- Điều trị: Như độ III ± thuốc chống đông nếu có phình giãn ĐMV khổng lồ hoặc huyết khối tại chỗ phình. Xem xét phẫu thuật bắc cầu ĐMV nếu có phình giãn ĐMV khổng lồ, không có hẹp đáng kể ĐMV mà lại có biểu hiện thiếu máu cơ tim.
- Thăm khám theo dõi: Lâm sàng, ĐTĐ, SA tim và điện tâm đồ gắng sức và kết hợp thêm các phương pháp chẩn đoán hình ảnh phù hợp. Tần xuất thăm khám ít nhất 6 tháng/ lần. Nên chụp xạ hình gắng sức cơ tim 2-5 năm/1 lần ở các bệnh nhân có phình giãn ĐMV kích thước lớn trong giai đoạn cấp.
- Không tham gia các hoạt động thể thao vì nguy cơ chảy máu; các hoạt động thể lực khác được dựa theo kết quả của test gắng sức, xạ hình tưới máu cơ tim.

Độ V: Bệnh nhân cần được theo dõi suốt đời.

Va: Không có biểu hiện thiếu máu cơ tim.

- Điều trị: Như độ IV + thuốc ức chế chẹn kênh canxi, nitrat, chẹn Beta, ức chế men chuyển và/hoặc chẹn receptor angiotensin II để phòng bệnh thiếu máu cơ tim và suy tim.
- Thăm khám theo dõi: 3-6 tháng/ lần: lâm sàng kết hợp test gắng sức ĐTĐ và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thích hợp.

- Không tham gia các hoạt động thể thao vì nguy cơ chảy máu; các hoạt động thể lực khác được dựa theo kết quả của test gắng sức, xạ hình tưới máu cơ tim. Giải thích tầm quan trọng việc dùng thuốc và theo dõi các dấu hiệu thiếu máu cơ tim.

Vb: Có biểu hiện thiếu máu cơ tim.

- Tiếp tục dùng thuốc như tổn thương ĐMV độ Va, xem xét đến việc can thiệp tái thông mạch qua da/ bắc cầu ĐMV.
- Hạn chế tối đa các hoạt động gắng sức, dùng thuốc đều đặn, thay đổi lối sống.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU: *Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 01/2012-12/2016 tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch mai trên 89 bệnh nhân Kawasaki.*

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Đủ 3 điều kiện

2.1.1.1. Được chẩn đoán mắc bệnh Kawasaki dựa trên Tiêu chuẩn chẩn đoán của Ủy ban Quốc gia Nhật Bản về bệnh Kawasaki [92] và Hiệp hội Tim mạch Mỹ [18], được điều trị, theo dõi tại BV Nhi Trung ương. Bao gồm:

- 24 bệnh nhân mắc bệnh trước năm 2012.
- 65 bệnh nhân mắc bệnh từ 1/2012-6/2016.

Các bệnh nhân đều có đủ thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu và được theo dõi cho đến thời điểm nghiên cứu.

Chẩn đoán Kawasaki điển hình khi có ít nhất 5/6 triệu chứng chính.

Chẩn đoán Kawasaki không điển hình/ không đầy đủ khi không có đủ trên 5 triệu chứng chính chẩn đoán bệnh nhưng có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ Kawasaki (sau khi đã loại trừ các bệnh lý khác) và kèm theo dấu hiệu giãn ĐMV trên SA tim.

2.1.1.2. Có tổn thương ĐMV từ độ III trở lên tại ít nhất 1 ĐMV: Tổn thương ĐMV tồn dư sau 2 tháng theo Tiêu chuẩn JMH [28] bao gồm:

- 24 bệnh nhân mắc bệnh trước năm 2012: Có tổn thương phình ĐMV trên SA tim còn tồn tại sau 12 tháng (\geq độ IV).
- 65 bệnh nhân mắc bệnh từ 1/2012-6/2012: Có tổn thương phình/ giãn ĐMV trên SA tim sau 2 tháng (\geq độ III).

Các bệnh nhân đều được xác định có tổn thương phình/ giãn ĐMV trong giai đoạn cấp, được theo dõi ít nhất trong 3 tháng đầu và các tháng sau đó theo mức độ tổn thương ĐMV.

2.1.1.3. Bệnh nhân được theo dõi bằng khám lâm sàng, điện tâm đồ, SA tim...và chụp 256 dãy ĐMV ít nhất 1 lần trong quá trình theo dõi. Chụp MSCT chỉ được tiến hành sau giai đoạn cấp ít nhất 3 tháng. Những BN có đủ 3 tiêu chuẩn sau sẽ được lựa chọn chụp MSCT lần tiếp theo trong quá trình theo dõi.

+ Có tổn thương ĐMV ở lần chụp MSCT thứ nhất.

+ Có thoái triển ĐMV rõ ràng trên SA trong quá trình theo dõi: Hết phình, giãn hoặc nghi ngờ hẹp ĐMV.

+ Gia đình/ bệnh nhân đồng ý chụp.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân Kawasaki có ≥ 1 điều kiện sau:

2.1.2.1. Tổn thương ĐMV độ I, độ II *hoặc*

2.1.2.2. Bỏ theo dõi *hoặc*

2.1.2.3. Không đủ điều kiện chụp MSCT 256 dãy ĐMV.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả

2.2.2. Cỡ mẫu:

* Mục tiêu 1: Nghiên cứu mô tả. Cỡ mẫu được tính theo công thức

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p \cdot q}{d^2}$$

Trong đó: Z = 1,96 ($\alpha=5\%$): 95% độ tin cậy, d = 0,1: Hệ số điều chỉnh.

p: con số kinh nghiệm theo nghiên cứu trước; q = 1 - p

Cỡ mẫu tính cho mục tiêu 1 với:

p = 0.75: Tỷ lệ hồi phục ĐMV [93].

$q = 1 - 0.75 = 0.25$: Tỷ lệ tổn thương ĐMV tồn dư.

Do vậy: $n = 1.96^2 \cdot (0.75 \cdot 0.25) / 0.1^2 = 72.04$.

Vậy số BN cần chụp cắt lớp vi tính ĐMV trong thời gian theo dõi: 73 BN. 89 BN được đưa vào nghiên cứu là thỏa mãn yêu cầu về cỡ mẫu.

* Mục tiêu 2: Từ kết quả SA tim, chụp cắt lớp vi tính MSCT 256 dãy ĐMV, nhận xét giá trị của SA tim, chụp cắt lớp vi tính ĐMV trong việc theo dõi, đánh giá hồi phục tổn thương ĐMV, các tổn thương ĐMV tồn dư, phình, hẹp, tắc, vôi hóa, huyết khối ĐMV. Đánh giá và đối chiếu giá trị chẩn đoán phát hiện tổn thương ĐMV trên SA so với chụp cắt lớp vi tính 256 dãy ĐMV.

Như vậy với 89 BN, mỗi BN được chụp MSCT 256 dãy ĐMV ít nhất 1 lần, mỗi lần chụp đánh giá được ít nhất 4 ĐMV chính: LMCA (ĐMV trái chính); LAD (động mạch liên thất trước); LCx (động mạch mũ); RCA (ĐMV phải). Các ĐMV cũng đều được đánh giá trên SA tim trước mỗi lần chụp. Như vậy số ĐMV được đánh giá ít nhất là:

$$89 * 4 = 356 \text{ ĐMV.}$$

Với số ĐMV được đánh giá này đủ đáp ứng các thuật toán thống kê đánh giá, đối chiếu vai trò của hai phương pháp chẩn đoán hình ảnh này.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu

Thông tin của mỗi BN đều được thu thập vào mẫu bệnh án thống nhất, được lấy từ hồ sơ bệnh án khi BN nằm viện, số khám ngoại trú của BN, các kết quả các lần thăm khám tim mạch do tác giả và các bác sỹ tim mạch của Bệnh viện Nhi Trung ương thực hiện.

2.2.4. Phân tích số liệu: Trên phần mềm SPSS 16.0

Tính tỷ lệ%, các trị số trung bình và độ lệch chuẩn của các biến số nghiên cứu theo các nhóm.

So sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ bằng phép kiểm định khi bình phương hoặc Fisher test.

Phân tích đơn biến.

Phân tích đa biến: Phân tích hồi qui logistic giữa các yếu tố liên quan đến mức độ và diễn biến của tổn thương ĐMV.

2.2.5. Phương tiện nghiên cứu và các biến số nghiên cứu

2.2.5.1. Siêu âm tim thực hiện trên máy SA Hewlett- Packard SONO 5500 và En Vosor CHD với đầu dò tần số trong khoảng 5.5-7.5 MHz và 3.5-5.0 MHz do các bác sỹ chuyên khoa Tim mạch nhi thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Những BN lớn, giải thích để trẻ hợp tác trong quá trình làm SA. Với những BN nhỏ, cho an thần để trẻ ngủ yên đảm bảo kết quả đo chính xác. Siêu âm tim được làm trong giai đoạn cấp, trong tất cả lần khám theo dõi. Siêu âm tim được làm đồng bộ trong khoảng thời gian 1 tuần trước mỗi lần chụp MSCT-256 dãy ĐMV.

Những thông số nghiên cứu cần đánh giá trên SA tim:

* Chức năng co bóp thất trái: được đánh giá qua tỷ lệ phần trăm co ngắn sợi cơ (%D) và phân suất tống máu (%EF) theo công thức Teicholtz. Ở mặt cắt trục dọc sau khi đo ĐK thất trái cuối tâm trương và ĐK thất trái cuối tâm thu trên mode TM, máy tự động tính kết quả cho tỷ lệ %D và %EF. Ở những BN có rối loạn vận động vùng, đánh giá chức năng thất trái theo phương pháp Simpson trên Siêu âm 2D.

* Các biểu hiện rối loạn vận động vùng có thể được thực hiện bằng phương pháp định tính, bán định lượng và định lượng. Hình ảnh phân vùng tim và ĐMV chi phối theo hiệp Hội tim mạch Hoa kỳ thống nhất phân làm 16 vùng. Phương pháp định tính được chia ra ở hai mức độ: bình thường và bất thường, ở 4 cấp độ nặng nhẹ khác nhau: bình thường; giảm vận động; không vận động và vận động nghịch thường. Ngoài ra còn phát hiện biểu hiện sẹo hóa cơ tim, phình thành tim. Phương pháp bán định lượng được thực hiện bằng cách cho điểm và tính tỷ số điểm vận động vùng/ chỉ số vận động vùng.

Điểm số được tính ở 5 mức tùy theo vận động của từng vùng: bình thường 1 điểm; giảm vận động 2 điểm; không vận động 3 điểm; vận động nghịch thường 4 điểm; phình 5 điểm. Tổng số điểm vận động của thành tim/ tổng số vùng đánh giá. Chỉ số này bình thường =1.

* Xác định xem có tràn dịch màng ngoài tim và mức độ tràn dịch, các tổn thương van tim và mức độ tổn thương van tim nhờ SA 2D, Doppler màu, Doppler xung

* Đánh giá tổn thương ĐMV

Đo kích thước các ĐMV.

+ LMCA (ĐMV trái chính): Tại điểm giữa vị trí xuất phát của ĐMV trái và chỗ chia nhánh ở mặt cắt trực ngắn cạnh ức ngang van động mạch chủ, trục dọc cạnh ức ngang thất trái và trục dọc dưới sườn.

+ LAD (động mạch liên thất trước): Đo ngay sau chỗ chia nhánh ở mặt cắt trực ngắn cạnh ức ngang van động mạch chủ, trục ngắn cạnh ức ngang thất trái.

+ LCx (động mạch mũ): Đo ngay sau chỗ chia nhánh ở mặt cắt trực ngắn cạnh ức ngang van động mạch chủ, rãnh nhĩ thất trái ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm.

+ RCA (ĐMV phải) gần: Tại vị trí xuất phát của ĐMV phải nơi có kích thước lớn nhất ở mặt cắt trực ngắn cạnh ức ngang van ĐMC.

+ RCA (ĐMV phải) giữa: Cách lỗ đổ vào của ĐMV phải 10 mm ở trục ngắn cạnh ức ngang van động mạch chủ, trục dọc dưới sườn ngang thất phải.

Ở mỗi vị trí đều được đo 3 lần rồi lấy giá trị trung bình. Đo ĐK trong với những vị trí cắt ngang được ĐMV. Với những vị trí không cắt ngang được thì sử dụng Cine loop để chọn hình, đo từ mép trong bên này sang mép trong bên kia của ĐMV ở vị trí gần nhất. Sử dụng Zoom để hạn chế sai số khi đo.

Những điểm lưu ý khi đánh giá tổn thương ĐMV

- + Số lượng và vị trí, kích thước ĐMV ở chỗ bị giãn, phình.
- + Huyết khối trong lòng mạch vành.
- + Thành mạch vành dày, tăng sáng và đậm âm.

Tiêu chuẩn đánh giá tổn thương ĐMV

Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của JMH. Đánh giá chi tiết tổn thương ĐMV về:

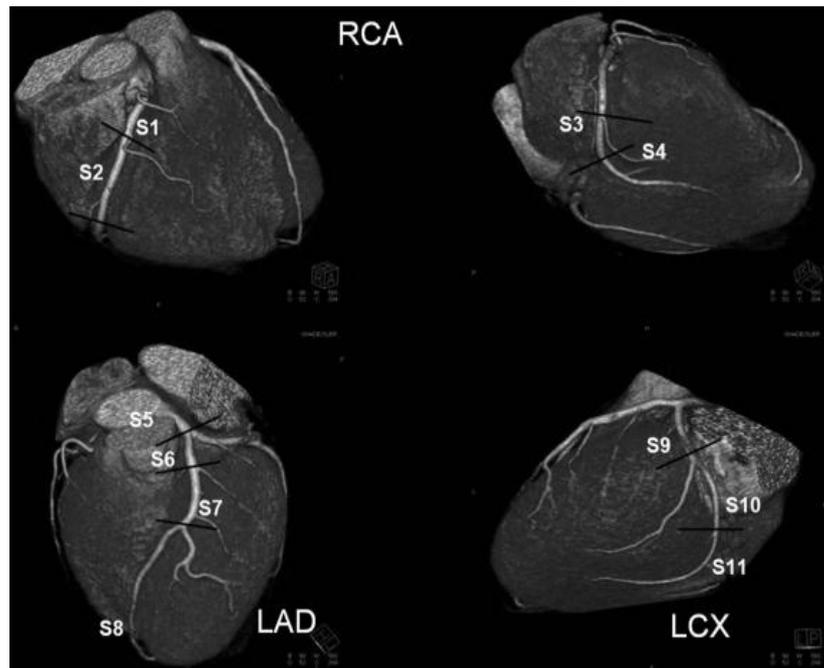
- + Tổn thương ĐMV: Có tổn thương ĐMV hay không.
- + Mức độ tổn thương ĐMV: Giãn nhẹ; Giãn vừa; Giãn không lồ.

Ghi nhận ngày bệnh làm SA tim, tuổi bệnh, tuổi thực khi làm SA.

2.2.5.2. Chụp CTcắt lớp vi tính bằng máy Siemens Sensation, Somatom definition flash 256 (điện thế 80-100 kV; cường độ dòng điện: 200-400 mA; 200 mm FOV và 512*512 matrix) tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai. Thời điểm được chụp cắt lớp vi tính ĐMV trong khoảng 1 tuần sau khi được làm SA tim... Tuổi bệnh khi chụp MSCT ít nhất 3 tháng... Tất cả các BN đều được đặt đường truyền tĩnh mạch lớn: tĩnh mạch quay/ tĩnh mạch thân nền bằng kim luồn số 22 → 18 tùy theo tuổi thực của BN. Bệnh nhân nhỏ tuổi được dùng an thần trước khi chụp để đảm bảo ngủ say khi chụp: Rotunda uống hoặc Midazolam 0.5mg/1ml, liều 0.02 mg/kg. Thuốc cản quang iod liều 2-2,5 ml/kg, tiêm tĩnh mạch tốc độ 1,5-2,5ml/s bằng bơm tiêm tự động. Chọn chương trình CareDose 4D để giảm liều tia xạ tối ưu. Thời gian chụp 3-6 s.

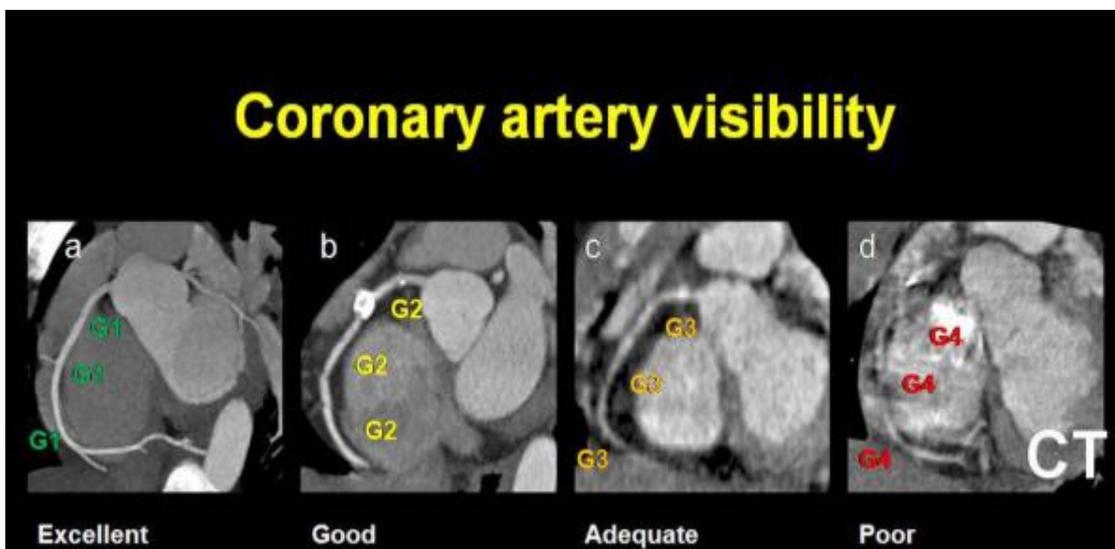
Đánh giá tổn thương ĐMV trên chụp cắt lớp vi tính.

- Khả năng nhìn thấy và đánh giá từng đoạn ĐMV: Theo sơ đồ của AHA sửa đổi. Hệ thống ĐMV phân ra làm 11 đoạn (hình 2.1) gồm:
 - **RCA:** đoạn gần (S1); đoạn giữa (S2); đoạn xa (S3); liên thất sau (S4)
 - **LMCA (S5). LAD:** đoạn gần (S6); đoạn giữa (S7); đoạn xa (S8)
 - **LCx:** đoạn gần (S9); đoạn giữa (S10); đoạn xa (S11)



Hình 2. 1. Phân đoạn ĐMV theo Hiệp hội Tim mạch Mỹ sửa đổi [58]

- Chất lượng hình ảnh đánh giá từng đoạn ĐMV được chia ra làm 4 mức độ với thang điểm tương ứng (hình 2.2).



Hình 2. 2. Phân giải chất lượng hình ảnh ĐMV trên chụp MSCT [58]

- Rõ nét (Excellent): không nhiều, không có bất cứ hạn chế nào khi đánh giá.
- Tốt (Good): nhiều không đáng kể, chất lượng hình ảnh tốt.

- Trung bình (adequate): Nhiều vừa phải, nhưng chất lượng hình ảnh đủ để đánh giá.
- Tồi (poor): Nhiều nặng, chất lượng hình ảnh kém, không đủ để đánh giá phân tích tổn thương.
- Đánh giá số lượng ĐMV bị tổn thương.
- Khoảng cách từ vị trí xuất phát ĐMV → vị trí tổn thương.
- Số lượng vị trí tổn thương trên cùng một ĐMV/ các ĐMV.
- Kích thước, chiều dài tổn thương, hình thái tổn thương ĐMV (giãn hình thoi, hình túi), kích thước ĐMV trước, sau tổn thương
- Mức độ hẹp ĐMV, thành phần gây hẹp, mức độ can xi hóa thành ĐMV
- Huyết khối ĐMV.
- Ghi nhận chất lượng hình ảnh, điểm vôi hóa, nhịp tim, số lượng ĐMV được nhìn thấy.
- Ghi nhận tuổi bệnh, tuổi thực khi chụp cắt lớp vi tính.

Tất cả các BN trong nghiên cứu đều được thực hiện kỹ thuật này ít nhất một lần.

2.2.5.3. Điện tâm đồ: Được thực hiện trên máy điện tim 6 cần Nihon-Kohden 9320 K tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Phân tích nhịp tim, các rối loạn dẫn truyền, các biểu hiện thiếu máu cơ tim được thực hiện trong giai đoạn cấp và các lần thăm khám theo dõi.

2.2.5.4. Holter ĐTĐ: Được thực hiện trên máy CHROMA (Mỹ) tại Bệnh viện Xanh pôn, Hà Nội ở các bệnh nhân có tổn thương ĐMV tồn dư (giãn lớn, hẹp ĐMV ở nhiều mức độ). Phân tích các rối loạn nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, thay đổi đoạn ST và các biểu hiện thiếu máu cơ tim.

Tất cả các kỹ thuật trên được bác sỹ chuyên khoa có kinh nghiệm tại nơi đó thực hiện.

2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.6.1. Các yếu tố lâm sàng liên quan đến tổn thương và hồi phục ĐMV

- Tuổi khởi phát bệnh (tháng).
- Giới tính.
- Kawasaki tái phát: Có đầy đủ biểu hiện bệnh Kawasaki sau khi các biểu hiện lâm sàng của bệnh đã thoái lui hoàn toàn
- Thể bệnh
- Được dùng IVIG trong giai đoạn cấp.
- Ngày SA tim phát hiện có tổn thương ĐMV.
- Khi dùng IVIG đã có tổn thương ĐMV.
- Ngày bệnh bắt đầu được điều trị IVIG.
- Kawasaki kháng thuốc: Còn biểu hiện sốt và các yếu tố lâm sàng của bệnh sau khi kết thúc IVIG ít nhất 48h.

--> Phân tích liên quan các yếu tố này với tổn thương ĐMV giai đoạn cấp, bán cấp và tiến triển tổn thương ĐMV trong quá trình theo dõi.

2.2.6.2. Các biểu hiện lâm sàng, ĐTĐ, Holter điện tâm đồ

Cân nặng, Chiều cao, Đau ngực, Khó thở, Ngất, Suy tim.

Dùng thuốc: Aspegic, thuốc chống đông, thuốc chống đau thắt ngực

Các biểu hiện liên quan đến dùng thuốc chống đông: Chảy máu

Rối loạn nhịp tim, Rối loạn dẫn truyền.

Các biểu hiện thiếu máu cơ tim trên ĐTĐ và Holter điện tâm đồ.

2.2.6.3. Các biểu hiện tim mạch trên SA tim

- ✓ Dịch màng ngoài tim.
- ✓ Giảm chức năng thất trái.
- ✓ Hở hai lá, hở chủ.
- ✓ Rối loạn vận động vùng.
- ✓ Tổn thương ĐMV:

- Kích thước ĐMV (mm) ở từng vị trí: ĐMV trái chính (LMCA); ĐM liên thất trước (LAD); ĐM mũ (LCx); ĐMV phải (RCA). Sau đó, kích thước ĐMV sẽ được quy đổi thành chỉ số Z-score (diện tích da) theo nghiên cứu của Kurotobi S và cộng sự [41] theo thang điểm Boston. Trong đó, diện tích da được quy đổi từ chiều cao, cân nặng theo nghiên cứu của Haycock và cộng sự [94]. Riêng ĐM mũ vì không có công thức tính giản lược, nên sẽ áp dụng theo công thức tính của ĐM liên thất trước
- Hình thái tổn thương ĐMV: Giãn, phình nhiều đoạn, hẹp, huyết khối...
- Biểu hiện nghi ngờ viêm mạch vành.
- Ghi nhận tuổi bệnh, tuổi thực khi làm SA.

Những điểm cần phân tích tổn thương ĐMV trên SA tim:

✓ ***Đánh giá tổn thương ĐMV trên từng vị trí ở mỗi bệnh nhân***

Tổn thương ĐMV được quy đổi, đánh giá đồng thời theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Mỹ (theo chỉ số Z-score) và Ủy ban nghiên cứu Kawasaki của Nhật Bản (theo kích thước thật của từng ĐMV (mm) tùy theo tuổi), theo mức độ tổn thương (giãn ĐK nhẹ, giãn vừa, giãn không lồ, phình), sự đồng thuận trong phân loại của hai tiêu chuẩn này với từng ĐMV nói riêng và cả 4 ĐMV nói chung trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu

✓ ***Đánh giá tổn thương ĐMV trên từng vị trí ĐM***

+ Theo kích thước thực tế ĐMV theo tuổi (JMH)

Giãn: Trẻ <5 tuổi (60 tháng) ĐK ≥ 3mm;

Trẻ ≥5 tuổi (60 tháng) ĐK ≥ 4mm.

+ Theo chỉ số Zscore (AHA).

Tổn thương ĐMV khi ĐK ≥ 2,5SD.

+ Đánh giá mức độ tổn thương ĐMV theo AHA

Giãn nhẹ: ĐK < 5mm.

Giãn vừa: $5\text{mm} \leq \text{ĐK} < 8\text{mm}$.

Giãn không lồ: $\text{ĐK} \geq 8\text{mm}$.

+ Phình ĐMV: ĐK chỗ phình $\geq 6\text{mm}$ hoặc $\geq 5\text{mm}$ với trẻ ≤ 24 tháng.

✓ **Đánh giá tổn thương ĐMV trên từng bệnh nhân**

- Không có tổn thương ĐMV: Cả 4 ĐMV bình thường.
- Có tổn thương ĐMV: Khi có ít nhất 1 trong 4 ĐMV kể trên có tổn thương ĐMV.
- Mức độ giãn ĐMV.
 - * *Nhẹ*: Có tổn thương ĐMV, không có ĐMV nào tổn thương ở mức độ vừa hoặc giãn không lồ.
 - * *Vừa*: Có ít nhất tổn thương 1 ĐMV ở mức độ vừa, không có ĐMV nào bị giãn không lồ.
 - * *Giãn không lồ*: Khi có ít nhất 1 trong 4 ĐMV bị giãn không lồ.

✓ **Diễn biến tổn thương phình ĐMV trên SA theo thời gian.**

✓ **Đánh giá hồi phục ĐMV trên SA tim**: Đánh giá ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

✓ **Tổn thương mạch hệ thống** (Nách, bẹn, thận, cảnh...).

2.2.6.4. Các biểu hiện tổn thương ĐMV trên chụp MSCT- 256 dãy

- Thời gian từ khi bị bệnh - >chụp MSCT (tháng).
- Tuổi thực khi chụp cắt lớp vi tính ĐMV (tháng).
- Vị trí tổn thương ĐMV trên từng ĐMV và khả năng nhìn thấy đánh giá từng đoạn ĐMV, theo sơ đồ của Hiệp hội Tim mạch Mỹ sửa đổi (hình 2.1).
- Chất lượng hình ảnh đánh giá từng đoạn ĐMV được chia ra làm 4 mức độ với thang điểm tương ứng (hình 2.2).
- Kích thước ĐMV (mm) ở từng vị trí: ĐMV trái chính (LMCA), ĐM liên thất trước (LAD), ĐM mũ (LCx), ĐMV phải (RCA).
- Số lượng ĐMV bị tổn thương ở từng bệnh nhân.

- Số lượng vị trí tổn thương trên từng ĐMV.
- Hình thái tổn thương ĐMV: Giãn, phình, hẹp, huyết khối, vôi hóa ĐMV.
- Kiểu hẹp ĐMV (hẹp đoạn, tại chỗ, tắc).
- Mức độ hẹp ĐMV: Hẹp ĐMV được phân ra làm 5 mức: Không hẹp, hẹp rất nhẹ: ĐK lòng mạch giảm 1-29%; Hẹp nhẹ: ĐK lòng mạch giảm 30-49%; Hẹp vừa: ĐK lòng mạch giảm 50-69%; hẹp nặng: ĐK lòng mạch giảm 70-99%; Tắc: hẹp 100%.

Những điểm cần phân tích trong đánh giá tổn thương ĐMV trên chụp MSCT-256 dãy ĐMV

- ***Đánh giá ĐMV theo chẩn đoán hình ảnh (hình thái):*** Dựa vào ĐK thực tế và hình thái ĐMV: Dùng làm tiêu chuẩn để đánh giá hồi phục, thoái triển ĐMV. *Hồi phục, thoái triển ĐMV khi ĐMV không còn hình ảnh phình, giãn, và chưa có hẹp, vôi hóa .Tổn thương ĐMV tồn dư khi ĐMV còn hình ảnh phình, giãn và/ hoặc xuất hiện hẹp, vôi hóa*
- ***Đánh giá trên từng ĐMV, từng đoạn của ĐMV***
 - ✓ Bình thường/ Bất thường/ Vôi hóa.
 - ✓ Giãn, phình ĐMV.
 - ✓ Hẹp: Độ hẹp được quy đổi luôn thành tỷ lệ% hẹp.
 - ✓ Huyết khối.
- ***Đánh giá trên từng BN***
 - ✓ ***Hồi phục:*** Cả 4 ĐMV được đánh giá không còn phình giãn và chưa xuất hiện hẹp hay vôi hóa.
 - ✓ ***Tổn thương tồn dư:*** Khi ít nhất 1 trong 4 ĐMV kể trên còn tổn thương tồn dư.

- ✓ ***Xuất hiện phình mới:*** Chỉ xét ở các BN đã được chụp MSCT ít nhất 2 lần: Thêm 1 vị trí phình mới xuất hiện không phải là tổn thương phình trên lần chụp MSCT trước đó.
 - ***Theo chỉ số Z-score:*** Kích thước mỗi ĐMV trên chụp MSCT cũng được quy đổi ra Z-score giống như SA, dùng chỉ số Z-score để đánh giá tiến triển kích thước tổn thương phình ĐMV ở những BN được chụp MSCT 2 lần
 - ***Giá trị chẩn đoán của SA trong đánh giá tổn thương phình ĐMV so với chụp MSCT-256 dãy ĐMV:*** Tổn thương âm tính giả, dương tính giả, giá trị tiên đoán âm tính, tiên đoán dương tính ở cùng thời điểm trong việc đánh giá phình ĐMV.
 - ***Phân độ tổn thương ĐMV***
 - ***Đánh giá tiến triển tổn thương ĐMV trên chụp 256 dãy ĐMV và các yếu tố liên quan:*** Tuổi mắc bệnh, tuổi bệnh, giới tính, vị trí, số lượng, kích thước, hình thái ĐMV bị tổn thương trong giai đoạn cấp, được dùng IVIG...
 - ***Kết quả tiến triển tổn thương ĐMV được đánh giá bằng chụp MSCT-256 dãy ĐMV trong thời gian theo dõi***

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân và gia đình được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu để cùng phối hợp.

2.3.1. Lợi ích cho bệnh nhân: Trước đây, để đánh giá chính xác tổn thương ĐMV thường phải chụp mạch vành chọn lọc, tuy nhiên đây là phương pháp thăm dò chảy máu và tiềm ẩn những nguy cơ nhất định nên theo thời gian phương pháp này chỉ giới hạn dành cho điều trị can thiệp di chứng tổn thương ĐMV. SA tim 2D được coi là phương pháp an toàn chính xác để chẩn

đoán và theo dõi đánh giá các tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki. Tuy vậy, hạn chế của SA tim 2D chỉ quan sát được các đoạn gần của ĐMV, mức độ giãn ĐMV nhưng rất hạn chế trong việc đánh giá các đoạn xa, hẹp, tắc, vôi hóa thành ĐMV và ít nhiều bị ảnh hưởng bởi kỹ thuật của bác sỹ SA tim. Vai trò của SA tim 2D cũng bị giảm đi đáng kể theo thời gian, phần vì do BN lớn tuổi, do tiến triển tổn thương ĐMV diễn tiến từ phình sang hẹp, tắc, vôi hóa thành mạch. Để quyết định liệu trình theo dõi, điều trị phù hợp cho từng BN thì việc đánh giá đầy đủ, chính xác về tổn thương ĐMV vô cùng quan trọng. Nghiên cứu sử dụng phương pháp chụp MSCT-256 dãy ĐMV như biện pháp thay thế cho chụp mạch vành chọn lọc trước đây với tính ưu việt đã được thừa nhận: giảm thiểu tối đa liều tia xạ, thời gian phơi nhiễm rất ngắn, ít xâm lấn đáng kể so với chụp mạch, không cần lưu viện trước, sau khi chụp vẫn cung cấp rất đầy đủ thông tin yêu cầu gần như chụp mạch vành. Phương pháp tỏ ra an toàn trước mắt và lâu dài hơn so với chụp ĐMV quy ước.

2.3.2. Thày thuốc: Kết quả đánh giá thương ĐMV trên MSCT-256 mang tính khách quan, cung cấp đầy đủ thông tin cần thiết cho việc quyết định thái độ điều trị, lịch trình theo dõi cụ thể cho từng BN. Có thể dùng kết quả chụp MSCT-256 như tham chiếu so sánh, kết hợp với kết quả SA để đưa ra liệu pháp điều trị, lịch trình theo dõi tối ưu cho bệnh nhân.

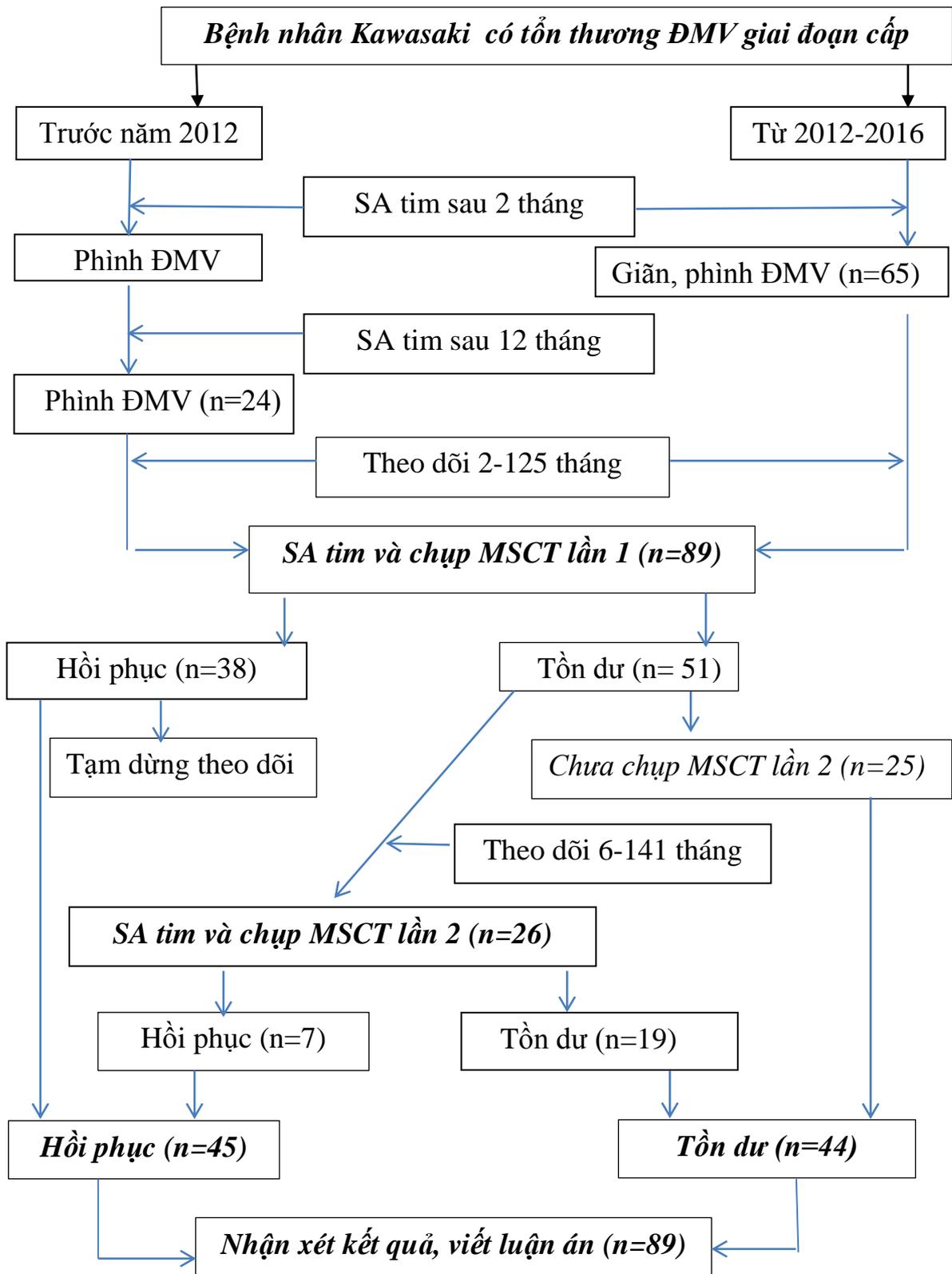
2.3.3. Sự đồng thuận của bệnh nhân: Áp dụng kỹ thuật chụp MSCT-256 cho BN tương đối đơn giản, BN chỉ cần yên tĩnh (an thần) trong khi chụp, lượng tia chụp thấp, kết quả nhanh, tổng giá thành chi phí chấp nhận được, đặc biệt BN được thanh toán phần lớn chi phí từ cơ quan bảo hiểm y tế nên được sự đồng thuận cao của gia đình và người bệnh.

2.3.4. Phạm vi áp dụng: Trên thế giới, kỹ thuật chụp MSCT có thể áp dụng cho mọi đối tượng trẻ em ở bất cứ lứa tuổi nào. Cho đến thời điểm này,

đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt nam áp dụng MSCT chụp hàng loạt ĐMV trên trẻ em mắc bệnh Kawasaki ở nhiều độ tuổi khác nhau.

2.3.5. Sự chấp nhận/ không chấp nhận của bệnh nhân và gia đình người bệnh: Các BN mắc bệnh Kawasaki có tổn thương ĐMV tồn dư sau giai đoạn cấp trên SA tim, có chỉ định đánh giá chi tiết, theo dõi tiến triển tổn thương ĐMV, đủ điều kiện về mặt kinh tế, sức khỏe... Bệnh nhân và / hoặc gia đình chấp nhận sẽ được đưa vào nghiên cứu.

2.4. LƯỢC ĐỒ TIỀN HÀNH NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2: Các bước tiến hành nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

89 BN bao gồm 24 BN mắc bệnh trước năm 2012 có tổn thương ĐMV \geq độ IV và 65 BN mắc bệnh từ 2012-2016 có tổn thương ĐMV \geq độ III, chiếm khoảng 2/3 số BN có tổn thương ĐMV tồn dư trong giai đoạn này.

3.1. Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3. 1. Một số đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

	Đặc điểm	N	%
Tuổi mắc bệnh TB: 15,1 \pm 14,6 tháng Trung vị: 10 tháng	≤ 12 tháng	56	62,9
	12 < – 48 tháng	28	31,5
	≥ 48 tháng	5	5,6
Giới tính	Nam	64	71,9
	Nữ	25	28,1
Thể bệnh	Điển hình	71	79,8
	Không điển hình/ không đầy đủ	18	20,2
Truyền IVIG	Không	6	6,7
	Có	83	93,3
	Truyền ≥ 2 lần	21	25,3
CAA trước IVIG*	Có	33	39,8
	Không	50	60,2
Ngày truyền IVIG TB: 10,7 \pm 3,6 ngày	< 10 ngày	44	53
	≥ 10 ngày	39	47
Kawasaki kháng thuốc	Có	21	25,3
	Không	62	74,7
Kawasaki tái phát	Có: 5 (5,6%); Không: 84 (94,4%)		

*Ghi chú: * CAA trước IVIG: Khi dùng IVIG đã có tổn thương ĐMV.*

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ nam (71,9%). Tuổi mắc bệnh <12 tháng: 62,9%. Bệnh thuộc thể điển hình (79,8%), được truyền IVIG (93,3%). 39,8% BN đã có tổn thương ĐMV trước truyền với tỷ lệ kháng thuốc lên đến 25,3%.

3.1.2. Tổn thương động mạch vành khi bắt đầu đưa vào nghiên cứu.

Trong 89 BN đưa vào nghiên cứu có tổng số 265 ĐMV bị tổn thương phình giãn ở nhiều mức độ. Tổn thương ĐMV được đánh giá và bắt đầu đưa vào nghiên cứu trên SA tim tại thời điểm sau 2 tháng bị bệnh. Trên mỗi BN có thể có tổn thương đồng thời nhiều ĐMV ở tất cả mức độ.

Bảng 3. 2. Phân loại theo số lượng, mức độ tổn thương ĐMV trên từng BN

Tổn thương	Giãn nhẹ		Giãn vừa		Giãn khổng lồ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	N	%
<i>1 ĐMV</i>	6	14,2	0	0,0	0	0,0	6	6,7
<i>2 ĐMV</i>	10	23,8	2	5,6	0	0,0	12	13,5
<i>3 ĐMV</i>	19	45,2	26	72,2	4	36,4	49	55,1
<i>4 ĐMV</i>	7	16,8	8	22,2	7	63,6	22	24,7
Tổng số	42	47,2	36	40,4	11	12,4	89	100,0

Nhận xét: Tổn thương ĐMV mang tính chất lan tỏa, một BN có thể bị tổn thương đồng thời nhiều ĐMV. Số BN bị tổn thương ≥ 3 ĐMV chiếm ưu thế (71/89; 79,8%). Tổn thương ĐMV mức độ vừa và giãn khổng lồ chiếm đa số 47/89(52,8%) BN. Đa phần BN có ĐMV giãn vừa (34/36) và giãn khổng lồ (11/11) đều thuộc những BN có tổn thương từ 3 ĐMV trở lên.

Bảng 3.3. Phân loại theo mức độ, vị trí tổn thương ĐMV trên SA tim

Mức độ tổn thương	LMCA		LAD		LCx		RCA		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Giãn nhẹ	56	65,9	45	58,4	19	82,6	42	52,5	162	61,1
Giãn vừa	26	30,6	29	37,7	2	8,7	29	36,3	86	32,5
Giãn không lõ	3	3,5	3	3,9	2	8,7	9	11,2	17	6,4
Σ	85	32,1	77	29,0	23	8,7	80	30,2	265	100
	185 (69,8%)						80	30,2		

Nhận xét: Tổn thương hệ ĐMV trái thường gặp hơn ĐMV phải (69,8% vs 30,2%). Giãn ĐMV không lõ chỉ gặp ở 17/265 (6,4%) động mạch bị tổn thương và thường gặp hơn ở ĐMV phải 9/17 (52,9%).

Bảng 3.4. Phân loại theo hình thái, vị trí tổn thương ĐMV trên SA tim

Tổn thương	LMCA(n;%)		LAD(n;%)		LCx (n;%)		RCA(n;%)		$\Sigma(N)$
Giãn	59	69,4	48	62,3	19	82,6	45	56,2	171
Phình	26	30,6	29	37,7	4	17,4*	35	43,8*	94
Σ	85		77		23		80		265

Ghi chú: *So sánh LCx và RCA; $p < 0,05$

Nhận xét: Phình ĐMV gặp ở 94 ĐM, chiếm 35,5% (94/265) số ĐMV bị tổn thương và gặp ở mọi ĐMV. Tỷ lệ phình ĐMV phải cao nhất (43,8%) và cao hơn hẳn so với ĐM mũ (17,4%) với $p < 0,05$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ ĐMV bị phình trong các nhóm ĐM còn lại ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Một số yếu tố lâm sàng liên quan đến mức độ tổn thương ĐMV

Đặc điểm		Giãn vừa/ Không lở		Giãn nhẹ		p OR (95%CI)
		n	%	n	%	
Tuổi bị bệnh	≤ 12 tháng	31	55,4	25	44,6	p>0,05
	>12 tháng	16	48,5	17	51,5	
Giới tính	Nam	34	53,1	30	46,9	p>0,05
	Nữ	13	52,0	12	48,0	
Thể bệnh	Điển hình	33	46,5	38	53,5	1
	K.điển hình	14	77,8	4	22,2	4,0* (1,2-13,5)
CAA trước IVIG	Không	33	66,0	17	34,0	1
	Có	10	30,3	23	69,7	0,2** (0,1-0,6)
Truyền IVIG	< 10 ngày	17	38,6	27	61,4	1
	≥10 ngày	26	66,7	13	33,3	3,2** (1,3 – 7,8)
Kháng thuốc	Không	32	51,6	30	48,4	p>0,05
	Có	11	52,4	10	47,6	
Tái phát	Không	44	52,4	40	47,6	p>0,05
	Có	3	60,0	2	40,0	

CAA trước IVIG: Khi dùng IVIG, bệnh nhân đã có tổn thương ĐMV. Ghi chú: * $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Nhận xét: Tổn thương ĐMV mức độ vừa, nặng hay gặp hơn trong những bệnh nhi: Thể bệnh không điển hình: OR = 4,0 (95% CI: 1,2 - 13,5);

khi truyền IVIG chưa có tổn thương ĐMV: OR =0,2 (95% CI: 0,1 - 0,6);
Hoặc được truyền IVIG sau 10 ngày: OR = 3,2 (95% CI: 1,3- 7,8).

Bảng 3.6. Mô hình đa biến một số yếu tố lâm sàng liên quan đến mức độ tổn thương ĐMV

Đặc điểm		Giãn vừa/Không lỗ		Giãn nhẹ		p, OR 95%CI
		n	%	n	%	
Tuổi bị bệnh	≤ 12 tháng	28	53,8	24	46,2	p>0,05
	> 12 tháng	15	48,4	16	51,6	
Giới tính	Nam	31	51,7	29	48,3	p>0,05
	Nữ	12	52,2	11	47,8	
Thể bệnh	Điển hình	33	47,8	36	52,2	p>0,05
	K.điển hình	10	71,4	4	28,6	
CAA trước IVIG	Không	33	66,0	17	34,0	1
	Có	10	30,3	23	69,7	0,3* (0,1-0,8)
Truyền IVIG	< 10 ngày	17	38,6	27	61,4	p>0,05
	≥10 ngày	26	66,7	13	33,3	
Kháng thuốc	Không	32	51,6	30	48,4	p>0,05
	Có	11	52,4	10	47,6	
Kawasaki tái phát	Không	40	51,3	38	48,7	p>0,05
	Có	3	60,0	2	40,0	

Ghi chú: CAA trước IVIG: Khi dùng IVIG, bệnh nhân đã có tổn thương ĐMV *: p<0.05

Nhận xét: Tỷ lệ giãn ĐMV không lỗ và giãn mức độ vừa gặp nhiều hơn ở nhóm khi truyền IVIG chưa có tổn thương ĐMV (OR=0,3; 95% CI: 0,1 - 0,8; p<0,05).

3.1.3. Đặc điểm tổn thương ĐMV trên siêu âm tim khi chụp MSCT lần đầu

Bảng 3.7. Tổn thương ĐMV trên SA tim tại thời điểm chụp MSCT lần đầu

<i>Tuổi bệnh*</i>	<i>Đặc điểm tổn thương ĐMV trên SA tim</i>		Σ
	<i>Giãn, hẹp (n^{**})</i>	<i>Phình (n^{**})</i>	
≤ 12 tháng	15	23	38
12- <24 tháng	20	1	21
24- ≤ 72 tháng	18	2	20
> 72 tháng	6	4	10
Σ	59	30	89

*Tuổi bệnh: Thời gian từ khi mắc bệnh đến khi được chụp MSCT; ** n là số bệnh nhân

Nhận xét: Phần lớn BN được chụp MSCT lần đầu trong vòng 1 năm sau mắc bệnh (38/89 BN) với hình ảnh trên SA còn phình là chủ yếu (23/38 BN). Các năm sau đó, tại thời điểm chụp MSCT, trên SA tim ít ghi nhận còn hình ảnh phình.

3.1.4. Thông tin chung về bệnh nhân trước chụp MSCT

Tất cả 89 bệnh nhân nghiên cứu đều được chụp MSCT-256 ít nhất một lần, trong đó 63 BN được chụp MSCT 1 lần và 26 BN được chụp MSCT 2 lần. Trong số 26 BN được chụp MSCT 2 lần, có 5 BN lần chụp MSCT đầu tiên được thực hiện từ giai đoạn trước nghiên cứu (trước năm 2012). Tổng số lần chụp MSCT của nghiên cứu là 115 lần/ 89 BN. Khám lâm sàng, SA tim, ĐTĐ trước mỗi lần chụp: 1-7 ngày.

Bảng 3. 8. Những thông tin chung về bệnh nhân trước chụp MSCT

Tuổi bệnh*	Chụp MSCT lần 1 (n=89)	Chụp MSCT 1 lần (n=63)	Chụp MSCT 2 lần (n=26)		Σ^{**}
			Chụp lần 1	Chụp lần 2	
≤ 12 tháng	38	26	12	1	39
12- 72 tháng	41	33	8	13	54
> 72 tháng	10	4	6	12	22
Tuổi bệnh trung bình (tháng)	26,3 \pm 29,3 (2-125) Trung vị: 15	22,4 \pm 23,0 (3-120) Trung vị: 15	35,9 \pm 40,0 (2-125) Trung vị:20	67,2 \pm 50,1 (12-204) Trung vị:49	
Tuổi thực trung bình (tháng)	43,6 \pm 37,1 (6-191) Trung vị:31	37,1 \pm 28,7 (8-163) Trung vị:28	59,4 \pm 49,3 (6-191) Trung vị:41	90,7 \pm 62,1 (21-282) Trung vị:82	
Khoảng cách trung bình giữa hai lần chụp			31,4 \pm 26,9 tháng (6-141). Trung vị: 25 tháng)		

*Tuổi bệnh: Thời gian từ khi mắc bệnh đến khi được chụp MSCT; ** số lần chụp MSCT

Nhận xét: Tuổi thực bệnh nhân khi chụp MSCT nhỏ nhất 6 tháng. Tuổi bệnh có thể chụp MSCT ít nhất 2 tháng.

3.2. Diễn biến tổn thương ĐMV và các yếu tố liên quan đến hồi phục ĐMV ở trẻ em mắc bệnh Kawasaki

3.2.1. Lâm sàng, điện tâm đồ

Tất cả các BN đều còn sống, không BN nào có biến cố tim mạch trên lâm sàng như đau ngực, suy tim...các biến chứng do thuốc tim mạch hiếm gặp, chủ yếu là do thuốc chống đông nhưng đều thoáng qua, dễ ổn định sau khi điều chỉnh lại. Tất cả đều có sinh hoạt bình thường, không hạn chế hoạt động thể lực trong sinh hoạt hàng ngày.

100% BN có nhịp xoang đều (tần số bình thường theo tuổi), không có biểu hiện rối loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền, rối loạn tái cực hay biểu hiện thiếu máu cơ tim trên ĐTĐ 12 chuyển đạo thông thường. 10/44 BN (22.7%) có di chứng tổn thương mạch vành tồn dư xác định trên MSCT (giãn, phình hoặc hẹp ĐMV) ở các mức độ được làm Holter điện tâm đồ, tất cả đều bình thường.

3.2.2. Diễn biến tổn thương ĐMV qua chẩn đoán hình ảnh

Chúng tôi tiến hành dùng MSCT-256 dãy ĐMV thay cho chụp mạch vành quy ước để đánh giá kết quả theo dõi tiến triển tổn thương ĐMV của 89 BN mắc bệnh Kawasaki còn tổn thương ĐMV tồn dư sau 2 tháng (\geq độ III) trên SA tim theo thời gian. Thời gian theo dõi trung bình $37,2 \pm 42$ tháng (dao động 3-204 tháng; trung vị: 20 tháng). MSCT-256 dãy tỏ ra an toàn với thuốc an thần đường uống (Rotunda) mà rất hiếm khi phải dùng an thần tĩnh mạch. Không có biến chứng tức thì do thuốc an thần hay thuốc cản quang. Liều tia xạ trung bình: $1,6 \pm 0,2$ mSv. Chất lượng hình ảnh ở mức tốt-tuyệt vời 90%; trung bình 10%. Không có BN nào không phiên giải được kết quả. Chỉ 1 BN thất bại trong quy trình chụp nên đã loại ra khỏi nghiên cứu (không đặt được đường truyền tĩnh mạch). Trong từng BN, tất cả các đoạn ĐMV đều nhìn rõ từ đoạn gần, đoạn xa và các phân nhánh nhỏ của hệ ĐMV. Chỉ có 2 đoạn

ĐMV/ 1 ĐMV của 1 BN ở lần chụp thứ 2 không đánh giá được do nhiễu ảnh.
Kết quả cho thấy:

3.2.2.1. Phục hồi và một số yếu tố liên quan đến phục hồi ĐMV

Chúng tôi ghi nhận, phục hồi ĐMV dựa trên kết quả SA tim và MSCT-256 dãy đồng thời thấy hết phình, giãn chưa có hẹp, vôi hóa :

Tỷ lệ hồi phục ĐMV bị tổn thương là 73,2% (194/ 265) ĐMV.

Tỷ lệ hồi phục ĐMV là 50,6% (45/89) BN

Bảng 3. 9. Tiến triển tổn thương động mạch vành theo vị trí tổn thương

Vị trí ĐMV	Hồi phục		Chưa hồi phục					Tổng	
			Phình/ \pm vôi hóa/hẹp		Phình		Σ		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	<i>N</i>	%
LMCA	76	89,4	1	1,2	8	9,4	9	85	100,0
LAD	53	68,8	4*	5,2	20	26,0	24	77	100,0
LCX	18	78,3	0	0,0	5	21,7	5	23	100,0
RCA	47	58,8	9*	11,2	24	30,0	33	80	100,0
Tổng	194	73,2	14	5,3	57	21,5	71	265	100,0
So sánh LMCA vs LAD/ RCA, $p < 0,001$; * $p > 0,05$									
So sánh LMCA vs LCx; LCx vs RCA; LAD vs LCx/ RCA, $p > 0,05$									

Nhận xét: Nhìn chung, sự hồi phục của hệ ĐMV trái cao hơn ĐMV phải. Tỷ lệ hồi phục ĐMV trái cao hơn ĐM liên thất trước và ĐMV phải ($p < 0,001$). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ hồi phục giữa các ĐMV còn lại ($p > 0,05$). Tổn thương tồn dư không có khả năng hồi phục (Phình/ \pm vôi hóa, hẹp) ở ĐMV phải cũng là cao nhất (9/33; 27,2%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Tiến triển tổn thương động mạch vành theo mức độ tổn thương

Mức độ tổn thương ĐMV	Hồi phục		Tồn dư		Tổng		OR	95%CI
	n	%	n	%	N	%		
Giãn nhẹ	137	84,6	25	15,4	162	100,0	1	
Giãn vừa	54	62,8	32	37,2	86	100,0	3,2	1,8-6,0
Giãn khổng lồ	3	17,6	14	82,4	17	100,0	25,6	6,6-95,5
Tổng số	194	73,2	71	26,8	265	100,0	p<0,0001	

Nhận xét: Các ĐMV bị giãn càng lớn thì khả năng hồi phục càng kém. Tỷ lệ hồi phục ĐMV bị giãn nhẹ, giãn vừa, giãn khổng lồ lần lượt theo thứ tự là 84,6%, 62,8% và 17,6%. Các ĐMV bị giãn nhẹ có khả năng hồi phục gấp 3,2 lần ĐMV bị giãn vừa và gấp 25,6 lần ĐMV bị giãn khổng lồ ($p<0,001$).

Bảng 3. 11. Tỷ lệ hồi phục ĐMV tại từng thời điểm thời gian theo dõi

Thời điểm theo dõi sau mắc bệnh	Hồi phục		Tồn dư		Tổng số	
	n	%	n	%	N	%
≤ 12 tháng	7	25,9*	20	74,1	27	100
12 - 72 tháng	29	63,0*	17	37,0	46	100
>72 tháng	9	56,3	7	43,7	16	100
Tổng số	45	50,6	44	49,4	89	100

Ghi chú: * $p<0,001$

Nhận xét: Tỷ lệ hồi phục ĐMV được đánh giá sau khi mắc bệnh 12-72 tháng cao hơn rõ rệt so với nhóm được đánh giá sau thời gian mắc bệnh trong 12 tháng đầu ($p<0,001$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ hồi phục giữa các nhóm còn lại ($p>0,05$).

Bảng 3.12. Tiến triển tổn thương ĐMV theo vị trí và mức độ tổn thương

Vị trí ĐMV	Mức độ tổn thương ĐMV	Hồi phục		Tồn dư		p
		n	%	n	%	
LMCA (n=85)	Giãn nhẹ (n=56)	52	92,9	4	7,1	<0,05
	Giãn vừa (n=26)	23	88,5	3	11,5	
	Giãn không lõ (n=3)	1	33,3	2	66,7	
LAD (n=77)	Giãn nhẹ (n=45)	38	84,4	7	15,6	<0,05
	Giãn vừa (n=29)	15	51,7	14	48,3	
	Giãn không lõ (n=3)	0	0,0	3	100,0	
LCx (n=23)	Giãn nhẹ (n=19)	16	84,2	3	15,8	>0,05
	Giãn vừa (n=2)	1	50,0	1	50,0	
	Giãn không lõ (n=2)	1	50,0	1	50,0	
RCA (n=80)	Giãn nhẹ (n=42)	31	73,8	11	26,2	<0,05
	Giãn vừa (n=29)	15	51,7	14	48,3	
	Giãn không lõ (n=9)	1	11,1	8	88,9	

Nhận xét: Đường kính ĐMV bị tổn thương ảnh hưởng nhiều đến khả năng hồi phục sau này hơn là vị trí tổn thương của từng động mạch. Sự khác biệt được ghi nhận ở cả ba động mạch LMCA, LAD và RCA ($p < 0,05$).

Bảng 3.13. Tiến triển tổn thương ĐMV theo mức độ và vị trí tổn thương

Mức độ tổn thương ĐMV	Vị trí ĐMV	Hồi phục		Tồn dư		p
		n	%	n	%	
Giãn nhẹ (n=162)	LMCA (n=56)	52	92,9	4	7,1	>0,05
	LAD (n=45)	38	84,4	7	15,6	
	LCx (n=19)	16	84,2	3	15,8	
	RCA (n=42)	31	73,8	11	26,2	
Giãn vừa (n=86)	LMCA(n=26)	23	88,5*	3	11,5	<0,05*
	LAD (n=29)	15	51,7*	14	48,3	
	LCx (n=2)	1	50,0	1	50,0	
	RCA (n=29)	15	51,7*	14	48,3	
Giãn không lồ (n=17)	LMCA (n=3)	1	33,3	2	66,7	>0,05
	LAD (n=3)	0	0	3	100,0	
	LCx (n=2)	1	50,0	1	50,0	
	RCA (n=9)	1	11,1	8	88,9	

Ghi chú: * So sánh LMCA với LAD/RCA

Nhận xét:

- Trong các ĐMV bị giãn nhẹ và giãn không lồ, không có sự khác biệt về tỷ lệ hồi phục giữa các ĐMV ($p > 0,05$).

- Trong các ĐMV bị giãn mức độ vừa: Tỷ lệ hồi phục ĐMV trái cao hơn so với ĐM liên thất trước và ĐMV phải ($p < 0,05$) nhưng không có sự khác nhau về tỷ lệ hồi phục giữa các ĐMV còn lại.

Bảng 3. 14. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến phục hồi ĐMV

<i>Yếu tố</i>		<i>Hồi phục</i>		<i>Tồn dư</i>		<i>OR</i> <i>(95% CI); p</i>
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Tuổi bị bệnh	≤12 tháng	29	51,8	27	48,2	p>0,05
	> 12 tháng	16	48,5	17	51,5	
Giới tính	Nam	36	56,2	28	43,8	p>0,05
	Nữ	9	36,0	16	64,0	
Thể bệnh	Điển hình	44	62,0	27	38,0	27,7* (3,5–220,1)
	K.điển hình	1	5,6	17	94,4	
Truyền IVIG	Có	44	53,0	39	47,0	p>0,05
	Không	1	16,7	5	88,3	
CAA trước truyền IVIG	Có	22	66,7	11	33,3	0,4** (0,2-1,0)
	Không	22	44,0	28	56,0	
Truyền IVIG	< 10 ngày	26	59,1	18	40,9	p>0,05
	≥ 10 ngày	18	46,2	21	53,8	
Kawasaki kháng thuốc	Không	34	54,8	28	45,2	p>0,05
	Có	10	47,6	11	52,4	
Kawasaki tái phát	Không	42	50,0	42	50,0	p>0,05
	Có	3	60,0	2	40,0	
Số ĐMV tổn thương	1 ĐMV	5	83,3	1	16,7	p>0,05
	≥ 2 ĐMV	40	48,2	43	51,8	
Mức độ TT của ĐMV	Nhẹ	31	73,8	11	26,2	6,6* (2,6-16,8)
	Vừa, K.lờ	14	29,8	33	70,2	

Ghi chú: CAA trước IVIG: Khi dùng IVIG, bệnh nhân đã có tổn thương ĐMV *p<0,001;

** p<0,05.

Nhận xét: Thể bệnh, tổn thương ĐMV trước truyền và mức độ tổn thương ĐMV là các yếu tố liên quan đến phục hồi ĐMV sau này.

Bảng 3. 15. Phân tích hồi quy logistic các yếu tố liên quan đến hồi phục ĐMV

<i>Yếu tố</i>		<i>Hồi phục</i>		<i>Tồn dư</i>		<i>OR (95% CI); p</i>
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Tuổi bị bệnh	≤ 12 tháng	28	53,8	24	46,2	p>0,05
	> 12 tháng	16	51,8	15	48,4	
Giới tính	Nam	35	58,3	25	41,7	p>0,05
	Nữ	9	39,1	14	60,9	
Thể bệnh	Điển hình	43	62,3	26	37,7	19,6* (2,1 –186,9)
	K.điển hình	1	7,1	13	92,9	
CAA trước truyền IVIG	Có	22	66,7	11	33,3	p>0,05
	Không	22	44,0	28	56,0	
Truyền IVIG	< 10 ngày	26	59,1	18	40,9	p>0,05
	≥ 10 ngày	18	46,2	21	53,8	
Kawasaki kháng thuốc	Không	34	54,8	28	45,2	p>0,05
	Có	10	47,6	11	52,4	
Kawasaki tái phát	Không	41	52,6	37	47,4	p>0,05
	Có	3	60,0	2	40,0	
Số ĐMV tổn thương	1 ĐMV	5	83,3	1	16,7	p>0,05
	≥ 2 ĐMV	39	50,6	38	49,4	
Mức độ TT của ĐMV	Nhẹ	31	73,8	11	26,2	5,2* (1,6-16,8)
	Vừa, K.lồ	13	31,7	28	68,3	

Ghi chú : CAA trước IVIG: Khi dùng IVIG, bệnh nhân đã có tổn thương ĐMV; * p<0.01

Nhận xét: Thể bệnh, mức độ tổn thương ĐMV là yếu tố độc lập liên quan đến việc hồi phục ĐMV sau này. Tỷ lệ hồi phục ĐMV của các BN thể

điển hình, tổn thương ĐMV chỉ mức nhẹ cao gấp 19,6 lần và 5,2 lần so với nhóm còn lại lần lượt theo thứ tự; $p < 0,01$).

3.2.2.2. Giãn thêm, xuất hiện phình mới: Trong 26 BN được xác định tổn thương ĐMV ở lần chụp thứ nhất được tiến hành chụp MSCT lần hai, có 3 BN (3/26: 11,5%) với 4 vị trí ĐMV bị giãn thêm về kích thước và xuất hiện phình mới. Trong 3 BN này có: tuổi bệnh chụp MSCT lần 1: 4-106 tháng; tuổi bệnh khi chụp MSCT lần 2: 22-124 tháng; khoảng cách hai lần chụp: 18-36 tháng.

Bảng 3.16. Một số tổn thương phình ĐMV mới xuất hiện theo thời gian

Bệnh nhân	LAD		LCx		RCA	
	Lần 1	Lần 2	Lần 1	Lần 2	Lần 1	Lần 2
Bệnh nhân 1	2,5mm (3,1SD)	3,3mm (7,1SD)	1,9mm (2,7SD)	2,8 mm (6,0SD)		
Bệnh nhân 2			Bình thường	Phình 2*7,5mm		
Bệnh nhân 3					Phình 8*10mm	Phình 3,7*10mm
						Phình 8,3*10,1mm

Nhận xét: Hai ĐMV giãn thêm về kích thước (Bệnh nhân 1; LAD; LCx). Một vị trí phình mới xuất hiện ở ĐMV trước đây không có tổn thương (Bệnh nhân 2; LCx). Một vị trí phình mới xuất hiện thêm ở ĐMV trước đây đã có tổn thương (Bệnh nhân 3; RCA).

3.2.2.3. Hẹp động mạch vành: Đánh giá hẹp ĐMV được tiến hành trên chụp MSCT-256 dãy ĐMV thấy, 5/89 (5,6%) BN với 7 ĐMV trở nên bị hẹp ở nhiều mức độ, từ rất nhẹ đến hẹp nặng. 5 BN này có: tuổi mắc bệnh : 7,5-42

tháng; tuổi bệnh phát hiện hẹp: 10-12 năm; tuổi thực từ 11-16 tuổi. Tất cả đều có giãn ĐMV vừa/ không lồ giai đoạn cấp.

Bảng 3. 17. Số lượng, mức độ, vị trí hẹp ĐMV được đánh giá trên MSCT

Bệnh nhân	RCA (ĐMV phải) (số vị trí; mức độ hẹp%)	LAD (động mạch liên thất trước) (số vị trí; mức độ hẹp%)	Σ (ĐMV)
Bệnh nhân 1	1 (50%)	1(80%)	2
Bệnh nhân 2	1(15%)	0	1
Bệnh nhân 3	1 (> 90%)	1(15%)	2
Bệnh nhân 4	1 (> 90%)	0	1
Bệnh nhân 5*	1 (> 90%)	0	1
Σ	5	2	7

Ghi chú: * BN được chụp mạch vành quy ước, xác định hẹp tắc mạn tính ĐMV phải với nhiều tuần hoàn bàng hệ.

Nhận xét: Tất cả các BN đều hẹp RCA (5/5) trong khi chỉ có 2/5 BN có hẹp LAD. Mức độ hẹp RCA cũng được ghi nhận nặng hơn mức độ hẹp LAD.

Bảng 3.18. Liên quan thời gian mắc bệnh và di chứng tổn thương ĐMV

Tổn thương	Thời gian mắc bệnh sau giai đoạn cấp		
	≤12 tháng (38BN /39 lần chụp)	12 tháng - 72 tháng (47BN/54 lần chụp)*	> 72 tháng (16 BN /22 lần chụp)**
Phình	60	46	26
Vôi hóa	0	2	20
Hẹp	0	2	8

Ghi chú: * 47BN bao gồm cả 6 BN chụp MSCT lần 1 khi tuổi bệnh ≤12 tháng; **: 16 BN bao gồm cả 5 BN chụp MSCT lần 1 khi tuổi bệnh ≤12 tháng và 1 BN khi chụp MSCT lần 1 khi tuổi bệnh: 12-72 tháng.

Nhận xét: Hẹp, vôi hóa thành mạch chỉ xuất hiện sau 12 tháng khởi phát và tần xuất tăng dần theo thời gian.

3.3. Giá trị của phương pháp chẩn đoán hình ảnh (Siêu âm tim, chụp cắt lớp vi tính đa dãy ĐMV 256 dãy – MSCT-256) trong việc đánh giá, theo dõi tổn thương ĐMV trong bệnh Kawasaki.

3.3.1. Vai trò của SA tim

3.3.1.1. SA tim trong đánh giá tổn thương ĐMV

- Về cách thức đánh giá tổn thương ĐMV

Bảng 3. 19. Sự đồng thuận phân loại tổn thương ĐMV theo Hiệp hội Tim mạch Mỹ (AHA) và Bộ Y tế Nhật Bản (JMH)

ĐMV		AHA			Kappa
		Bình thường	Có tổn thương	Σ	
LMCA	JMH(-)	1	3	4	0,023 p<0,001
	JMH(+)	0	85	85	
	Σ	1	88	89	
LAD	JMH(-)	0	8	8	0,002 p>0,05
	JMH(+)	1	76	77	
	Σ	1	84	85	
LCx	JMH(-)	2	21	23	0,06 p>0,05
	JMH(+)	0	23	23	
	Σ	2	44	46	
RCA	JMH (-)	0	9	9	-
	JMH (+)	0	80	80	
	Σ	0	89	89	
Chung 4ĐMV	JMH (-)	3	41	44	0,104 p<0,01
	JMH (+)	1	264	265	
	Σ	4	305	309	

Tiêu chuẩn JMH (+): ĐK $\geq 3\text{mm}$ với trẻ <5 tuổi; ĐK $\geq 4\text{mm}$ với trẻ ≥ 5 tuổi. Phân loại AHA: Tổn thương ĐMV: Z-score $\geq +2.5$ SD.

Nhận xét: Sự đồng thuận rất thấp, thậm chí không thể xác định sự đồng thuận trong phân loại tổn thương ĐMV theo hai tiêu chuẩn (Kappa < 10,4%; p<0,05).

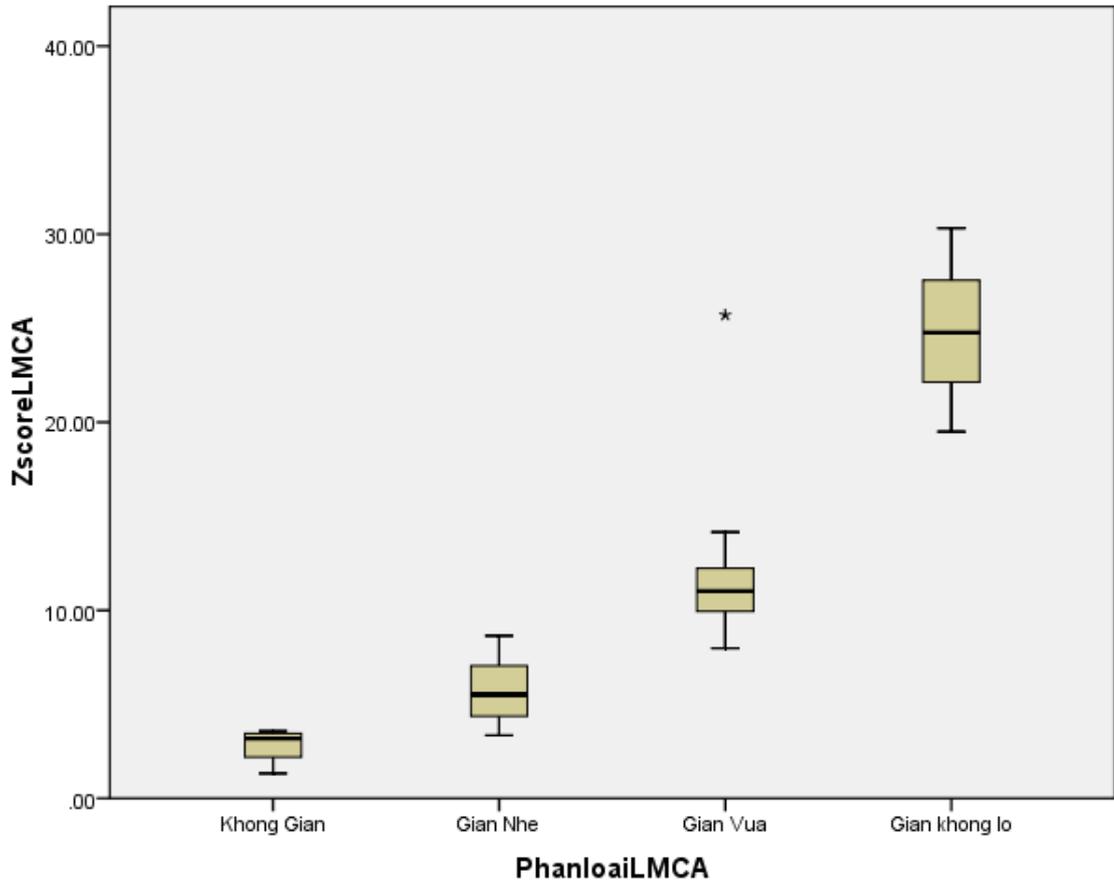
Trong trường hợp Tiêu chuẩn của Bộ Y tế Nhật Bản được giữ nguyên, thì khi cut-point của AHA thay đổi, hệ số Kappa thay đổi như sau:

Bảng 3.20. Một số kết quả đồng thuận trong phân loại đánh giá tổn thương của cả 4 ĐMV theo chỉ số Z-score và Bộ Y tế Nhật Bản

<i>Cut-point (SD)</i>	<i>Số lượng ĐMV có tổn thương</i>	<i>Hệ số Kappa</i>	<i>p-value</i>
2,5	305	0,10	<0,01
3,5	296	0,34	<0,001
4,5 (P12.5)	272	0,45	<0,001
5,0	259	0,50	<0,001
5,5	247	0,55	<0,001
6,0	239	0,55	<0,001
6,3 (Q1)	232	0,58	<0,001
6,5	227	0,59	<0,001

Nhận xét: Để đạt được sự đồng thuận ở mức tốt và rất tốt (Kappa: 0,50-0,59) khi đánh giá đường kính ĐMV theo chỉ số Z-score với phân loại tổn thương ĐMV theo Bộ Y tế Nhật Bản, giá trị đường kính ĐMV được quy đổi theo chỉ số Z-score cho cả 4 ĐMV phải đạt được từ 5,0 SD và 6,5 SD lần lượt theo thứ tự.

• *Về mức độ tổn thương ĐMV*

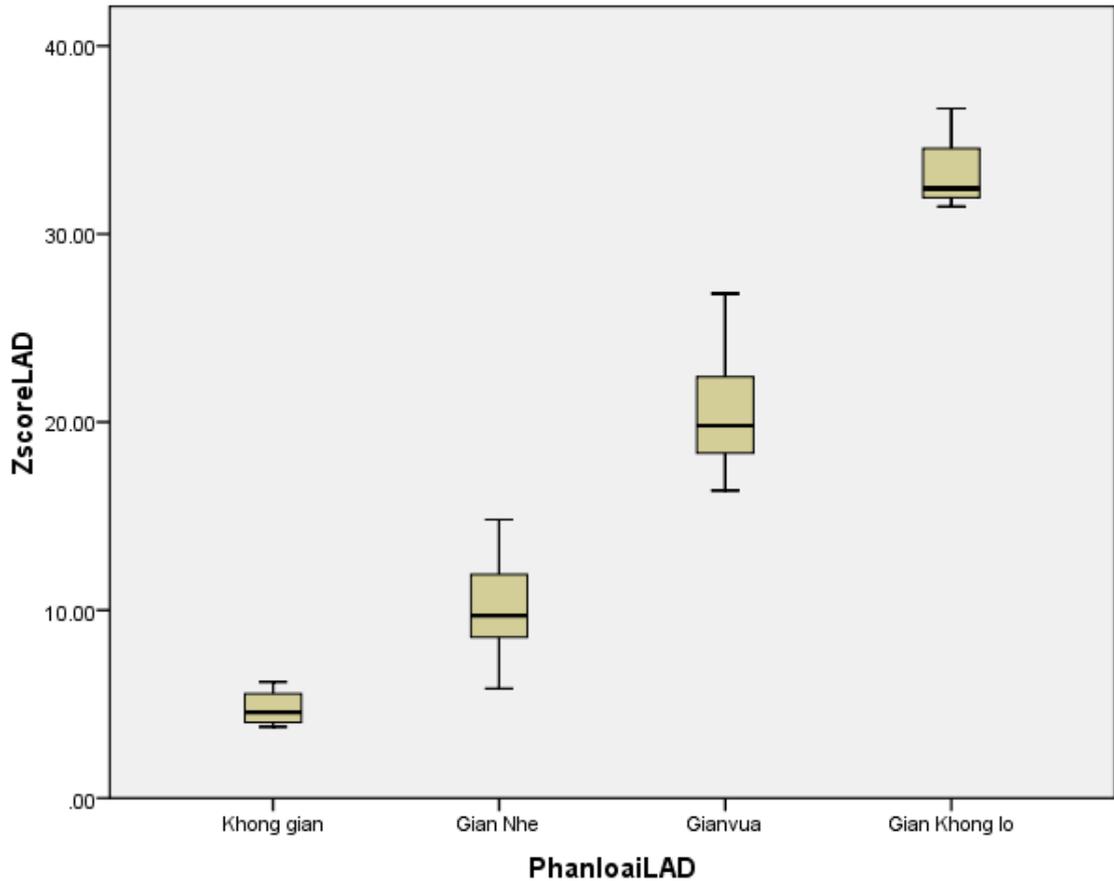


Biểu đồ 3.1. Phân bố chỉ số Z-score ĐMV trái theo mức độ tổn thương

Không giãn: ĐK < 3mm trẻ < 5 tuổi; ĐK < 4mm ở trẻ ≥ 5 tuổi.; Giãn nhẹ ĐK < 5mm; Giãn vừa ĐK ≥ 5mm-8 mm. Giãn không lồ ĐK ≥ 8mm. Dòng kẻ bên trong hộp phân bố từ dưới lên trên thể hiện sự phân bố chỉ số Z-score tối thiểu, 25%, trung bình, 75% và tối đa.

Nhận xét: Trung vị chỉ số Z-score (SD) ở các nhóm lần lượt là: 3,2 SD (bình thường); 5,5 SD (giãn nhẹ); 11,0 SD (giãn vừa) và 24,8 SD (giãn không lồ). Nhóm giãn không lồ có khoảng cách chênh lệch lớn nhất trong số 4 nhóm: 5,4 SD, trong khi đó nhóm bình thường có chênh lệch chỉ số Z-score nhỏ nhất: 1,0 SD. Khoảng dao động (SD): Giãn nhẹ (3,4-8,7); Giãn vừa (8,0-15,0); Giãn không lồ (19,5-30,3). Phân khoảng dao động SD: Giãn nhẹ: 2.5SD-

<5SD (39,3%); 5SD-<10SD(60,7%); Giãn vừa: 5SD-<10SD (30,8%); $\geq 10SD$ (69,2%); Giãn không lò $\geq 10SD$ (100%).

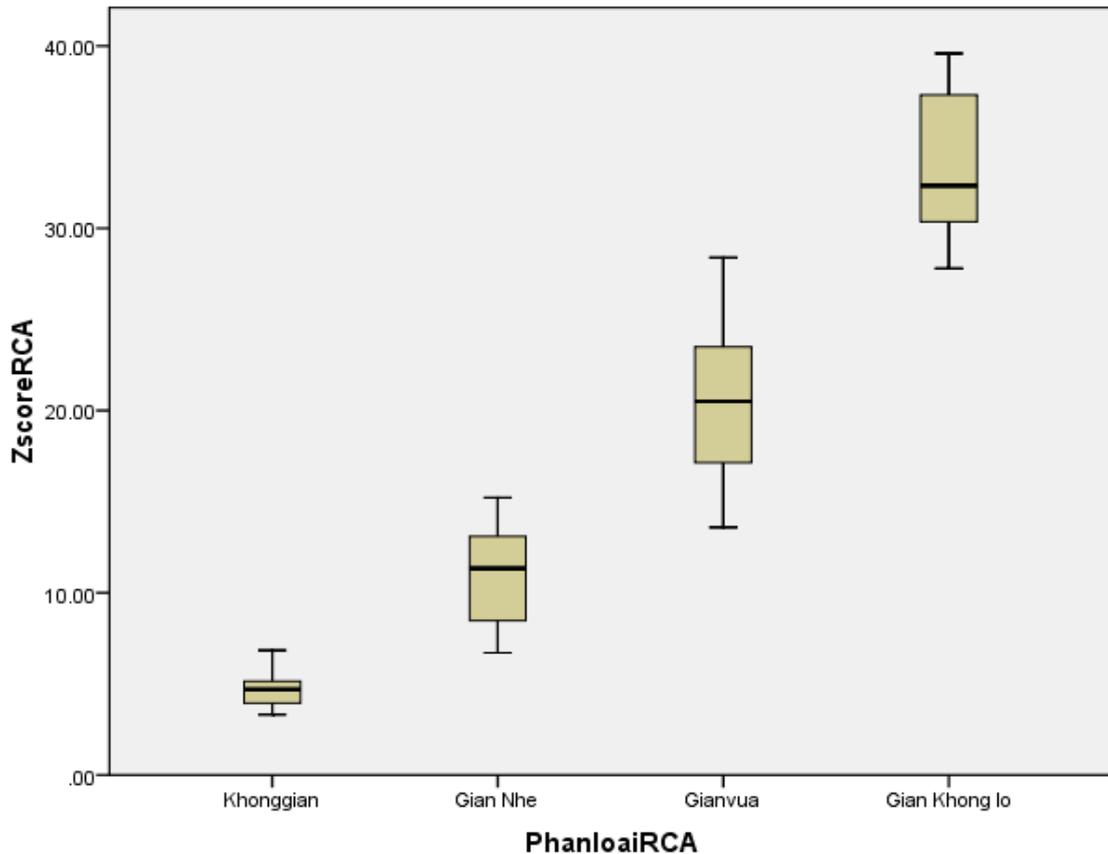


Biểu đồ 3.2. Phân bố chỉ số Z-score của ĐM liên thất trước theo mức độ tổn thương

Không giãn: ĐK <3mm trẻ <5 tuổi; ĐK < 4mm ở trẻ ≥ 5 tuổi.; Giãn nhẹ ĐK < 5mm; Giãn vừa ĐK ≥ 5 mm-8 mm. Giãn không lò ĐK ≥ 8 mm. Dòng kẻ bên trong hộp phân bố từ dưới lên trên thể hiện sự phân bố chỉ số Z-score tối thiểu, 25%, trung bình, 75% và tối đa.

Nhận xét: Trung vị chỉ số Z-score (SD) ở các nhóm lần lượt là: 4,6 (bình thường); 9,7 (giãn nhẹ); 19,5 (giãn vừa) và 32,42 (giãn không lò). Nhóm giãn vừa có khoảng cách chênh lớn nhất trong số 4 nhóm: 3,2 SD. Trong khi đó, nhóm bình thường có chênh lệch chỉ số Z-score nhỏ nhất: 0,9 SD. Khoảng dao động (SD): Giãn nhẹ (5,8-14,8); Giãn vừa (16,4-26,8); Giãn không lò (31,5-36,7). Phân khoảng dao động SD: Giãn nhẹ: 5SD-<10SD

(52,3%); $\geq 10SD$ (47,7%). 100% nhóm giãn vừa và giãn không lồ có ĐK $>10SD$.



Biểu đồ 3. 3. Phân bố chỉ số Z-score ĐMV phải theo mức độ tổn thương

Không giãn: ĐK $<3mm$ trẻ <5 tuổi; ĐK $<4mm$ ở trẻ ≥ 5 tuổi.; Giãn nhẹ ĐK $<5mm$; Giãn vừa ĐK $\geq 5mm-8mm$. Giãn không lồ ĐK $\geq 8mm$. Dòng kẻ bên trong hộp phân bố từ dưới lên trên thể hiện sự phân bố chỉ số Z-score tối thiểu, 25%, trung bình, 75% và tối đa.

Nhận xét: Trung vị chỉ số Z-score (SD) ở các nhóm lần lượt là: 4,7 (bình thường); 11,3 (giãn nhẹ); 20,5 (giãn vừa) và 32,3 (giãn không lồ). Nhóm giãn không lồ có khoảng cách chênh lớn nhất trong số 4 nhóm: 4,4 SD. Trong khi đó, nhóm giãn nhẹ có chênh lệch chỉ số Z-score nhỏ nhất: 1,1 SD. Khoảng dao động (SD): Giãn nhẹ (6,7-15,2); Giãn vừa (13,6-28,4); Giãn không lồ (27,8-39,6). Phân khoảng dao động SD: Giãn nhẹ: 5SD- $<10SD$ (35,7%); $\geq 10SD$ (64,3%). 100% ĐMV giãn vừa và không lồ đều có ĐK $>10SD$.

- Về khả năng phát hiện tổn thương phình ĐMV

Bảng 3.21. Giá trị chẩn đoán phình của siêu âm tim so với MSCT

		Chẩn đoán trên MSCT		
		Phình	Không phình	Σ
Chẩn đoán trên SA tim	Phình	55	13	68
	Không phình	77	315	392
	Tổng	132	328	460

Nhận xét: Độ nhạy: 41,7%

Độ đặc hiệu: 96,0%

Giá trị dự đoán dương tính: 80,9%

Giá trị dự đoán âm tính: 80,4%

Bảng 3. 22. Giá trị chẩn đoán phình của siêu âm tim so với MSCT trong trường hợp tuổi bệnh ≤ 12 tháng

		Chẩn đoán trên MSCT		
		Phình	Không phình	Σ
Chẩn đoán trên SA tim	Phình	39	5	44
	Không phình	21	91	112
	Tổng	60	96	156

Nhận xét: Độ nhạy: 65%

Độ đặc hiệu: 94,8%

Giá trị dự đoán dương tính: 88,6%

Giá trị dự đoán âm tính: 81,3%

Bảng 3. 23. Giá trị chẩn đoán phình của siêu âm tim so với MSCT trong trường hợp tuổi bệnh > 12 tháng

		Chẩn đoán trên MSCT		
		Phình	Không phình	Σ
Chẩn đoán trên SA tim	Phình	16	8	24
	Không phình	56	224	280
	Tổng	72	232	304

Nhận xét: Độ nhạy: 22,2%

Độ đặc hiệu: 96,6%

Giá trị dự đoán dương tính: 66,7%

Giá trị dự đoán âm tính: 80,0%

Bảng 3.24. Đối chiếu siêu âm tim và MSCT trong chẩn đoán phình ĐMV

<i>Vị trí ĐMV và các dạng tổn thương</i>			<i>Chẩn đoán trên MSCT</i>		
			<i>Phình</i>	<i>Không phình</i>	Σ
<i>Chẩn đoán trên SA tim</i>	<i>LMCA</i>	Phình	6	<u>5</u>	11
		Không phình	<u>10</u>	94	104
	<i>LAD</i>	Phình	16	<u>5</u>	21
		Không phình	23	71	94
	<i>LCx</i>	Phình	4	1	5
		Không phình	<u>16</u>	94	110
	<i>RCA</i>	Phình	29	2	31
		Không phình	28	56	84

Nhận xét: Trên SA tim, phình ĐM mũ và ĐMV trái thường bị bỏ sót hơn các ĐMV còn lại (Âm tính giả) với tỷ lệ lần lượt là 16/20 (80%); 10/16 (62,5%). Ngược lại, ĐMV trái và ĐM liên thất trước lại hay bị chẩn đoán quá mức (Dương tính giả) với tỷ lệ lần lượt là 5/11(45,5%) và 5/21 (23,8%).

Bảng 3.25. Giá trị của siêu âm tim so với MSCT trong việc phát hiện tổn thương phình ở từng ĐMV

<i>Giá trị SA tim trong phát hiện phình ĐMV</i>	<i>Vị trí ĐMV</i>			
	<i>LMCA</i>	<i>LAD</i>	<i>LCx</i>	<i>RCA</i>
Độ nhạy (%)	37,5	41,0	25,0	50,5
Độ đặc hiệu (%)	94,9	93,4	98,9	96,6
Giá trị tiên đoán dương tính (%)	54,5	76,2	80,0	93,5
Giá trị tiên đoán âm tính (%)	90,4	75,5	85,5	66,7

Nhận xét: Trên SA tim, khả năng phát hiện phình ĐM mũ (25%) thấp nhất trong các ĐMV. Tuy nhiên, độ đặc hiệu của SA trong việc xác định có phình ĐMV lại rất cao ở tất cả các ĐMV, dao động từ 93,4%-96,6%.

3.3.1.2. SA tim trong theo dõi tiến triển tổn thương phình ĐMV

Bảng 3.26. Tiến triển tổn thương phình ĐMV theo dõi trên siêu âm tim

Vị trí ĐMV	Tổn thương ban đầu		Kết quả theo dõi			p_2
	n	ĐK trung bình (SD)	n	ĐK trung bình (SD)	Tỷ lệ hồi phục(%)	
LMCA	26	13,3±5,5	8	7,5±4,7	69,2	<0,01
LAD	29	22,1±5,0	15	10,2±10,0	48,3	<0,01
LCX	4	31,0±23,6	4	13,2±12,5	0,0	>0,05
RCA	35	24,4±6,8	18	18,8±12,3	48,6	<0,05
Tổng	94		45		$p_1 > 0,05$	

p_1 : So sánh tỷ lệ hồi các ĐMV; p_2 So sánh ĐK trung bình (SD)

Nhận xét: Theo dõi trên SA tim, không có sự khác biệt tỷ lệ hồi phục các ĐMV bị phình ($p > 0,05$) nhưng kích thước các ĐMV bị phình có giảm đi rõ rệt trong thời gian theo dõi ở tất cả các ĐMV. Giảm kích thước ĐMV bị phình được ghi nhận khác biệt có ý nghĩa ở cả 3 ĐMV: LMCA; LAD và RCA ($p < 0,05$).

3.3.2 Vai trò của MSCT-256

3.3.2.1. Theo dõi tiến triển tổn thương ĐMV trên chụp MSCT-256

Nghiên cứu 26 BN còn di chứng tổn thương ĐMV ở lần chụp thứ nhất với tổng số 58 ĐMV bị tổn thương, trong đó số BN có số ĐMV bị tổn thương lần lượt là: 8 BN (1 ĐMV); 5 BN (2 ĐMV); 12 BN (3 ĐMV) và 1 BN (4 ĐMV). Các BN này được tiến hành chụp MSCT-256 dãy lần 2, kết quả cho thấy:

Tỷ lệ hồi phục ĐMV là 26,9% (7/26) BN.

Tỷ lệ hồi phục ĐMV bị tổn thương là 40,4% (23/57) ĐMV (Không tính 1RCA có tổn thương phình ở lần chụp thứ nhất nhưng lần 2 nhiều ảnh không đánh giá).

Bảng 3. 27. Đặc điểm tổn thương ĐMV tồn dư ở lần chụp thứ nhất

Vị trí ĐMV	Phình (\pm hẹp,vôi hóa)	Hẹp,vôi hóa	Σ tổn thương/ Σ ĐM
LMCA	8 (1 vôi hóa)	0	8/8
LAD	15 (2 vôi hóa)	1	16/16
LCx	8	0	8/7*
RCA	31 (4 vôi hóa; 2 hẹp)	0	31/26**
PDA	1	0	1/1
Σ	63 (7 vôi hóa; 2 hẹp)	1	64/58

Ghi chú: PDA: Động mạch liên thất sau. * 1 LCx có tổn thương tại 2 vị trí ; ** 1 RCA tổn thương tại 2 vị trí; 2 RCA có tổn thương tại 3 vị trí .

Nhận xét: Bất cứ ĐMV nào cũng có thể bị tổn thương. Một ĐMV có thể bị tổn thương đồng thời tại nhiều vị trí. Các tổn thương vôi hóa, hẹp hiếm khi xuất hiện đơn độc tại ĐMV không có tổn thương mà thường xuất hiện đồng thời ở ĐMV có tổn thương phình.

Bảng 3.28. Thay đổi số lượng, kích thước tổn thương phình trên MSCT

ĐMV	Kết quả chụp lần 1		Kết quả chụp lần 2		p
	n	ĐK(SD)	n	ĐK(SD)	
LMCA	8	9,9 \pm 4,0	2	6,2 \pm 4,1	>0,05
LAD	15	14,5 \pm 6,1	8	9,9 \pm 6,2	<0,05
LCx	7	11,5 \pm 3,0	4	8,4 \pm 5,0	>0,05
RCA	25*	18,3 \pm 8,4	15	12,1 \pm 9,5	<0,05

Ghi chú: * Không đánh giá 1RCA do nhiễu ảnh ở lần chụp thứ 2.

Nhận xét: Nhìn chung, các tổn thương phình không những thay đổi về hình thái mà còn thay đổi về kích thước. Kích thước trung bình tổn thương phình giảm đi có ý nghĩa được ghi nhận ở ĐM liên thất trước và ĐMV phải ($p < 0,05$).

Bảng 3.29. Diễn biến tổn thương ĐMV qua hai lần chụp MSCT

Tổn thương ĐMV	LMCA		LAD		LCx		RCA*	
	Chụp lần 1	Chụp lần 2	Chụp lần 1	Chụp lần 2	Chụp lần 1	Chụp lần 2	Chụp lần 1	Chụp lần 2
Hồi phục		5		6		3		8
Phình	7	2	13	7+1*	7	3+2*	21	8
Phình/±hẹp, vôi	1	1	3	3	0	0+1**	5	5+4**
Σ ĐMV còn tổn thương	8	3	16	11	7	6	26	17
Tỷ lệ hồi phục ĐMV bị phình		5/7		6/13		3/7		8/21
Tỷ lệ hồi phục ĐMV bị tổn thương		5/8		6/16		3/7		8/25

Ghi chú; *: Tổng thương phình mới xuất hiện. **: Chuyển dạng tổn thương từ phình → phình/hẹp, vôi. 1 RCA không đánh giá chụp lần 2 do nhiễu ảnh. IPDA hồi phục hoàn toàn.

Nhận xét:

Các tổn thương phình vẫn có xu hướng tiếp tục hồi phục theo thời gian: 5/7 LMCA; 6/13 LAD; 3/7 LCx; 8/21 RCA hồi phục hoàn toàn về kích thước và hình thái.

Các tổn thương phình có thể tiến triển, xuất hiện hẹp, vôi hóa theo thời gian: 1LCx; 4 RCA.

Ghi nhận có phình mới xuất hiện ở LAD và LCx trước đây không có tổn thương và thêm 1 vị trí phình mới ở RCA trước đây đã có tổn thương.

Các tổn thương phình kèm theo hẹp, vôi hóa không bao giờ hồi phục mà tiến triển nặng dần theo thời gian.

3.3.2.2. Đánh giá phân loại tổn thương ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki bằng chụp MSCT-256 dãy ĐMV

Dùng MSCT để đánh giá hồi phục ĐMV có tổn thương \geq độ III, thời gian theo dõi trung bình: $37,2 \pm 42$ tháng (dao động 3-204 tháng; trung vị 20 tháng) chúng tôi thấy, 44/89 (49,4%) BN vẫn còn di chứng tồn dư ít nhất 1 ĐMV.

Bảng 3.30. Kết quả theo dõi, đánh giá tổn thương ĐMV trên chụp MSCT

Hình thái tổn thương ĐMV	Vị trí ĐMV còn tổn thương tồn dư				Σ tổn thương
	LMCA	LAD	LCx	RCA	
Giãn	0	1	1	0	2
Phình	8	22/21 ^{a*}	13/12 ^{b*}	29/24 ^{c*}	72
Phình (+vôi)	1	2	1	5	9
Phình (+hẹp)	0	0	0	1(15%)	1
Hẹp (+vôi)	0	1(15%)	0	0	1
Hẹp	0	0	0	1(90%)	1
Phình (+vôi, hẹp)	0	1(80%)	0	3(50-90%)	4
Σ động mạch	9	26	14	34	90/83^{d*}

Ghi chú: *: Số tổn thương/ số ĐMV; a: 1LAD tổn thương tại 2 vị trí; b: 1LCx tổn thương tại 2 vị trí; c: 3RCA tổn thương tại 2 vị trí, 1RCA tổn thương tại 3 vị trí; d: 83 ĐMV có tổn thương tồn dư bao gồm 77 ĐMV chỉ tổn thương tại 1 vị trí; 5 ĐMV (3RCA; 1 LAD; 1LCx) tổn thương tại 2 vị trí và 1 ĐMV (RCA) tổn thương tại 3 vị trí.

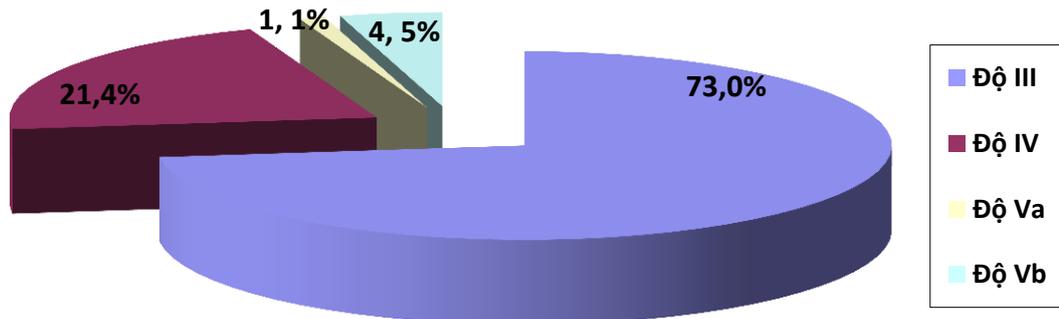
Nhận xét: 44 BN còn di chứng có tổn thương tồn dư tại 83 ĐMV với 90 vị trí tổn thương. Di chứng tổn thương tồn dư ĐMV rất đa dạng, ở nhiều cấp độ: giãn, phình, vôi hóa, hẹp. Di chứng tồn dư thường gặp nhất là tổn thương phình (72/90; 80,0%). Các dạng tổn thương có thể xuất hiện đơn độc trên mỗi ĐMV hoặc kết hợp các dạng tổn thương trên cùng động mạch: phình; vôi; hẹp, hoặc kết hợp phình/ vôi, hẹp.

Bảng 3.31. Các vị trí tổn thương ĐMV tồn dư trên chụp MSCT-256 dãy ĐMV trên từng bệnh nhân (n=44)

Số ĐMV	Vị trí ĐMV	Tổng số (n;%)
1 ĐMV		18 (40,9%)
	LMCA	2(4,6%)
	LAD	3 (6,8%)
	LCx	0 (0%)
	RCA	13 (29,5%)
2 ĐMV		16 (36,4%)
	LMCA+LAD	1
	LMCA+ LCx	0
	LMCA+ RCA	2
	LAD+ LCx	4
	LAD+RCA	8
	LCx+ RCA	1
3 ĐMV		7 (15,9%)
	LMCA+LAD+LCx	0
	LMCA+LAD+RCA	1
	LAD+LCx+RCA	6
	LMCA+LCx+RCA	0
4 ĐMV		3 (6,8%)

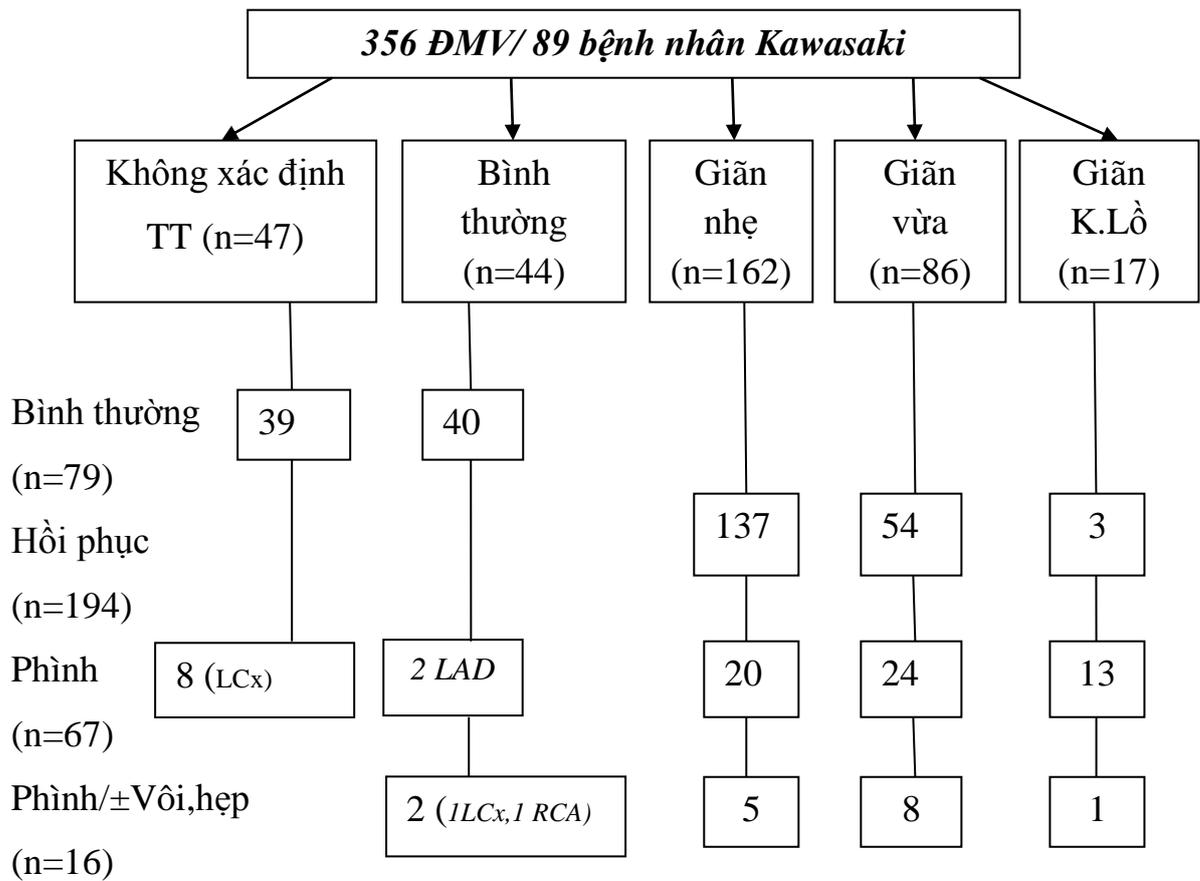
Nhận xét: Số bệnh nhân có tổn thương ≥ 2 ĐMV chiếm đa số (26/44; 59,1%). Không gặp tổn thương đơn độc ở ĐM mũ. Tổn thương tồn dư gặp nhiều nhất ở ĐMV phải: 34/44 BN (77,3%); sau đó là động mạch liên thất trước: 26/44 BN (59,1%). Ít gặp hơn là động mạch mũ : 14/44 BN (31,8%) và thân chung ĐMV trái : 9/44 BN (20.5%).

Phân độ tổn thương ĐMV trên MSCT256 dẫy



Biểu đồ 3. 4. Phân loại mức độ tổn thương ĐMV dựa theo MSCT 256 dẫy

Nhận xét: 21,4% bệnh nhân có tổn thương ĐMV độ IV và 5,6% bệnh nhân có tổn thương ĐMV độ V (Va + Vb).



Sơ đồ 3. Diễn biến tổn thương ĐMV theo phân loại tổn thương ban đầu trên SA bằng chụp MSCT 256 dãy ĐMV (theo số lượng vị trí ĐMV tổn thương)

Nhận xét: 12 ĐMV bị phình được phát hiện trên MSCT nhưng không được phát hiện tổn thương tồn dư giai đoạn bán cấp trên SA tim. Ngay cả các ĐMV giãn nhẹ trong giai đoạn bán cấp vẫn có thể diễn tiến hẹp/ vôi hóa ĐMV theo thời gian.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

89 BN được đưa vào nghiên cứu gồm 24 BN mắc bệnh trước năm 2012 và 65 BN mắc bệnh trong giai đoạn từ năm 2012-2016, chiếm khoảng 2/3 số BN có tổn thương ĐMV tồn dư giai đoạn này. Kết quả bảng 3.1 cho thấy, tuổi mắc bệnh chủ yếu dưới 4 tuổi, trong đó tuổi mắc bệnh ≤ 12 tháng (62, 9%); tuổi mắc bệnh từ 12-48 tháng (31,5%). Lứa tuổi ≥ 48 tháng ít gặp (5,6%). Tuổi mắc bệnh trung bình $15,1 \pm 14,6$ tháng, (trung vị: 10 tháng) và thường gặp ở trẻ nam (71,9%). Tỷ lệ BN thuộc thể không điển hình/ không đầy đủ (20,2%); không được truyền IVIG (6,7%); kháng truyền IVIG (25,3%); Kawasaki tái phát (5,6%); truyền IVIG muộn sau 10 ngày (47%) và 39,8% BN đã có tổn thương ĐMV trước truyền IVIG. Ghi nhận trong nghiên cứu với ngày truyền IVIG trung bình $10,7 \pm 3,6$ ngày.

Do nghiên cứu của chúng tôi chỉ đưa vào một số BN có tổn thương mạch vành tồn dư sau 2 tháng, được chụp MSCT ít nhất 1 lần, tức là một số BN có tổn thương ĐMV giai đoạn cấp đã hồi phục hoặc vẫn còn một số BN có tổn thương mạch vành tồn dư, nhưng không tiếp tục theo dõi hoặc chưa được chụp MSCT, vì lý do sức khỏe, kinh tế...chưa được đưa vào nghiên cứu đánh giá. Vì vậy, các yếu tố kể trên chưa phản ánh chính xác có ưu thế trong nhóm BN nghiên cứu, dù những BN này còn tổn thương ĐMV tồn dư sau 2 tháng. Tuy vậy, tần suất một số yếu tố được cho có liên quan đến tổn thương ĐMV tồn dư trong nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi cũng

tương tự với đánh giá của Naomi Kitamo[95] trên các bệnh nhân Kawasaki còn tổn thương ĐMV tồn dư sau 1-2 tháng (bảng 4.1).

Bảng 4. 1. Tần suất xuất hiện các yếu tố được cho có liên quan đến tổn thương ĐMV tồn dư đến giai đoạn bán cấp (1- 2 tháng)

	Chúng tôi	Naomi Kitamo[95]
Trẻ nam	71,9%	69,6%
Tuổi mắc bệnh ≤ 12 tháng	62,9%	28,3%*
Thể K điển hình/ k.đầy đủ	20,2%	0
Không truyền IVIG	6,7%	8,7%
Truyền IVIG ≥ 10 ngày	47%	2,2%**
Kawasaki kháng thuốc	25,3%	71,7%
Kawasaki tái phát	5,6%	0%

*: Tuổi mắc bệnh <11 tháng; **: Truyền IVIG sau 7 ngày

Đánh giá tổn thương ĐMV tồn dư sau 1-2 tháng, tỷ lệ trẻ có tuổi mắc bệnh ≤ 12 tháng trong nghiên cứu của Naomi Kitamo thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ do nghiên cứu chỉ lấy các bệnh nhân < 11 tháng. Mặt khác, tỷ lệ bệnh nhân truyền IVIG sau 10 ngày của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Naomi Kitamo (47% vs 2,2%). Trong khi Naomi Kitamo đã coi truyền IVIG sau 7 ngày đã là truyền muộn. Đồng hành là tỷ lệ Kawasaki kháng thuốc của chúng tôi thấp hơn so với tác giả này (25,3% vs 71,7%). Kết quả cũng gợi chúng ta câu hỏi, liệu chẳng truyền IVIG sớm trước 7 ngày là yếu tố nguy cơ kháng truyền IVIG. Giả thuyết này cũng được ủng hộ của nhiều tác giả khác [96].

4.1.2. Tổn thương động mạch vành khi bắt đầu đưa vào nghiên cứu

- ***Số lượng, mức độ, vị trí, hình thái tổn thương động mạch vành***

Nét đặc trưng viêm mạch máu trong bệnh Kawasaki có tính chất lan tỏa mang tính hệ thống. Tổn thương không chỉ ở hệ ĐMV mà tất cả các mạch hệ thống đều có thể bị viêm [97, 98]. Một loạt các báo cáo ca bệnh về phình mạch hệ thống được ghi nhận khi chẩn đoán, điều trị, theo dõi và mổ tử thi ở BN Kawasaki cho thấy, phình mạch có thể ở bất cứ vị trí nào trên hệ tuần hoàn như: động mạch chủ ngực, động mạch chủ ngang, động mạch chủ bụng [99, 100], [101], thậm chí ở động mạch gan [102]. Nghiên cứu của Kato và cộng sự [79] theo dõi 594 trường hợp Kawasaki, phình giãn mạch hệ thống cũng chỉ gặp ở 13/594 (2,2%) trường hợp. Chưa có trường hợp nào có phình mạch hệ thống mà ĐMV lại bình thường. Mặc dù đã cố gắng tìm hiểu các biểu hiện viêm phình mạch hệ thống ở nhóm BN nghiên cứu, nhưng chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào có phình mạch hệ thống.

Một BN có thể bị viêm một hoặc nhiều ĐMV ở các mức độ khác nhau. Tổn thương viêm ĐMV không những chỉ gặp ở một vị trí động mạch mà còn gặp ở nhiều vị trí của cùng động mạch tạo nên hình ảnh đặc trưng tổn thương viêm mạch vành trong bệnh Kawasaki (tổn thương dạng tràng hạt, gấp khúc nhiều đoạn). Kết quả bảng 3.2 cho thấy, một BN có thể bị tổn thương đồng thời nhiều ĐMV. Số BN bị tổn thương ≥ 3 ĐMV chiếm ưu thế (71/89; 79,8%). Trên cùng một BN, nhiều ĐMV bị tổn thương ở nhiều mức độ khác nhau. Tổn thương ĐMV giãn vừa và giãn không lồ chiếm đa số (47/89: 52,8%) BN. Khi tổn thương ĐMV nặng, BN thường bị tổn thương đồng thời nhiều ĐMV. Kết quả bảng 3.3 cho thấy, 89 BN khi đưa vào nghiên cứu có tổn thương 265 ĐMV tồn dư sau 2 tháng với số lượng từng loại ĐMV bị tổn thương như sau : LMCA (85); LAD (77); LCx (23) và RCA (80). Giãn ĐMV không lồ chỉ gặp ở 17/265 (6,4%) động mạch bị tổn thương và thường gặp

hơn ở ĐMV phải (9/17; 52,9%). Tất cả các ĐMV đều có thể bị tổn thương ở các mức độ. Phình mạch vành cũng gặp ở tất cả các ĐMV, chiếm 35,5% (94/265) số ĐMV bị tổn thương (bảng 3.4). Nghiên cứu cũng ghi nhận, tỷ lệ phình ĐMV phải cao nhất (43,8%), cao hơn rõ rệt so với ĐM mũ (17,4%) với $p < 0,05$ mà không ghi nhận sự khác biệt tỷ lệ phình ĐMV giữa các nhóm ĐMV còn lại ($p > 0,05$). Theo Kitamura S [103], phình ĐMV thường gặp hơn ở đoạn gần của LAD và RCA, hiếm gặp hơn ở LMCA và LCx. Như vậy, LCx ít gặp tổn thương nhất, tỷ lệ tổn thương chỉ bằng khoảng 1/3 so với 3 ĐMV còn lại. Điều này cũng tương tự như đánh giá của Cedric Manlhiot và cộng sự [104], tỷ lệ tổn thương LCx chỉ khoảng 3% so với tổn thương 3 ĐMV còn lại 8-11%. Phải chăng do động mạch này khó đánh giá nên bỏ sót trên SA hay thực sự ít bị tổn thương vì là nhánh ĐM phụ, ít chịu ảnh hưởng áp lực huyết động? Nghiên cứu của Etsuko Tsuda và cộng sự [105] trên 245 BN Kawasaki có phình giãn ĐMV không lồ giai đoạn cấp cũng cho thấy, chủ yếu tổn thương hai động mạch (57%); tổn thương một động mạch đơn thuần: RCA (20%); LAD (23%). Các tác giả đồng quan điểm giải thích hiện tượng này do viêm mạch máu có tính chất lan tỏa nên thường tổn thương đồng thời nhiều ĐMV trên cùng BN.

Nghiên cứu của Ming-Tai Lin và cộng sự [106] trên 1073 BN Kawasaki cho thấy, tỷ lệ tổn thương ĐMV tồn dư sau 1 tháng là 18,3% trong đó 11,6% giãn nhẹ; 4,1% giãn vừa và 2,5% giãn khổng lồ. Tỷ lệ này không có xu hướng giảm đi trong 4 năm trở lại đây [107]. Do nghiên cứu chỉ đưa vào những BN có tổn thương ĐMV tồn dư sau 2 tháng, khi mà phần lớn các tổn thương giãn ĐMV chỉ ở mức độ nhẹ đã hồi phục. Mặt khác nghiên cứu cũng chỉ lựa chọn những BN mắc bệnh trước năm 2012 có tổn thương phình trên SA giai đoạn bán cấp, nên tỷ lệ tổn thương ĐMV ở dạng phình chiếm tỷ lệ cao hơn báo cáo kể trên.

- **Một số yếu tố lâm sàng liên quan đến mức độ tổn thương ĐMV**

Kết quả bảng 3.5 cho thấy, giãn ĐMV mức độ vừa và giãn ĐMV không lõ thường gặp hơn ở các trẻ thuộc thể bệnh không điển hình (OR=4,0; 95% CI: 1,2-13,5; $p<0,05$); tổn thương ĐMV xuất hiện muộn sau khi đã được dùng IVIG (OR=0,2; 95% CI: 0,1-0,6; $p<0,01$); và dùng IVIG muộn sau 10 ngày (OR=3,2; 95% CI: 1,3 -7,8; $p<0,05$). Dùng IVIG muộn sau 10 ngày làm chậm trễ việc ngăn chặn và trung hòa các độc tố viêm khiến thành mạch viêm tiến triển và xuất hiện phình mạch. Có lẽ do giãn ĐMV được lấy làm tiêu chuẩn bổ sung để chẩn đoán các thể không điển hình/không đầy đủ nên trong những trường hợp này thường là những phình giãn ĐMV rõ ràng mới được chọn, do vậy tỷ lệ giãn ĐMV mức độ vừa và không lõ ở nhóm này cao hơn so với nhóm thuộc thể điển hình.

Nghiên cứu của Maho Yamashita và cộng sự [108] cho thấy, kháng truyền IVIG, nhập viện muộn có liên quan đến phình mạch vành không lõ. Kháng truyền IVIG, tỷ lệ giãn ĐMV không lõ cao gấp khoảng 14 lần so với nhóm không kháng (OR=13.9; 95% CI:7.8-24.8). Nhập viện muộn đồng nghĩa với việc được dùng IVIG muộn hoặc không được dùng IVIG không những làm gia tăng nguy cơ tổn thương ĐMV, mà còn là nguy cơ tổn thương ĐMV nặng. Nghiên cứu của Ming-Tai Lin và cộng sự [106] lại thấy, trẻ nam truyền IVIG muộn là hai yếu tố độc lập liên quan đến mức độ tổn thương ĐMV. Khi phân tích đa biến (bảng 3.6) chúng tôi nhận thấy, chỉ có thời điểm xuất hiện tổn thương ĐMV trước hay sau truyền IVIG là yếu tố độc lập liên quan đến mức độ tổn thương ĐMV. Tỷ lệ phình giãn ĐMV mức độ vừa, không lõ ở nhóm BN tổn thương ĐMV xuất hiện muộn sau truyền IVIG gấp hơn 3 lần so với nhóm tổn thương ĐMV xuất hiện sớm khi truyền IVIG ($p<0,05$). Lý giải hiện tượng này, do trong nhóm BN của chúng tôi, khi phát

hiện có tổn thương ĐMV, dù nhẹ hoặc có tổn thương ĐMV nặng nhưng phản ứng viêm vẫn tăng cao, BN vẫn sốt và có các biểu hiện lâm sàng tại nên chỉ định IVIG vẫn được đặt ra. Chính điều này khiến các nhà lâm sàng sốt sắng trong việc chỉ định IVIG tức thì ngay sau khi SA tìm được thiết lập, và việc theo dõi dường như sát sao hơn. Khi đã có giãn mạch vành, IVIG tuy không có khả năng hồi phục tổn thương nhưng cũng ngăn chặn các tổn thương viêm tiến triển tiếp theo và ĐMV sẽ không bị viêm nặng hơn. Trong khi đó, những ĐMV chưa có tổn thương, dù đã được dùng IVIG, nhưng tổn thương viêm vẫn tiến triển rất nặng do nồng độ IVIG đưa vào dường như chưa đủ (đáp ứng không hoàn toàn) hoặc không thể trung hòa (kháng IVIG) các độc tố viêm, dẫn tới viêm ĐMV vẫn tiến triển nặng dần theo thời gian. Do vậy, cần phải có nhiều nghiên cứu hơn nữa để xác định các yếu tố liên quan, không chỉ có hay không tổn thương ĐMV, mà còn cần xác định các yếu tố này liên quan đến mức độ tổn thương ĐMV, đặc biệt là liên quan đến hình giãn ĐMV không lồ mới có hy vọng phòng tránh được bệnh tim ở người trưởng thành.

4.1.3. Đặc điểm tổn thương ĐMV trên SA tìm khi chụp MSCT

Các trẻ mắc bệnh Kawasaki thường ở lứa tuổi nhỏ, tổn thương mạch vành trong bệnh Kawasaki lại thường ở đoạn gần, trong giai đoạn cấp, bán cấp, tổn thương chỉ gặp dưới dạng giãn, phình, hoặc huyết khối ĐMV mà không gặp tổn thương dạng hẹp. Với máy SA có độ phân giải tốt, việc phát hiện các tổn thương ĐMV trong giai đoạn cấp, bán cấp không phải là quá khó khăn. Tuy nhiên, theo thời gian, phần vì bệnh nhân lớn tuổi, phần vì các tổn thương viêm ĐMV diễn biến thâm lạng, đại đa số các phình giãn ĐMV có xu hướng hồi phục thu nhỏ về kích thước, một số trở nên hẹp, vôi hóa theo thời gian, đặc biệt là các phình giãn lớn, khi đó SA trở nên bị hạn chế trong việc đánh giá các tổn thương này. Theo dõi lâu dài các tổn thương ĐMV từ giai đoạn cấp, chúng tôi nhận thấy, trên SA một số tổn thương phình đã hồi phục

thu nhỏ kích thước, thậm chí hết phình giãn. Liệu các tổn thương ĐMV có thực sự hồi phục hay các tổn thương đã trở nên hẹp, vô hóa? Liệu SA có bỏ sót một số tổn thương phình ở đoạn xa ĐMV? Bảng 3.7 cho thấy, trong vòng 1 năm sau khi mắc bệnh với hình ảnh trên SA tim còn phình là chủ yếu (23/38 BN). Các năm sau đó, trên SA tim ít ghi nhận còn hình ảnh phình, mặc dù trước đó các BN này có phình. Do vậy, sử dụng chụp MSCT như là phương pháp kiểm chứng kết quả đánh giá tổn thương ĐMV trên SA trong nhóm BN nghiên cứu. MSCT được tiến hành đồng thời sau mỗi lần SA trong vòng 1-7 ngày. Thời điểm chụp MSCT lần đầu tương ứng với tuổi bệnh lần lượt là: ≤ 12 tháng (38BN); $12-\leq 24$ tháng (21 BN); $24-\leq 72$ tháng (20 BN); >72 tháng (10 BN).

4.2. Diễn biến tổn thương động mạch vành và các yếu tố liên quan đến hồi phục động mạch vành ở trẻ em mắc bệnh Kawasaki

4.2.1. Lâm sàng, điện tâm đồ

Biểu hiện tổn thương tim mạch khác nhau giữa các cá thể về mức độ và các giai đoạn bệnh. Tổn thương tim mạch giai đoạn cấp là hình ảnh viêm cơ tim, van tim, rối loạn dẫn truyền và phình mạch vành. Tổn thương ở giai đoạn muộn chủ yếu là hẹp ĐMV và các dư hậu của nó. Nguyên nhân tử vong cũng như các biểu hiện lâm sàng tổn thương tim mạch trong giai đoạn cấp, chủ yếu là các biểu hiện suy tim, rối loạn dẫn truyền và vỡ phình ĐMV, hiếm gặp hơn nhồi máu cơ tim do huyết khối mạch vành. Giai đoạn sau là biểu hiện bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim.

Có lẽ do việc dùng chống đông sớm, hiệu quả mà chúng tôi chưa gặp trường hợp nào nhồi máu cơ tim do huyết khối mạch vành như y văn vẫn mô tả. Khác với người lớn, hẹp, tắc ĐMV do hậu quả xơ vữa mạch còn ở bệnh nhân Kawasaki, hẹp, tắc ĐMV là kết hợp nhiều cơ chế, trong đó cơ chế chủ

yếu là viêm mạch vành tiến triển tiềm tàng, tổn thương xơ hóa, dày lớp áo giữa tạo thành hình ảnh đặc trưng bệnh lý mạch vành mắc phải giai đoạn muộn sau này: hẹp ĐMV do dày thành mạch trên một/ nhiều đoạn ĐMV kèm theo/ không phình giãn ĐMV. Cho đến thời điểm này, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 5 BN có biểu hiện hẹp ĐMV, trong đó 4 BN hẹp ĐMV mức độ nặng (bảng 3.17) có chỉ định chụp mạch vành quy ước, can thiệp mạch vành nhưng không thấy biểu hiện lâm sàng của thiếu máu cơ tim cục bộ. Nghiên cứu của Kevin G và cộng sự [93] cũng chứng tỏ điều này, trong 12 BN Kawasaki có nhồi máu cơ tim hoặc tắc ĐMV, chỉ có 4 BN có biểu hiện nhồi máu cơ tim trên lâm sàng, 8 BN không có triệu chứng, mà biểu hiện thiếu máu cơ tim được phát hiện khi thăm khám thường xuyên trên chẩn đoán hình ảnh. Thực tế là, có tới 1/3 số trẻ được can thiệp mạch vành qua da và 1/7 số trẻ được bắc cầu ĐMV nhưng không có triệu chứng thiếu máu cơ tim trên lâm sàng [109]. Nghiên cứu 195 các trường hợp nhồi máu cơ tim ở BN Kawasaki tại Nhật Bản, có đến 37% các trường hợp trước đó không có triệu chứng [110]. Đây là biểu hiện khác biệt tổn thương hẹp tắc ĐMV ở BN Kawasaki so với các tổn thương hẹp tắc ĐMV ở người lớn. Biểu hiện lâm sàng này được giải thích do sự khác biệt tổn thương giải phẫu với sự tái tạo tuần hoàn bàng hệ nhiều ở trẻ em và tổn thương về hình thái học ĐMV trong quá trình tiến triển tổn thương ĐMV từ giai đoạn cấp. Cũng vì thế trên ĐTĐ cơ bản và Holter điện tâm đồ, chúng tôi không ghi nhận có biểu hiện thiếu máu cơ tim và trong 4 BN nghiên cứu của chúng tôi dù có hẹp ĐMV đáng kể nhưng chưa có triệu chứng lâm sàng. Chúng tôi cũng không ghi nhận trường hợp nào bị vỡ phình ĐMV trong nhóm BN nghiên cứu trong thời gian theo dõi, mặc dù có phình lớn, gấp khúc nhiều đoạn ĐMV.

4.2.2. Diễn biến tổn thương động mạch vành qua chẩn đoán hình ảnh

4.2.2.1. Thoái triển, hồi phục (Regression) ĐMV và các yếu tố liên quan

Kết hợp SA tim và MSCT-256 dãy, dùng MSCT-256 để khẳng định kết quả đánh giá hồi phục ĐMV của SA tim. Với thời gian theo dõi trung bình là $37,2 \pm 42,0$ tháng (dao động 3-204 tháng; trung vị: 20 tháng), tỷ lệ hồi phục ĐMV là 50,6% (45/89) BN và tỷ lệ hồi phục ĐMV tổn thương là 73,2% (194/265) ĐMV. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Kevin G [93], hồi phục kích thước ĐMV trong 2 năm đầu xuất hiện ở 269/361 (75%) BN. Sự khác biệt này có lẽ do BN của chúng tôi tổn thương nhiều ĐMV hơn: 79,8% (71/89) BN có tổn thương ≥ 3 ĐMV; mức độ tổn thương ĐMV nặng hơn: 52,8% (47/89) BN tổn thương ĐMV từ mức độ vừa trở lên. Đặc biệt, 12,4% (11/89) BN tổn thương ĐMV nặng, phình giãn ĐMV không lồ (Bảng 3.2) nên khả năng hồi phục kém hơn so với nhóm BN trong nghiên cứu của Kevin G: tổn thương 1 ĐMV (67%), tổn thương ĐMV mức độ nhẹ (63%) và tỷ lệ giãn ĐMV không lồ (Z-score >10 SD) chỉ là 18% BN. Mặt khác, việc phân loại mức độ tổn thương ĐMV trong nghiên cứu của Kevin G tính theo chỉ số Z-score, thường hay đánh giá quá mức mức độ tổn thương. Tác giả cũng cho thấy, những BN bị tổn thương cả 2 ĐMV thì khả năng hồi phục thấp hơn so với BN chỉ bị tổn thương 1 ĐMV (45% vs 86% (LAD); 84% (RCA); HR=0,38, $p < 0.001$). Do vậy, tỷ lệ hồi phục ĐMV của chúng tôi được suy đoán tương đương so với nghiên cứu của Kevin G.

Xem xét tiến triển tổn thương ĐMV theo vị trí tổn thương chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ hồi phục hệ ĐMV trái cao hơn ĐMV phải (bảng 3.9) trong đó tỷ lệ hồi phục LMCA là cao nhất 89,4%, tiếp đến là LCx (78,3%); LAD (68,8%). Khả năng hồi phục của RCA là thấp nhất (58,8%). Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa chỉ được ghi nhận ở LMCA vs LAD/ RCA ($p < 0.01$) mà không được ghi nhận ở LMCA vs LCx hay giữa ba ĐM còn lại với nhau (LCx; LAD; RCA; $p > 0,05$). Đồng thời, tỷ lệ di chứng tồn dư ở RCA cũng là

cao nhất (33/71; 46,5%). Ghi nhận này cũng tương tự như đánh giá của Kevin G [93], trong 458 ĐMV bị phình của 361 BN được theo dõi thường xuyên thấy, tỷ lệ hồi phục ĐMV trái cũng cao hơn so với ĐMV phải (211/280; 75% vs 119/178; 65%). Kết quả nghiên cứu bảng 3.9 cũng ghi nhận, trong số các tổn thương tồn dư dưới dạng phình đơn thuần và phình kết hợp vôi hóa/hẹp, thì RCA vẫn chiếm ưu thế. Các di chứng phình kết hợp vôi hóa/ hẹp là các di chứng tồn dư không có khả năng hồi phục. Xét trên góc độ này, di chứng tồn dư không có khả năng hồi phục ở RCA cũng là cao nhất 9/33 (27,2%); tiếp theo đó là LAD và LMCA với tỷ lệ lần lượt là 4/24 (16,7%); 1/9 (11,1%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Cần nhấn mạnh rằng, trong các tổn thương tồn dư, tổn thương phình đơn thuần vẫn có cơ may hy vọng hồi phục về kích thước và như vậy ít có nguy cơ hoặc thời gian tiến triển dẫn đến hẹp mạch vành sẽ chậm hơn các tổn thương phình kết hợp vôi hóa/hẹp vì các tổn thương vôi hóa chứng tỏ tổn thương thành mạch không bao giờ hồi phục, sẽ tiến triển nặng dần theo thời gian dẫn đến hẹp tắc ĐMV là điều tất yếu.

Đường kính ĐMV tổn thương là yếu tố quan trọng, liên quan mật thiết nhất với sự hồi phục ĐMV sau này. Chúng tôi nhận thấy, các ĐMV bị giãn nhẹ hồi phục tốt hơn hẳn so với ĐMV bị giãn vừa và giãn không lõ ($p<0,001$). Tỷ lệ hồi phục của các ĐMV bị giãn mức độ nhẹ đạt đến 84,6%, trong khi tỷ lệ này chỉ là 62,8% và chỉ đạt 17,6% với các ĐMV giãn vừa và giãn không lõ lần lượt theo thứ tự (bảng 3.10). Như vậy, khả năng hồi phục của ĐMV giãn nhẹ ($\text{ĐK}<5\text{mm}$) gấp 3,2 lần so với các ĐMV giãn vừa ($\text{ĐK } 5\text{-}8\text{mm}$) và gấp tận 25,6 lần so với các ĐMV giãn không lõ ($\text{ĐK}\geq 8\text{mm}$). Nghiên cứu trên 196 BN Kawasaki có tổn thương ĐMV tồn dư sau 1 tháng với thời gian theo dõi 1→46 năm, Ming-Tai Lin và cộng sự [106] nhận thấy, hồi phục, thoái triển

ĐMV gặp ở 91% BN giãn ĐMV chỉ ở mức độ nhẹ, nhưng 55% BN giãn ĐMV mức độ vừa không ghi nhận có sự hồi phục hay thoái triển, thậm chí trong số này còn có đến 18% BN có hẹp ĐMV kèm theo. Đặc biệt không có trường hợp phình ĐMV không lồ phục hồi. Khả năng hồi phục của các ĐMV có ĐK Z-score >5 ; <10 (giãn vừa) và các ĐMV có Z-score <5 (giãn nhẹ) gấp 3 lần và hơn 6 lần so với các ĐMV có Z-score ≥ 10 (giãn không lồ) lần lượt theo thứ tự ($p < 0,001$) cũng được ghi nhận trong một nghiên cứu tại Mỹ trên 2860 BN Kawasaki. Khi theo dõi về sự hồi phục ĐMV, tác giả này cũng nhận thấy, chỉ 19% các ĐMV (Z-score >10); 55% các ĐMV có Z-score (5-10) hồi phục trong thời gian theo dõi, trong khi tỷ lệ hồi phục lên đến 87% ở nhóm ĐMV có Z-score <5 khi chẩn đoán [93].

Khi phân tích dưới nhóm (bảng 3.12; bảng 3.13) cũng cho thấy, đường kính ĐMV bị tổn thương ảnh hưởng nhiều đến việc hồi phục ĐMV hơn là vị trí tổn thương của từng ĐMV. Theo kết quả bảng 3.12, đường kính ĐMV càng lớn sự hồi phục càng kém, được ghi nhận ở cả 3 động mạch: LMCA, LAD và RCA ($p < 0,05$). Có lẽ do số lượng LCx tổn thương còn ít nên sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Khi xét theo từng mức độ giãn nhẹ; giãn vừa; giãn không lồ (bảng 3.13), chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ hồi phục giữa các ĐMV bị giãn cùng ở mức độ nhẹ hoặc cùng mức độ giãn không lồ ($p > 0,05$). Trong số các ĐMV bị giãn mức độ vừa, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hồi phục LMCA (88,5%) cao hơn so với RCA (51,7%) và LAD (51,7%) ($p < 0,05$). Khi phân tích đa biến, Kevin G [93] cũng nhận thấy, các động mạch càng giãn lớn thì càng có nguy cơ xuất hiện biến cố tim mạch. Cứ 1SD đường kính ĐMV tăng thêm, thì nguy cơ biến cố tim mạch tăng gấp 1.1 lần ($p < 0,001$; c-statistic: 0,93). Biến cố tim mạch xuất hiện ở 21/90 (23%) các ĐMV có Z-score (>10); 3/97 (3%) các ĐMV có chỉ số Z-score 5-10 và không

thấy xuất hiện ở các trường hợp có Z-score <5 lúc chẩn đoán (0/313). Tất cả các trường hợp có biến cố tim mạch đều xuất hiện ở BN có giãn ĐMV không lồ. Tác giả nhấn mạnh những ĐMV không hồi phục thường là các ĐMV có tổn thương sớm, có chỉ số Z-score cao hơn lúc chẩn đoán và ở BN bị giãn hai ĐMV khi phân tích đa biến và đơn biến. Nghiên cứu của B.Kelly Han và cộng sự [52] cho thấy, các BN có kết quả chụp mạch vành bình thường trên MSCT thì trong giai đoạn cấp có thể có SA tim bình thường hoặc giãn lan tỏa nhưng không có phình (Z -score: 2,5SD - 9SD) và đã thoái triển trong quá trình theo dõi. Tất cả các BN có di chứng tồn dư thì SA tim trong giai đoạn cấp đều có giãn nặng hoặc phình ĐMV với chỉ số Z-score dao động từ 4,7 SD- 44 SD. Điều này cũng chứng tỏ, kích thước tổn thương ĐMV là yếu tố quan trọng nhất quyết định đến việc hồi phục và xuất hiện di chứng hẹp tắc ĐMV sau này. Nghiên cứu 190 BN Kawasaki, Tsuda E [111] nhận thấy, tỷ lệ hẹp ĐMV ở các động mạch bị phình giãn khổng lồ (>8mm) là 44%; 62%; 74% sau 5 năm; 10 năm và 15 năm lần lượt theo thứ tự. Với các ĐMV giãn mức độ vừa (6-8mm), tỷ lệ hẹp sau 5 năm; 10 năm và 15 năm chỉ là 6%; 20% và 58% lần lượt theo thứ tự. Nhìn chung, tất cả các ĐMV có ĐK < 4mm đều hồi phục. Như vậy, đường kính ĐMV là yếu tố quyết định tiến triển các tổn thương này. Nhóm nghiên cứu cũng báo cáo, tỷ lệ hồi phục thu nhỏ kích thước ở các ĐMV giãn khổng lồ so với các ĐMV có kích thước nhỏ hơn lần lượt là 6% vs 26% sau 5 năm; sau 10 năm (8% vs 32%), còn sau 15 năm nhóm ĐMV giãn khổng lồ không có sự hồi phục thêm, trong khi nhóm ĐMV kích thước nhỏ hơn vẫn tiếp tục hồi phục cho dù sự hồi phục là chậm và rất thấp so với thời gian trước đó (8% vs 35%).

Theo dõi hồi phục ĐMV bị tổn thương theo thời gian chúng tôi nhận thấy, hồi phục ĐMV còn tiếp diễn và diễn ra chủ yếu trong 6 năm đầu sau khi

mắc bệnh. Kết quả bảng 3.11 cho thấy, tỷ lệ hồi phục ĐMV được phát hiện và đánh giá trong năm đầu chỉ là 25,9% (7/27) BN nhưng đạt đến 63,0% (29/46) BN trong liền 5 năm sau đó ($p < 0,001$). Sau 6 năm, tỷ lệ này không tăng thêm, thậm chí giảm đi (63,0% vs 56,3%; $p > 0,05$). Như vậy, trong 6 năm đầu, tổn thương phình vẫn tiếp tục hồi phục và giảm kích thước khiến cho tỷ lệ hồi phục có vẻ tăng theo thời gian. Sau 6 năm, các tổn thương không những khó hồi phục về kích thước mà ngay cả các tổn thương tưởng chừng như đã hồi phục trong giai đoạn trước cũng có thể xuất hiện hẹp, vôi hóa thành mạch khiến cho tỷ lệ hồi phục ĐMV chậm xuống, thậm chí tăng thêm so với những năm đầu.

Kết hợp các kết quả này, chúng tôi nghĩ, sự hồi phục ĐMV sau này bị ảnh hưởng nhiều bởi đường kính ĐMV bị tổn thương, thời gian tiến triển (tuổi bệnh) hơn là vị trí của từng ĐMV. Thứ tự ảnh hưởng được xếp theo mức độ ảnh hưởng là ***ĐK động mạch, thời gian tiến triển và vị trí ĐM***. Đường kính động mạch là yếu tố quan trọng nhất quyết định khả năng hồi phục các ĐMV sau này, nhưng thời gian tiến triển mới là yếu tố chính xác nhất, khẳng định việc có hay không có di chứng và mức độ hẹp tắc ĐMV ở các BN mắc bệnh Kawasaki.

Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến hồi phục ĐMV chúng tôi nhận thấy (bảng 3.14), tỷ lệ hồi phục ĐMV ở nhóm BN thuộc thể điển hình gấp khoảng 28 lần so với thể không điển hình (62% vs 5,6%; OR= 27,7; 95% CI: 3,5-220,1; $p < 0,001$); nhóm BN có tổn thương ĐMV xuất hiện muộn sau truyền IVIG tỷ lệ hồi phục thấp hơn so với nhóm BN khi truyền IVIG đã có tổn thương ĐMV (44,0% vs 66,7%; OR= 0,4 ; 95% CI=0,2-1,0; $p < 0,05$). Những BN tổn thương ĐMV mức độ nhẹ, tỷ lệ hồi phục ĐMV cũng cao gấp gần 7 lần so với các BN bị tổn thương ĐMV mức độ vừa hoặc giãn không lõ

(73,8% vs 29,8%; OR=6,6; 95% CI=2,6-16,8; $p<0,001$). Tuy vậy, khi phân tích đa biến (Bảng 3.15), chúng tôi xác định chỉ có thể bệnh, mức độ tổn thương ĐMV là các yếu tố liên quan đến việc hồi phục ĐMV sau này. Các BN ở thể điển hình và các BN có tổn thương ĐMV mức độ nhẹ khả năng hồi phục tốt hơn hẳn so với nhóm còn lại (62,3% vs 7,1%; OR=19,6; 95% CI=2,1-186,9; $p<0,01$ và 73,8% vs 31,7%; OR=5,2; 95% CI =1,6-16,8; $p<0,01$) lần lượt theo thứ tự. Có lẽ, những BN ở các thể không điển hình, vì tiêu chuẩn giãn ĐMV đưa vào chẩn đoán nên thường là những ĐMV đã bị phình giãn rõ ràng, truyền IVIG (nếu có) chỉ được bắt đầu sau khi có chẩn đoán xác định, tức là đã có tổn thương ĐMV. Khi đó, việc truyền IVIG đem lại hiệu quả rất hạn chế. Trong những trường hợp này, IVIG chỉ được chỉ định khi phản ứng viêm còn đang tiến triển, BN vẫn còn sốt... Và như vậy, ĐMV đã và đang, sẽ tiếp tục bị tổn thương, tổn thương ĐMV nặng, phình lớn...IVIG dường như chỉ trung hòa, hạn chế các phản ứng viêm tiến triển thêm, chứ không thể biến đổi tức thì các di chứng viêm đã xảy ra trên ĐMV. Nghiên cứu của Ming-Tai Lin và cộng sự [106] cho thấy trẻ nam, truyền IVIG là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến mức độ tổn thương ĐMV nhưng không có liên quan đến kết quả hồi phục ĐMV. Nghiên cứu của Kevin G [93] cho thấy, các yếu tố liên quan đến phục hồi ĐMV khi phân tích đơn biến là: đường kính ĐMV; số lượng ĐMV bị tổn thương; kháng truyền IVIG và thời gian truyền IVIG. Truyền IVIG trước 10 ngày là yếu tố tiên lượng tốt cho khả năng phục hồi ĐMV bị tổn thương ($p<0,001$). Tuy nhiên, khi phân tích đa biến, Kevin G lại nhận thấy, chỉ có số ĐMV bị tổn thương, đặc biệt đường kính ĐMV mới thực sự liên quan chính đến sự hồi phục của các ĐM này. Tổn thương 2 ĐMV thì khả năng hồi phục chỉ bằng khoảng một nửa so với bị tổn thương 1 ĐMV ($p<0,05$). Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt liên quan số lượng ĐMV bị tổn thương đến kết quả hồi phục ĐMV sau

này, trong số 83 BN tổn thương ≥ 2 ĐMV thì có đến 36/83 (43,3%) BN tổn thương ĐMV chỉ ở mức giãn nhẹ nên có nhiều khả năng hồi phục sau này. Tiến hành nghiên cứu hiệu quả của việc điều trị đến hồi phục ĐMV, Kevin G tiến hành đối chứng 34 BN Kawasaki ở mỗi nhóm tương đồng về tuổi mắc bệnh, giới tính, và đường kính ĐMV bị tổn thương giai đoạn cấp, tác giả nhận thấy, tỷ lệ hồi phục ĐMV cao hơn hẳn ở nhóm được dùng IVIG và chống viêm (91%) so với việc chỉ được dùng IVIG đơn thuần (68%); 2 lần IVIG (68%) hay 2 lần IVIG+ chống viêm (68%); $p \leq 0,02$ [93]. Do vậy, tiếp tục dùng Aspirin trong những trường hợp này, vừa đảm bảo sự hồi phục ĐMV tốt hơn, vừa xúc tiến quá trình hồi phục nhanh hơn.

4.2.2.2 Giãn thêm, xuất hiện phình mới

Tuyệt đại đa số các ĐMV bị tổn thương đều có xu hướng hồi phục, thu nhỏ về kích thước. Một số có chiều hướng hẹp, vôi hóa tăng dần theo thời gian. Tuy nhiên, vẫn có một số báo cáo về sự xuất hiện của phình mới ĐMV. Phình mới xuất hiện có thể trên các ĐMV trước đây tổn thương đã hồi phục hoàn toàn hoặc đang có khuynh hướng hồi phục, thậm chí xuất hiện ở các ĐMV mà trước đây không có tổn thương. Theo dõi trên 26 BN được chụp MSCT 2 lần, chúng tôi nhận thấy, có 3 BN (3/26, 11,5%; 2 BN nam và 1 BN nữ) với 4 vị trí ĐMV bị giãn thêm về kích thước và xuất hiện phình mới. Trong đó, có một BN với hai vị trí ĐMV giãn thêm về kích thước. Một BN có tổn thương phình mới xuất hiện ở ĐMV trước đây không có tổn thương và một phình mới xuất hiện ở BN khác tại vị trí ĐMV trước đây đã có tổn thương (Bảng 3.16). Các phình mới chưa thấy xuất hiện hẹp liền sau đó, nhưng gặp ở tất cả các vị trí ĐMV (bệnh nhân số 1 (LAD; LCx); bệnh nhân số 2 (LCx); bệnh nhân số 3 (RCA). Các phình mới có thể xuất hiện ở ĐMV

trước đây đã tổn thương hoặc chưa có tổn thương. Các phình mới xuất hiện sau khi bị bệnh từ 22-124 tháng và sau lần chụp thứ nhất từ 18-36 tháng.

Cơ chế xuất hiện phình mới ở giai đoạn sau Kawasaki vẫn chưa được sáng tỏ. Tsuda cho rằng tại vị trí phình mạch, đặc biệt các phình mạch lớn, dù đã thoái lui, thành mạch vẫn mỏng, yếu nên dễ bị phình trở lại khi có sự thay đổi về huyết động tại chỗ gây ra các phình không đối xứng [74]. Nhiều tác giả nhất trí cho rằng, sự phát triển sinh lý, giải phẫu ĐMV cũng là các yếu tố cộng hưởng gây nên sự tái tạo bất thường thành mạch để tạo ra các phình mới [74, 112, 113]. Điều đó giải thích cho sự xuất hiện các phình mạch vành mới ở các BN trẻ tuổi. Tuy nhiên, phình mạch vành mới cũng xuất hiện ở người lớn, được cho là do xơ hóa mạch, mà căn nguyên do bệnh Kawasaki. Phình ĐMV xuất hiện sau giai đoạn cấp được chia làm hai thể, dựa theo liên quan với hẹp tại chỗ ĐMV (có/ không kèm theo hẹp). Nghiên cứu Tsuda [74] cho thấy, chỉ có 2/17 (12%) phình mới xuất hiện mà không kèm theo hẹp ĐMV tại chỗ. Các phình mới thường xuất hiện ở vị trí ĐM bị tổn thương nhưng đã có khuynh hướng hồi phục. Một vài báo cáo cũng ghi nhận, xuất hiện phình tiến triển rộng hơn không có hẹp tại vị trí ĐMV trước đây tổn thương nhưng đã có khuynh hướng hồi phục [114, 115].

Năm 2013, Junichi Ozawa [116] báo cáo hai trường hợp phình ĐMV mới xuất hiện ở BN Kawasaki giai đoạn muộn dưới hai thể riêng biệt. Phình mới ĐMV xuất hiện ở ĐMV trước đây bị tổn thương nhưng đã thoái lui hoàn toàn. Đây là trường hợp đầu tiên được báo cáo trong y văn cho đến thời điểm đó. Đó là trường hợp trẻ trai 13 tuổi, mắc bệnh Kawasaki khi 13 tháng, phình ĐMV trong giai đoạn cấp đã thoái lui hoàn toàn trên chụp mạch sau khi bị bệnh 7 tháng, và phình mới xuất hiện trở lại sau 10 năm bị bệnh. Trường hợp thứ hai thuộc thể thông thường vẫn được báo cáo trên y văn: Phình mới xuất

hiện trên ĐMV đã có tổn thương tồn dư từ trước. Đây là BN 29 tuổi, mắc bệnh khi 23 tháng, xuất hiện phình ĐMV mới sau 20 năm bị bệnh kèm theo hẹp ĐMV.

Tỷ lệ xuất hiện phình mới chưa được nhiều báo cáo quan tâm. Theo chúng tôi, tỷ lệ phình mới không phải quá hiếm gặp. Nghiên cứu 562 BN Kawasaki, Tsuda [74] thấy 17 phình mới xuất hiện ở 15 BN (3%), trong đó có 11 trẻ trai và 4 trẻ gái. 13 phình mới xuất hiện ở ĐMV trước đây bị tổn thương nhưng đã hồi phục, tất cả các phình mới này đều kèm theo hẹp ĐMV tại chỗ. Vị trí phình mới xuất hiện ở chỗ chia nhánh hoặc các nhánh ĐMV gặp ở 14 BN (93%) và 13/15 (87%) BN có phình lệch tâm. Trong 2 phình giãn thêm, 1 vị trí ở RCA, còn 1 vị trí ở LAD. Tác giả kết luận, dù phình xuất hiện mới hoàn toàn hay là các phình cũ giãn thêm về kích thước, thì cũng đều kèm theo hoặc sẽ xuất hiện hẹp ĐMV. Do vậy, cần quan tâm hơn nữa tới các bất thường mạch vành sau đó, cho dù các tổn thương này đã thoái lui hoàn toàn hay chưa. Việc theo dõi lâu dài các phình mạch vành không chỉ để phát hiện hẹp ĐMV sau đó, mà còn để theo dõi các phình mới xuất hiện hay tái hiện. Các nhà lâm sàng cần lưu ý để phát hiện các phình mới ĐMV, không chỉ ở lứa tuổi trẻ mà ngay cả ở người lớn sau khi mắc Kawasaki. Cho dù báo cáo, các ca xuất hiện phình mới ở BN Kawasaki, chưa một trường hợp nào ghi nhận có biến cố mạch vành do các phình mới. Nhưng các phình mới này cũng có thể gây ra bệnh tim thiếu máu cục bộ do hẹp tắc ĐMV. Do đó, theo dõi sát và dùng thuốc chống đông là cần thiết.

4.2.2.3. Hẹp động mạch vành

Kết quả nghiên cứu bảng 3.18 cho thấy, vôi hóa thành mạch chỉ xuất hiện sau 12 tháng kể từ khi khởi phát, tăng dần theo thời gian. Hẹp tắc ĐMV chỉ gặp ở các trường hợp sau 6 năm bị bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi đánh

giá hẹp ĐMV trên chụp MSCT 256 dãy, chỉ 5/89 (5,6%) BN, ĐMV trở nên bị hẹp ở nhiều mức độ khác nhau từ nhẹ tới nặng (bảng 3.17). Trong đó 4/7 ĐMV hẹp ở mức độ nặng ($\geq 80\%$); 1/7 ĐMV chỉ hẹp ở mức độ vừa (50%) và 2/7 ĐMV hẹp ở mức độ nhẹ, rất nhẹ (15%). Vị trí hẹp chỉ gặp ở RCA và LAD. Tất cả các BN đều có hẹp ở RCA và 2/5 BN có kèm theo hẹp LAD. Mức độ hẹp RCA cũng được quan sát thấy nặng hơn so với hẹp LAD. Tất cả các BN này đều có phình giãn ĐMV vừa, không lồ giai đoạn cấp và tuổi thực khi phát hiện hẹp dao động từ 11-16 tuổi, thời gian từ khi bị bệnh-hẹp dao động từ 10-12 năm. Trong số này 3/5 là trẻ trai. Về hình thái hẹp, chúng tôi cũng nhận thấy, thường hẹp tại vị trí ở hai đầu chỗ phình, gặp ở 3/5 BN. Chỉ 2/5 BN có hẹp đoạn đoạn và có tuần hoàn bàng hệ giống như y văn mô tả, vị trí hẹp này cũng gặp ở RCA. Trong 2 BN có hẹp đoạn ĐMV, có một BN được chụp mạch vành quy ước, xác định tắc mạn tính ĐMV phải với nhiều tuần hoàn bàng hệ giống như MSCT mô tả.

Nghiên cứu của Suzuki và cộng sự cho thấy, 16% các ĐMV bị phình trở nên bị tắc trong thời gian theo dõi, 78% trong số này tắc ĐMV trong vòng 2 năm kể từ khi khởi phát [117]. Cho đến nay, báo cáo của Rajesh Sacheva (2012) được cho là ca bệnh đầu tiên có ĐMV tiến triển nhanh nhất, từ phình sang hẹp tắc ĐMV ở tuần thứ 14 sau khi khởi phát [118]. Báo cáo mô tả trường hợp trẻ trai 4 tuổi mắc bệnh Kawasaki không điển hình đã được điều trị bằng IVIG và Aspirin, mặc dù không có giãn ĐMV và chức năng tim bình thường trên SA tim khi nằm viện, nhưng trong quá trình theo dõi ở tuần thứ 6 thấy phình hình thoi LAD 4,3 mm. Chụp cắt lớp vi tính được tiến hành sau đó ở tuần thứ 14 cho thấy, hẹp tại chỗ và phình ĐMV ở vị trí như đã được mô tả trên SA. Chụp mạch vành liên sau đó xác định hẹp nặng đoạn gần LAD.

Nghiên cứu của Kato H [79] ở 594 BN Kawasaki sau thời gian theo dõi từ 10-21 năm, hẹp đoạn ĐMV (Segmental stenosis- Revascularization) gặp ở

15% các trường hợp Kawasaki có di chứng, và 90% trong số này vị trí tổn thương ở RCA, trong khi hẹp tại chỗ (regional stenosis, localized stenosis) chỉ gặp ở 4,7% các trường hợp còn di chứng và thường xuất hiện ở đoạn gần LMCA và LAD. Theo Onuchi Z [119], quá trình chuyển dạng từ phình sang hẹp tắc ĐMV diễn ra ở RCA nhanh hơn LMCA ($p < 0,001$). Tác giả cũng nhận thấy, hẹp tại chỗ (localized stenosis) và hẹp đoạn (segmental stenosis) thường gặp ở LAD và RCA hơn ở các vị trí khác ($p < 0,05$). Tuần hoàn bàng hệ hay gặp hơn ở các trường hợp hẹp đoạn, đặc biệt khi tuổi khởi phát bệnh rất sớm ($p < 0,001$). Vị trí hẹp cũng thường gặp ở LAD và RCA. Nghiên cứu của Etsuko Tsuda và cộng sự [105] cũng ghi nhận, tần xuất hẹp của LCx thấp hơn đáng kể so với hai ĐM kể trên ($p < 0,001$). Như vậy, tuy số lượng BN trong nghiên cứu của chúng tôi bị hẹp ĐMV chưa nhiều, thời gian theo dõi chưa lâu, nhưng chúng tôi cũng có nhận xét ban đầu tương tự như các tác giả nêu trên đã nhận xét: Hẹp tắc ĐMV xảy ra ở ĐMV bị giãn lớn trong giai đoạn cấp; kiểu hẹp thường là hẹp tại chỗ ở hai đầu chỗ phình hoặc hẹp đoạn; vị trí hẹp hay gặp ở RCA và LAD. Nhận xét tương tự được ghi nhận trong đánh giá 819 vị trí tổn thương ĐMV ở 637 bệnh nhân Kawasaki được phẫu thuật trong tổng kết của Shi- Min Yuan chủ yếu gặp ở LAD và RCA [120]. Bảng 4.2 liệt kê một số nghiên cứu vị trí tổn thương hẹp ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki của các tác giả.

Bảng 4. 2. Vị trí hẹp động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki

Vị trí ĐMV	Onuchi. Z (n=30) [119]	Kitamura. S (n=168) [103]	Shi-Min Yuan (n=637) [120]	Chúng tôi (n=5)
RCA	64,3%	77,6%	26,1%	5/5 (100%)
LMCA		11,8%		
LAD	37,5%	87,6%	54,9%	2/5 (40%)
LCx	4,7%	25,6%	10,7%	

Do số lượng BN nghiên cứu chưa nhiều, thời gian nghiên cứu ngắn nên chúng tôi chưa thể phân tích kỹ về các yếu tố liên quan diễn biến việc xuất hiện vôi hóa thành mạch theo thời gian, cũng như các yếu tố liên quan tiến triển hẹp tắc ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki. Các yếu tố được y văn nhắc đến nhiều là đường kính ĐMV bị phình, tuổi mắc bệnh, giới tính, thời gian tiến triển, được truyền IVIG hay không, thời gian truyền IVIG, kháng truyền IVIG...Giãn ĐMV khổng lồ là yếu tố được nhiều tác giả ghi nhận có liên quan mật thiết đến việc xuất hiện hẹp tắc ĐMV và các dư hậu của nó. Phình ĐMV khổng lồ được xác định là yếu tố nguy cơ gây di chứng huyết khối, canxi hóa, dày thành mạch và hẹp ĐMV [81, 93, 111, 121]. Như vậy, đường kính ĐMV là yếu tố quyết định tiến triển các tổn thương này cả về thời gian xuất hiện và mức độ tổn thương di chứng. Các nghiên cứu cũng chỉ ra, tỷ lệ hồi phục thu nhỏ kích thước ở các ĐMV giãn khổng lồ cũng thấp và chậm hơn so với các ĐMV chỉ bị giãn mức độ vừa và nhẹ. Cũng cần nhớ rằng, các ĐMV chỉ bị phình giãn mức độ nhẹ, thậm chí không có tổn thương trong giai đoạn cấp cũng được báo cáo bị hẹp gây nhồi máu cơ tim [122, 123].

Theo dõi tiến triển tổn thương ĐMV bằng chụp mạch ở 53 BN có tổn thương ĐMV giai đoạn cấp (33/53: 62,3% phình khổng lồ) để tìm hiểu các yếu tố nguy cơ hẹp ĐMV ở các trẻ này, Alok Sunil Patel và cộng sự [121] nhận thấy, tỷ lệ hẹp ĐMV là 35,3% trong thời gian theo dõi 5400 ngày với thời gian trung bình từ khi mắc bệnh cho đến khi phát hiện hẹp 190 ngày. Tất cả các BN có hẹp ĐMV đều có phình ĐMV khổng lồ giai đoạn cấp. Tỷ lệ hẹp trong trong số các BN bị giãn ĐMV khổng lồ đạt đến 18/33 (55%). Trong số BN bị hẹp ĐMV, tác giả ghi nhận 62,5% các trường hợp dưới 6 tháng tuổi, 33% trong độ tuổi 6 tháng-5 tuổi. Phân tích đơn biến cho thấy, chỉ có những ĐMV bị giãn khổng lồ mới diễn biến thành hẹp, việc truyền IVIG hay không truyền, giới tính không ảnh hưởng đến diễn biến hẹp ĐMV. Phân tích cũng

chỉ ra, tuổi bị bệnh < 6 tháng có nguy cơ diễn tiến hẹp ĐMV gấp 3.68 lần so với nhóm 6 tháng đến 5 tuổi (HR 3,68; p=0,007). Tỷ lệ này cũng không có sự khác biệt với nhóm trên 5 tuổi (HR=0,88; p=0,87). Do vậy, tỷ lệ diễn tiến hẹp ĐMV ở nhóm <6 tháng gấp 3,79 lần so với nhóm mắc bệnh sau 6 tháng tuổi (HR=3,79; p=0,004). Khi phân tích đa biến cho thấy, chỉ có tuổi <6 tháng là yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến tiến trình hẹp ĐMV ở các trẻ có phình giãn ĐMV không lồ. Thế nhưng, năm 2016, Ji Hoon Kiml [97] báo cáo trường hợp trẻ Kawasaki 31 ngày tuổi với phình không lồ LMCA và RCA kèm theo phình dạng hạt của cả hai động mạch nách bên phải và bên trái ở ngày thứ 16. Tuy nhiên, IVIG vẫn được chỉ định kèm theo Warfarin phòng ngừa huyết khối. 1 năm sau đó, hình ảnh phình mạch vành gần như hồi phục hoàn toàn, BN ổn định đến nay đã 3 tuổi, mà không có hẹp hay tái phình xuất hiện dù chỉ dùng aspirin liều thấp. Điều đó cho thấy, cần có nhiều nghiên cứu và thời gian nghiên cứu dài hơn nữa mới đánh giá đầy đủ các yếu tố nguy cơ tổn thương ĐMV cũng như các yếu tố liên quan tiến trình diễn biến của ĐMV trong bệnh Kawasaki.

4.3. Giá trị của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (Siêu âm tim, chụp cắt lớp vi tính đa dãy ĐMV- MSCT 256) trong đánh giá, theo dõi tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki

4.3.1. Vai trò của siêu âm tim (SA)

4.3.1.1. Siêu âm tim trong đánh giá tổn thương động mạch vành

Nghiên cứu của Anne Marie Mc Morrow Touhy và cộng sự [124] cho thấy, tỷ lệ các bất thường tim mạch hồi phục trong 2 tháng chiếm đến 46%. Tuy nhiên, khoảng 10% bệnh nhân SA tim trong tuần đầu bình thường nhưng lại trở nên bất thường trong quá trình theo dõi từ 1-8 tuần sau đó. Đặc biệt, tổn thương phình không tiến triển thêm về mặt kích thước và không có trường hợp nào tổn thương ĐMV lại được phát hiện sau 8 tuần.

Việc xác định ĐMV bị tổn thương dựa vào hình thái ĐMV là đáng tin cậy nhất, nếu hình ảnh SA tìm đủ để xác định rõ các phình hình thoi, hình túi, gấp khúc nhiều đoạn ĐMV. Tuy nhiên, điều này dường như ít gặp trong tuần đầu của bệnh, khi phình rõ ĐMV, việc điều trị IVIG có vẻ như ít hiệu quả. Do đó, cần phải xác định tổn thương ĐMV từ sớm, trước khi có biểu hiện phình là cần thiết. Mặt khác, do viêm lan tỏa nên nhiều trường hợp viêm ĐMV lại thể hiện bằng hình thái mất thuôn thành mạch và ĐK lòng mạch chỉ tăng kích thước chứ không tạo phình một cách rõ ràng. Để xác định có hay không tổn thương ĐMV, đã có rất nhiều nghiên cứu, nhưng hiện nay có hai tiêu chuẩn được chấp nhận và sử dụng rộng rãi là tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Mỹ (AHA) và tiêu chuẩn của Bộ Y tế Nhật Bản (JMH). Mỗi tiêu chuẩn đều có những ưu điểm và hạn chế nhất định, việc áp dụng tùy thuộc các nhà lâm sàng và theo khuynh hướng áp dụng tại từng quốc gia. Tiêu chuẩn của AHA quy chuẩn ĐK của mỗi ĐMV ra chỉ số Z-score được tính dựa theo diện tích da. Điều này thực sự ý nghĩa khi áp dụng ở trẻ em, lứa tuổi đang tăng trưởng và do đó rất có ý nghĩa khi đánh giá sự tiến triển về mặt kích thước dựa theo sự thay đổi chỉ số Z-score. Trong khi đó, tiêu chuẩn JMH lại chỉ dựa theo kích thước thực tế của ĐMV, độ tuổi ở ngưỡng phân cách trên/ dưới 5 tuổi. Tuy dễ áp dụng ngay, nhưng điều này rất hạn chế trong việc theo dõi tiến triển các ĐMV bị tổn thương, cho dù có sự thay đổi về kích thước. Do vậy, nếu áp dụng tiêu chuẩn của AHA có thể chẩn đoán quá mức một số trường hợp tổn thương ĐMV. Ngược lại, khi áp dụng tiêu chuẩn của JMH lại có thể bỏ sót một số trường hợp có tổn thương ĐMV. Nghiên cứu của chúng tôi, SA tìm được tiến hành ở tất cả các BN với tổng số 762 lần trong suốt quá trình theo dõi. Khi bắt đầu đưa vào nghiên cứu, tổn thương ĐMV được đánh giá tại thời điểm sau 2 tháng trên SA tìm, 89/89 (100%) BN có ít nhất tổn thương 1 ĐMV theo JMH. Khi quy chuẩn đường kính ĐMV theo diện tích da (Z-score), tất cả

các BN này cũng đều có tổn thương ĐMV theo tiêu chuẩn của AHA. Nghiên cứu của Cedric Manlhiot và cộng sự [92] trên 1356 trẻ Kawasaki cũng cho thấy, nếu áp dụng tiêu chuẩn của AHA, tỷ lệ tổn thương mạch vành giai đoạn cấp khoảng 20% (266 BN), trong khi áp dụng tiêu chuẩn của JMH, tỷ lệ tổn thương mạch vành chỉ là 13% (178 BN). Rõ ràng, AHA đã chẩn đoán quá mức tổn thương ĐMV còn JMH có thể bỏ sót một số trường hợp có tổn thương ĐMV.

Để đánh giá tiêu chuẩn nào vừa phù hợp lại vừa dễ áp dụng trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành tìm sự đồng thuận trong hai tiêu chuẩn phân loại tổn thương ĐMV kể trên trong nhóm BN nghiên cứu. Kết quả bảng 3.19 cho thấy, khi xét riêng từng ĐMV hầu như không có ĐM nào JMH phân loại có tổn thương mà được xếp loại bình thường theo AHA. Trong khi đó, có đến 3/88 (3,4%) LMCA, 8/84 (9,5%) LAD, 21/44 (47,7%) LCx và 9/89 (10,1%) RCA không có tổn thương khi áp dụng tiêu chuẩn JMH nhưng lại được xếp loại tổn thương khi áp dụng tiêu chuẩn AHA. Khi gộp chung cả 4 loại ĐMV, thì có đến 41/305 (13,4%) ĐMV có tổn thương theo AHA nhưng không có tổn thương theo JMH, trong khi đó, chỉ có 1/265 (0,4%) ĐMV không có tổn thương theo AHA nhưng lại được xếp loại có tổn thương theo JMH. Và như vậy, sự đồng thuận về cách phân loại giữa hai tiêu chuẩn rất thấp (< 10%), thậm chí không thể kết luận sự đồng thuận giữa hai tiêu chuẩn. Do vậy, tiêu chuẩn AHA mặc dù đã đánh giá dựa cả hai tiêu chí, kích thước thực tế của ĐMV và chỉ số Z-score được quy đổi theo diện tích da nhưng vẫn có hạn chế nhất định. Thứ nhất, khi áp dụng tiêu chuẩn này vẫn chưa có công thức tính quy chuẩn cho LCx mà phải gián lược gián tiếp qua RCA hoặc LAD nên vẫn có những sai số. Thứ hai, đa số các trường hợp khi áp dụng tiêu chuẩn JMH không có tổn thương nhưng khi áp dụng tiêu chuẩn AHA lại có tổn thương.

Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Cedric Manlhiot và cộng sự [104], có đến 57% RCA, 12% LMCA, 67% LAD, 2% LCx được phân loại giãn nhẹ theo tiêu chuẩn AHA ($2,5SD \leq ĐK < 5mm$) nhưng được coi là bình thường theo tiêu chuẩn JMH. Ngược lại, chỉ khoảng 1% RCA, 3% LMCA và 1% LAD được phân loại có tổn thương theo JMH nhưng lại được coi là bình thường khi áp dụng tiêu chuẩn AHA, tuy không có trường hợp nào theo AHA phân loại giãn vừa, giãn không lồ mà được xếp loại bình thường theo JMH. Tiêu chuẩn của JMH dường như quá chặt chẽ trong phân loại đánh giá tổn thương ĐMV khi chỉ áp dụng phân loại tổn thương dựa trên ĐK thực tế ĐMV với khoảng cách phân biệt ở ngưỡng trên/ dưới 5 tuổi. Như vậy, khi áp dụng tiêu chuẩn JMH, rất khó đánh giá theo dõi tiến triển của ĐMV trong một thời gian ở cùng ngưỡng tuổi trên/ dưới 5 tuổi nếu đường kính ĐMV không thu nhỏ theo thời gian. Mặt khác, có sự thay đổi nhanh chóng kích thước ĐMV từ khi mới sinh đến lúc 5 tuổi và từ khi 5 tuổi cho đến tuổi trưởng thành. Cùng một kích thước ĐMV, ở trẻ 4 tuổi chỉ được phân loại giãn nhẹ nhưng nếu ở trẻ 3 tháng tuổi, kích thước này lại được phân loại là giãn không lồ. Do đó, JMH thường đưa đến bỏ sót các tổn thương, đặc biệt hay bỏ sót các phình giãn ĐMV không lồ ở các trẻ nhỏ, điều này nên tránh, vì ảnh hưởng đến lịch trình theo dõi sau này. Để khắc phục hạn chế trong việc áp dụng tiêu chuẩn JMH và tiêu chuẩn của AHA mà vẫn đạt sự đồng thuận tốt và rất tốt khi áp dụng cả hai tiêu chuẩn, chúng tôi giữ nguyên tiêu chuẩn JMH và tìm điểm cut-point của AHA theo chỉ số SD. Kết quả bảng 3.20 cho thấy, để đạt được sự đồng thuận tốt $\geq 50\%$ về phân loại tổn thương ĐMV theo JMH và AHA, giá trị đường kính ĐMV được quy đổi theo chỉ số Z-score phải đạt từ $\geq 5 SD$ ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của Shohei Ogata trên 1082 BN Kawasaki (514 trẻ Nhật và 568 trẻ Mỹ) cho thấy, tỷ lệ những trẻ Kawasaki có đường kính ĐMV $< 2,5$ SD ở Mỹ cao hơn ở Nhật, trong khi các trẻ có đường kính ĐMV 2,5- 5SD thì tỷ lệ này ở Nhật lại cao hơn ở Mỹ. Ngược lại, tỷ lệ các trẻ có đường kính ĐMV > 5 SD thì ở hai quốc gia tương đương nhau. Điều đó cho thấy, nếu lấy tiêu chuẩn tổn thương khi đường kính ĐMV $\geq 2,5$ SD thì tỷ lệ tổn thương ĐMV ở các trẻ Kawasaki Nhật Bản cao hơn so với các trẻ Kawasaki ở Mỹ (39,5% vs 25,9%; $p < 0,001$). Tuy nhiên, nếu lấy tiêu chuẩn tổn thương ĐMV khi đường kính ĐMV > 5 .SD thì tỷ lệ tổn thương ĐMV ở hai quốc gia là tương tự nhau cho cả tuổi và giới. Nghiên cứu cũng chỉ ra, chỉ số Z-score trung bình đường kính ĐMV ở các trẻ Kawasaki Nhật Bản cao hơn so với các trẻ Kawasaki Mỹ (2,3SD vs 1,9 SD; $p < 0,0001$) [125]. Vì thế, theo chúng tôi, không nên áp dụng tiêu chuẩn của AHA đơn độc cho từng ĐMV với chỉ số Z-score $> 2,5$ SD đơn thuần. Khi áp dụng, để đạt được sự đồng thuận tốt trong hai cách phân loại, tránh đánh giá quá mức hay bỏ sót tổn thương, việc áp dụng nên lấy chỉ số **Z-score $\geq 5,0$ SD**. Mặt khác, các ĐMV có ĐK < 5 SD sẽ hồi phục sớm, tỷ lệ hồi phục rất cao, rất ít nguy cơ, thời gian xuất hiện biến cố tim mạch rất muộn và do đó nếu bỏ sót là điều có thể chấp nhận được.

So sánh đánh giá phân loại mức độ tổn thương ĐMV theo ĐK thực ĐMV và khi quy đổi ra chỉ số Z-score, ĐMV được gọi giãn nhẹ khi ĐK < 5 mm, giãn vừa: ≥ 5 mm; < 8 mm và giãn không lõ: ≥ 8 mm. Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy, với LMCA, trung vị chỉ số Z-score ở các nhóm bình thường, giãn nhẹ, giãn vừa, giãn không lõ lần lượt là 3,2 SD; 5,5 SD; 11,0SD và 24,8 SD, trong đó nhóm không lõ có chênh lệch lớn nhất trong 4 nhóm (5,4 SD) và nhóm bình thường có chỉ số chênh lệch Z-score thấp nhất (1,0 SD). Khoảng dao động (SD): Giãn nhẹ (3,4-8,7); Giãn vừa (8,0-25,7); Giãn không lõ (19,5-30,3). Phân khoảng dao động SD: Giãn nhẹ: 2.5SD- < 5 SD (39,3%); 5SD-

<10SD(60,7%); Giãn vừa: 5SD-<10SD (30,8%); \geq 10SD (69,2%); Giãn không lồ \geq 10SD (100%). Biểu đồ 3.2 về phân loại chỉ số Z-score của LAD cho thấy, trung vị chỉ số Z-score ở các nhóm lần lượt là: 4,6 SD (bình thường); 9,7 SD (giãn nhẹ); 19,5 SD (giãn vừa) và 32,42 SD (giãn không lồ), trong đó nhóm giãn vừa có khoảng các chênh lệch lớn nhất trong 4 nhóm (3,2 SD) còn nhóm bình thường có chênh lệch chỉ số Z-score thấp nhất (0,9 SD). Khoảng dao động (SD): Giãn nhẹ (5,8-14,8); Giãn vừa (16,4-26,8); Giãn không lồ (31,5-36,7). Phân khoảng dao động SD: Giãn nhẹ: 5SD-<10SD (52,3%); \geq 10SD (47,7%). 100% nhóm giãn vừa và giãn không lồ có ĐK > 10 SD. Tương tự thế, biểu đồ 3.3 đánh giá tương quan chỉ số Z-score và mức độ giãn ĐMV theo ĐK thật của RCA cũng cho thấy, trung vị chỉ số Z-score ở các nhóm lần lượt là 4,7 SD (bình thường); 11,3 SD (giãn nhẹ); 20,5 SD (giãn vừa) và 32,3 SD (giãn không lồ). Nghiên cứu cũng chỉ ra, nhóm giãn không lồ có khoảng cách chênh lệch lớn nhất trong số 4 nhóm (4,4 SD) và nhóm giãn nhẹ có khoảng cách chênh lệch nhỏ nhất (1.1 SD). Khoảng dao động (SD): Giãn nhẹ (6,7-15,2); Giãn vừa (13,6-28,4); Giãn không lồ (27,8-39,6). Phân khoảng dao động SD: Giãn nhẹ: 5SD-<10SD (35,7%); \geq 10SD (64,3%) 100% ĐMV giãn vừa và không lồ đều có ĐK >10SD.

Khi chia khoảng đường kính ĐMV thành từng khoảng có ĐK lần lượt là $2.5 \text{ SD} \leq \text{ĐK} < 5 \text{ SD}$; $5\text{SD} \leq \text{ĐK} < 10 \text{ SD}$; $\text{ĐK} \geq 10 \text{ SD}$, để so sánh với cách phân loại của AHA theo mức độ tổn thương ĐMV, giãn nhẹ ($2.5 \text{ SD} \leq \text{ĐK} < 5\text{mm}$); giãn vừa ($5\text{mm} \leq \text{ĐK} < 8\text{mm}$); giãn không lồ ($\text{ĐK} \geq 8\text{mm}$), Cedric Manlhiot và cộng sự [104] cũng nhận thấy, 4% RCA, 8% LMCA, 2% LAD được AHA phân loại tổn thương mức độ vừa ($5\text{mm} \leq \text{ĐK} < 8\text{mm}$) lại có ĐK < 5 SD và 14% LMCA được AHA phân loại giãn không lồ ($\text{ĐK} \geq 8\text{mm}$) nhưng ĐK < 10 SD. Ngược lại, AHA xếp 24% RCA, 19% LMCA và 32% LAD ở mức nhẹ ($2.5 \text{ SD} \leq \text{ĐK} < 5\text{mm}$) nhưng có ĐK quy đổi ra chỉ số Z-

score từ $5SD \leq \text{ĐK} < 10 SD$. 64% RCA, 35% LMCA, 78% LAD theo AHA chỉ được xếp loại giãn vừa ($5\text{mm} \leq \text{ĐK} < 8\text{mm}$) nhưng lại có $\text{ĐK} > 10 SD$. Tác giả cũng chỉ rõ, các yếu tố ảnh hưởng đến việc quy đổi ĐK thực ĐMV (mm) theo chỉ số Z-score (SD) là tuổi, diện tích da và ĐK thật của ĐMV. Cùng một kích thước ĐMV nhưng ở trẻ càng nhỏ tuổi, diện tích da càng thấp thì khi quy đổi ra chỉ số Zscore càng lớn. Như vậy, quy đổi đường kính ĐMV ra chỉ số Z-score ở từng nhóm ĐMV (giãn nhẹ, giãn vừa, giãn không lồ) của cả 3 ĐMV (LMCA; LAD; RCA) trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao hơn so với nghiên cứu của Cedric và cộng sự. Có sự khác biệt này do nghiên cứu của chúng tôi 84/89 (94,4%) BN dưới 4 tuổi, đặc biệt trong số này có đến 56/84 (66,7%) trẻ dưới 12 tháng với tuổi mắc bệnh trung bình 10 tháng; còn trong nghiên cứu của Cedric, tuổi BN mắc bệnh cao hơn, tuổi mắc bệnh trung bình 3,1 tuổi, trong đó chỉ 73% BN dưới 5 tuổi. Do vậy, AHA và cách phân loại được đề xuất theo chỉ số Z-score kể trên: giãn nhẹ ($2,5 SD \leq \text{ĐK} < 5SD$); giãn vừa ($5SD \leq \text{ĐK} < 10 SD$); giãn không lồ ($\text{ĐK} \geq 10 SD$) thường đưa đến chẩn đoán quá mức độ tổn thương ĐMV hơn là bỏ sót và đánh giá thấp mức độ tổn thương ĐMV. Trong nghiên cứu này, Cedric Manlhiot và cộng sự cũng ghi nhận, chỉ có 2/218 (1%) BN có đường kính ĐMV $< 8\text{mm}$ và Z-score $< 10 SD$ trở nên bị hẹp trong quá trình theo dõi, nhưng có đến 5/17 (29%) BN đường kính ĐMV $< 8\text{mm}$ và Z-score $\geq 10 SD$ bị hẹp ĐMV sau đó. Đặc biệt, tỷ lệ hẹp lên đến 15/31 (48%) BN, khi có đồng thời đường kính ĐMV $\geq 8\text{mm}$ và Z-score $\geq 10 SD$ ($p < 0.001$). Với lập luận này, nhóm nghiên cứu của Cedric Manlhiot đề xuất, các ĐMV có chỉ số Z-score $\geq 10 SD$ nên được theo dõi và điều trị như giãn ĐMV không lồ cho dù ĐK thật lòng mạch (mm) ở mức nào, vì những BN này đều có nguy cơ cao xuất hiện các biến cố tim mạch. Như vậy, để hài hòa trong cách phân loại đánh giá mức độ tổn thương ĐMV vừa quy đổi theo diện tích da (Z-score) và ĐK thực tế ĐMV, tránh việc đánh giá,

phân loại quá mức hay bỏ sót mức độ tổn thương, đặc biệt là các trẻ dưới 12 tháng, theo chúng tôi nên áp dụng phân loại:

- ✓ Giãn ĐMV: $ĐK \geq 5SD$.
- ✓ Giãn nhẹ: $5SD \leq ĐK < 17SD$.
- ✓ Giãn vừa: $17SD \leq ĐK < 30SD$.
- ✓ Giãn khổng lồ: $ĐK \geq 30SD$

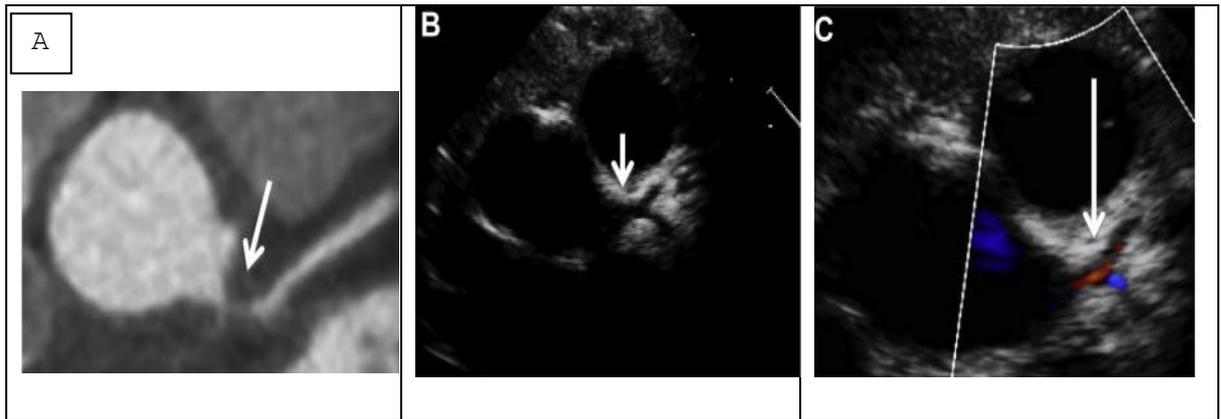
Do hạn chế về mặt kỹ thuật, SA tìm chỉ nghi ngờ các tổn thương hẹp ĐMV bằng siêu âm 2D mà không kết luận. Một số tổn thương vô hóa nhẹ thành mạch trên SA cũng bỏ sót và một số trường hợp huyết khối mạch vành không có sự thống nhất khi đánh giá trên SA tìm và MSCT. Việc không phát hiện được hẹp và vô hóa nhẹ ĐMV trên SA là hạn chế cơ bản của phương pháp này. Tuy nhiên, về khả năng phát hiện huyết khối ĐMV, chúng tôi ghi nhận vai trò của SA hơn MSCT do có sự theo dõi liên tục, đánh giá nhiều lần trên SA tìm theo diễn biến bệnh dưới tác dụng điều trị. Mặt khác, khi huyết khối đang trong quá trình hình thành mà chưa tạo thành cục huyết khối thực sự, SA có thể phát hiện sớm với hình ảnh âm cuộn trong lòng mạch (hiện tượng tăng đông) còn MSCT lại không thể phát hiện ra. Chỉ khi huyết khối thực sự, huyết khối cũ trên MSCT mới phát hiện được. Trong trường hợp này, việc so sánh tỏ ra không tương đồng. Hơn nữa, số BN được phát hiện/ nghi ngờ huyết khối trên SA tại thời điểm chụp MSCT rất ít. Do vậy nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đánh giá vai trò của SA tìm so với chụp MSCT trong việc đánh giá phát hiện tổn thương phình ĐMV, vì đây là loại tổn thương hay gặp nhất trong hai năm đầu của bệnh, việc phát hiện các tổn thương này rất quan trọng quyết định lịch trình theo dõi lâu dài sau này.

Đối chiếu kết quả phát hiện tổn thương phình ĐMV trên SA tim và MSCT cho thấy, SA có độ nhạy chỉ đạt 41,7%; nhưng độ đặc hiệu cao 96,0%; giá trị dự đoán dương tính 80,9% và giá trị dự báo âm tính 80,4% (Bảng 3.21) cho tất cả các đối tượng nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào sau khi mắc bệnh. Độ nhạy của SA tim trong phát hiện phình so với MSCT của nghiên cứu dường như thấp hơn thực tế lâm sàng hàng ngày, do nghiên cứu chỉ coi những ĐMV bị phình khi ĐK của nó $\geq 6\text{mm}$ hoặc $\geq 5\text{ mm}$ với trẻ nhỏ hơn 2 tuổi mà không tính những ĐMV tuy kích thước nhỏ hơn nhưng thấy phình trên SA tim nếu dựa theo tỷ số ĐK chỗ giãn lớn nhất và đoạn trước đó. Hơn nữa nghiên cứu cũng không xác định phình ĐMV ở những ĐMV kích thước tuy nhỏ hơn 5mm nhưng lại gặp ở trẻ rất nhỏ. Mặt khác, cũng do hạn chế của SA trong một số trường hợp, không đánh giá được hình thái đoạn dài cấu trúc giải phẫu ĐMV và các đoạn xa của hệ thống mạch vành nên việc đánh giá hình thái, đo tỷ số ĐK mạch vành để đánh giá phình mạch vành cũng có hạn chế nhất định. Trong khi đó, với ưu việt đánh giá được cả hệ thống mạch vành về cấu trúc giải phẫu liên hệ với cấu trúc xung quanh, quan sát hình thái, đo đặc chính xác ĐK mạch vành và đánh giá tỷ số các đoạn ĐMV nên MSCT hầu như không bỏ sót tổn thương phình mạch vành. Khả năng phát hiện phình tuy chưa cao, nhưng SA lại rất hữu hiệu trong việc khẳng định hay loại trừ có phình hay không phình ĐMV với độ tin cậy cao khoảng trên 80%. Tuy nhiên, khi phân tách thời gian mắc bệnh sau giai đoạn cấp (tuổi bệnh) trước và sau 12 tháng, chúng tôi nhận thấy, trong năm đầu sau mắc bệnh (khi tuổi bệnh ≤ 12 tháng), để phát hiện phình ĐMV, khả năng phát hiện của SA tim tốt hơn với độ nhạy 65%; độ đặc hiệu 94,8%; giá trị dự báo dương tính 88,6% và giá trị dự báo âm tính 81,3% (bảng 3.22). Kể từ năm thứ hai trở đi (bảng 3.23), việc phát hiện phình của SA hạn chế hơn. So với MSCT, SA chỉ cho độ nhạy 22,2%; độ đặc hiệu 96,6%; giá trị dự đoán dương tính 66,7% và giá trị dự

đoán âm tính 80%. Có sự khác biệt này do trong thời gian 12 tháng sau khi mắc bệnh, các tổn thương chủ yếu ở dạng giãn, phình và tuỗi bệnh nhân còn nhỏ tuổi hơn nên việc thực hiện, thao tác kỹ thuật và chất lượng hình ảnh cũng tốt hơn so với khi thực hiện SA sau thời gian này. Trẻ càng nhỏ, tuổi bệnh càng ít thì khả năng phát hiện phình của SATim càng cao. Atsuko Suzuki và cộng sự [126] dùng MRI để đánh giá vai trò của SA tim trong việc phát hiện phình ĐMV ở 106 BN Kawasaki, trên SA tim chỉ phát hiện được 69 tổn thương phình và MRI xác định thêm 28 tổn thương phình mà SA bỏ sót, trong đó 23/28 tổn thương bỏ sót trên SA đều ở đoạn xa ĐMV, 5/28 tổn thương phình kèm theo hẹp ĐMV nên SA không thể đánh giá được. Nghiên cứu của Fangiqi G và cộng sự [127] cũng cho thấy, chỉ 76% tổn thương phình và 18% hẹp ĐMV được phát hiện trên SA 2D. Như vậy, khả năng phát hiện phình trên SA phụ thuộc vào tuổi bệnh. Bên cạnh đó, tuổi thực của bệnh nhân cũng là yếu tố đáng lưu ý...Khi phân tích đánh giá về khả năng phát hiện phình của SA tim so với MSCT ở từng vị trí ĐMV (bảng 3.24), chúng tôi nhận thấy, trên SA tim, phình LCx và LMCA thường bị bỏ sót (âm tính giả) hơn hai động mạch còn lại với tỷ lệ lần lượt là LCx (16/20; 80%); LMCA (10/16; 62,5%); LAD (23/39; 59%); RCA (28/57; 49,1%). Ngược lại, LMCA và LAD lại thường bị chẩn đoán quá mức hơn (dương tính giả) hai ĐM còn lại với tỷ lệ là: LMCA (5/11; 45,5%); LAD (5/21; 23,8%); LCx (1/5; 20%); RCA (2/31; 6,5%). Sự khác biệt này là do, trên SA, đánh giá LCx thường khó hơn các ĐM khác. Các tổn thương âm tính giả đều ở đoạn giữa và đoạn xa LCx. Có sự nhầm lẫn trong đánh giá phân loại tổn thương phình ở LMCA đoạn xa, tại chỗ chia nhánh hợp lưu với LAD và LCx. Khi tổn thương lan rộng ở cuối chỗ phân nhánh LMCA đến tận đoạn đầu LAD thì SA không thể phân định chính xác phình chỉ giới hạn ở LMCA, LAD, hay tổn thương cả hai vị trí liên tục kéo theo tỷ lệ dương tính giả của LAD cao hơn so với hai ĐMV còn lại.

Nhiều trường hợp phình đoạn xa LMCA được coi là phình đoạn đầu của LAD và ngược lại. Như vậy, trên SA tim (bảng 3.25), khả năng phát hiện phình LCx thấp hơn các ĐM còn lại chỉ đạt 25% (độ nhạy); khả năng loại trừ phình LMCA là cao nhất 90,4% (giá trị tiên đoán âm tính); khả năng chẩn đoán chính xác có/không có phình của cả 4 ĐMV là tương tự nhau (độ đặc hiệu) cao, đạt từ 93,4-96,4%. Nghiên cứu của Akiko Hamaoka và cộng sự [128] cho thấy, với độ phân giải tốt, SA tim 2D phát hiện được viền nội mạc mạch vành tổn thương (linear shadows inside coronary arterial lesions) cho phép đo đạc chính xác ĐK mạch vành trên SA tương quan với chụp mạch vành quy ước theo phương trình $y = 0,91x - 0,9$, $r^2 = 0,86$; $p < 0,001$. Nghiên cứu của B.Kelly Han và cộng sự [52] cũng chứng minh, có sự tương quan thuận chặt chẽ giữa SA tim và MSCT khi đo ĐK chỗ phình ở đoạn gần các ĐMV ($r = 0,991$) của 32 BN Kawasaki. Tuy nhiên, tác giả cũng nhấn mạnh trong nghiên cứu này, ngay cả ở các đoạn gần ĐMV, SA tim vẫn hạn chế trong việc đánh giá các tổn thương hẹp: 2 vị trí hẹp nhẹ; 3 vị trí hẹp nặng; 1 vị trí hẹp trung bình được phát hiện trên MSCT mà trước đó SA tim bỏ sót. Đáng lưu ý, 1 BN có hẹp nặng ở đoạn gần LMCA đã được SA tim trước đó 2 tuần và 1 h trước khi chụp MSCT nhưng đều không thấy tổn thương, cho dù chất lượng hình ảnh SA rất tốt được chứng minh trên cả SA tim 2D và Doppler màu (hình 4).

Mặt khác, ngay cả sử dụng MSCT thế hệ mới 256 dãy với hai nguồn năng lượng, Nobuyuki Tsujii và cộng sự [129] cũng thừa nhận, MSCT chỉ đánh giá chính xác tổn thương 93% so với chụp mạch vành quy ước. Do vậy, không thể dùng SA tim 2D thay thế hoàn toàn các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác trong quá trình theo dõi các bệnh nhân Kawasaki có tổn thương ĐMV



Hình 4. So sánh đôi chiều MSCT và SA tim [52] (A) Hẹp nặng (mũi tên) của ĐMV trái sau 3 tháng bị bệnh Kawasaki ở trẻ nam 4 tuổi. SA ban đầu chỉ thấy giãn ĐMV nhưng không có phình. (B,C) SA tim 2D (mũi tên ngắn) và SA Doppler ở đoạn gần ĐMV trái (mũi tên dài) ngay lập tức sau khi chụp MSCT nhưng không có gợi ý có hẹp ĐMV.

4.3.1.2. Siêu âm tim trong theo dõi tiến triển tổn thương phình ĐMV

Với tính ưu việt không độc hại, SA có thể lặp lại nhiều lần, giá thành rẻ, dễ thực hiện lại cho độ nhạy, đặc hiệu, giá trị tiên đoán cao trong việc phát hiện các tổn thương phình ĐMV, đặc biệt khi đánh giá ở trẻ nhỏ, tại các đoạn gần ĐMV. Đây cũng chính là lợi thế cơ bản của SA tim ở bệnh nhân Kawasaki trong những năm đầu sau khi mắc bệnh: Tuổi mắc bệnh nhỏ, tổn thương chủ yếu ở dạng phình, tổn thương hay gặp ở các đoạn gần ĐMV nên SA ít khi bỏ sót. Do đó, chúng tôi đã dùng SA tim để theo dõi diễn biến 94 tổn thương phình ĐMV trong nhóm BN nghiên cứu. Kết quả bảng 3.26 cho thấy, không có sự khác biệt tỷ lệ hồi phục các ĐMV bị phình ($p > 0,05$). Tuy nhiên, một số ĐMV bị phình đã hồi phục thay đổi hình dạng và kích thước rõ rệt trên SA tim, số còn lại tuy chưa thay đổi và hồi phục hoàn toàn về kích thước và hình thái nhưng đường kính ĐMV bị phình có giảm đi rõ rệt, có ý nghĩa so với ban đầu ở tất cả các động mạch ($p < 0,05$) ngoại trừ ĐM mũ. Có lẽ do số lượng ĐM

mũ được đánh giá phình quá ít nên chưa ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa cho dù kích thước đường kính ĐM bị phình có giảm đi theo thời gian ($31,0 \pm 23,6$ SD vs $13,2 \pm 12,5$ SD; $p > 0,05$).

4.3.2. Vai trò chụp cắt lớp vi tính 256 dãy ĐMV (MSCT-256)

Mặc dù SA tim có nhiều lợi thế trong đánh giá, theo dõi tổn thương ĐMV ở BN Kawasaki nhưng SA lại hạn chế trong việc đánh giá các tổn thương vôi hóa, hẹp ĐMV, nhất là ở đoạn xa ĐMV, khi BN lớn tuổi. Hình ảnh trên MSCT mang tính khách quan hơn nên độ tin cậy, chính xác cao hơn. Ngay cả với MSCT 16 dãy, Chu và cộng sự cũng chứng minh, MSCT có độ nhạy cao hơn SA tim trong việc phát hiện phình ở đoạn xa của ĐMV [130]. Mặt khác, với ưu thế đánh giá hình thái ĐMV và liên quan của ĐMV với các cấu trúc xung quanh, không những đánh giá được lòng mạch vành, mà còn có khả năng đánh giá thành ĐMV, vôi hóa thành mạch ở các ĐMV trước đây bị phình đã thoái triển và kích thước có vẻ trở nên “bình thường” trên chụp mạch, MSCT được coi như phương pháp sàng lọc đánh giá tổn thương mạch vành ở người lớn bị bệnh Kawasaki mà ĐMV trước đây bị giãn $> 6\text{mm}$, đã hồi phục có vẻ “bình thường” trên chụp mạch [131, 132].

4.3.2.1. Theo dõi tiến triển tổn thương ĐMV trên chụp MSCT-256

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên máy MSCT 256 dãy với hai nguồn năng lượng đã cải thiện rõ nét, không những về số lượng đoạn ĐMV nhìn thấy, mà cả về chất lượng hình ảnh. Gần như tất cả các đoạn ĐMV đều có thể thăm dò và đánh giá được ở mức độ chất lượng hình ảnh tốt và trung bình trên tất cả các đối tượng BN nghiên cứu 89/89 (100%). Chỉ có 2 đoạn ĐMV/ 1 BN do bị nhiễu ảnh không đánh giá được trong khi các đoạn khác đánh giá được khá tốt. Trong 51 BN còn di chứng tồn dư ở lần chụp thứ nhất (phình, hẹp, vôi hóa ĐMV), có 26 BN với tổng số 58 ĐMV bị tổn

thương, trong đó LMCA: 8; LAD: 16; LCx: 7; RCA: 26; PDA (*động mạch liên thất sau*): 1 (bảng 3.27) được chụp MSCT lần 2. Các BN này đều được chụp MSCT lần 1 ở lứa tuổi dao động từ 6 tháng-191 tháng; trung vị 41 tháng và tuổi bệnh dao động 2-125 tháng; trung vị: 20 tháng (bảng 3.8). Như vậy, MSCT đã khẳng định, bất cứ ĐMV nào cũng có thể bị tổn thương, một BN có thể bị tổn thương đồng thời nhiều ĐMV và một ĐMV có thể bị tổn thương tại nhiều vị trí và kết hợp nhiều dạng tổn thương đồng thời. Các tổn thương vô hóa, hẹp hiêm khi xuất hiện đơn độc tại ĐMV không có tổn thương mà thường xuất hiện đồng thời ở các ĐMV bị phình. Điều này cũng được thể hiện khi đánh giá tổn thương mạch vành trên MSCT ở 32 BN Kawasaki có di chứng tồn dư ĐMV trong nghiên cứu của B.Kelly Han và cộng sự [52]. Nghiên cứu cho thấy, 22/32 (69%) BN có ít nhất tổn thương một đoạn ĐMV; 20% đoạn ĐMV được đánh giá có biểu hiện tổn thương, trong số này 81.3% có tổn thương đơn thuần, 9.35% vô hóa đơn thuần và 9.35% tổn thương hỗn hợp. Sử dụng MSCT thế hệ mới với hai nguồn năng lượng (MSCT 256 dãy) trên hệ thống máy SOMATON Definition Flash; Siemens Heathcare, Germany đã được chứng minh trong nghiên cứu của Nobuyuki Tsujii và cộng sự [129] an toàn, hiệu quả và có mức tin cậy cao trong đánh giá tổn thương mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thực hiện trên hệ thống máy này cho thấy, phương pháp an toàn với liều tia xạ trung bình $1,6 \pm 0,2 \text{ mSv}$. Nobuyuki Tsujii và cộng sự cũng nhận xét, khả năng của MSCT-256 dãy đánh giá tổn thương ĐMV so với chụp mạch vành quy ước ở bệnh nhân Kawasaki là, khả năng đánh giá tổn thương ĐMV của MSCT gần như tuyệt đối, đạt đến 99.7% và MSCT đánh giá chính xác mức độ tổn thương 93% so với chụp mạch vành qui ước.

Với 58 ĐMV có tổn thương phình kèm theo/ không kèm theo hẹp/vô hóa của 26 BN ở lần chụp thứ nhất, chúng tôi tiến hành chụp MSCT lần 2 ở

thời điểm có tuổi bệnh dao động 12-204 tháng, trung vị 49 tháng và tuổi thực BN khi chụp dao động 21-282 tháng; trung vị: 82 tháng, khoảng cách trung bình giữa hai lần chụp 6-141 tháng; trung vị 25 tháng (bảng 3.8). Nhìn chung, hồi phục ĐMV bị phình (bảng 3.29) vẫn tiếp tục theo thời gian ở tất cả các ĐMV: 5/7 LMCA; 6/13 LAD; 3/7 LCx; 8/21 RCA. Đây là sự hồi phục hoàn toàn về kích thước và hình thái tổn thương. Các tổn thương hẹp, vôi hóa không bao giờ hồi phục mà diễn biến nặng dần theo thời gian. Cá biệt có sự xuất hiện giãn thêm hoặc xuất hiện phình mới ở vị trí mà trước đây không có tổn thương. Đặc biệt chúng tôi ghi nhận, sự hồi phục ĐMV tuy không hoàn toàn nhưng có sự hồi phục về số vị trí tổn thương trên cùng một ĐMV. Sự hồi phục không hoàn toàn này cũng có thể được quan sát về số lượng ĐMV bị phình ở từng BN. Hồi phục còn được ghi nhận ở sự thay đổi thu nhỏ kích thước chỗ phình của từng ĐMV. Bảng 3.28 cho thấy, kích thước trung bình tổn thương phình giảm đi có ý nghĩa giữa hai lần chụp được ghi nhận ở LAD và RCA ($p < 0,05$). Mặc dù quan sát thấy kích thước trung bình chỗ phình có giảm đi giữa hai lần chụp ở LMCA và LCx nhưng do số lượng ĐMV được đánh giá quá ít nên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê: LMCA: $9,9 \pm 4,0SD$ vs $6,2 \pm 4,1 SD$ và LCx: $11,5 \pm 3,0SD$ vs $8,4 \pm 5,0SD$ với $p > 0,05$.

Tiến triển tổn thương ĐMV không những phụ thuộc vào kích thước ĐMV và một số yếu tố liên quan như đã phân tích kể trên, điều đáng lưu ý, việc tiến triển này còn phụ thuộc nhiều vào tuổi bệnh, tức là thời gian mắc bệnh sau giai đoạn cấp. Tốc độ tiến triển các tổn thương cũng phụ thuộc vào thời gian này. Nhìn chung, các tổn thương phình hồi phục chủ yếu trong 2 năm đầu và rất nhanh. Trong các năm sau đó, các tổn thương phình có xu hướng không hồi phục mà tiến triển nặng dần theo thời gian trở nên hẹp, thành mạch vôi hóa. Như vậy, trong nhóm 26 BN có di chứng tồn dư được xác định trên MSCT (sau khi mắc bệnh khoảng 20 tháng), sau thời gian theo

đôi khoảng 49 tháng kể từ khi mắc bệnh, được chụp MSCT lần 2, tỷ lệ hồi phục ĐMV chỉ là 26,9% (7/26) BN, tỷ lệ hồi phục tính theo số ĐMV bị tổn thương là 40,4% (23/57) ĐMV (tính cả 1 ĐM liên thất sau bị tổn thương sau đó hồi phục trên MSCT). So sánh hồi phục ĐMV ở nhóm BN này (n=26) với nhóm BN, di chứng tồn dư được xác định sau mắc bệnh khoảng 2 tháng trên SA tim (n= 89), chúng tôi nhận thấy, trong nhóm 89 BN, tỷ lệ hồi phục ĐMV được quan sát thấy ở 50,6% (45/89) BN với tỷ lệ hồi phục ĐMV bị tổn thương là 73,2% (194/265) ĐMV. Rõ ràng, sự hồi phục ĐMV tính theo từng BN hay trên từng ĐMV bị tổn thương, nhóm có tổn thương ở giai đoạn bán cấp (sau mắc bệnh khoảng 2 tháng), xác định trên SA tim (nhóm 89 BN) cao hơn đáng kể với nhóm BN có di chứng tổn thương sau mắc bệnh khoảng 20 tháng, được xác định trên MSCT (n=26 BN). Sự khác biệt này là do khi đánh giá hồi phục ở 26 BN còn di chứng trên MSCT, đó là các BN có thời gian mắc bệnh sau giai đoạn cấp khá lâu, tuổi bệnh: $35,9 \pm 40,0$ tháng; dao động: 2-125 tháng; trung vị: 20 tháng (Bảng 3.8), khi đó các tổn thương ĐMV ở mức di chứng nặng, nên khả năng hồi phục thấp hơn, tốc độ tiến triển hồi phục sẽ chậm lại, thậm chí không hồi phục mà tiến triển nặng dần, trở nên bị hẹp, thành mạch trở nên vôi hóa. Khi tổn thương vôi hóa, hẹp, sẽ không còn khả năng hồi phục mà tiến triển nặng dần theo thời gian. Mặt khác, thời gian theo dõi dài hơn, có thể một số ĐMV tưởng chừng phục hồi trong giai đoạn trước sẽ xuất hiện hẹp, vôi hóa. Kết quả nghiên cứu bảng 3.18; bảng 3.29 đã minh chứng điều này, tổn thương vôi hóa chỉ xuất hiện sau 2 năm khởi phát. Các tổn thương phình đơn thuần vẫn có cơ may hồi phục về kích thước nhưng khi vôi hóa, hẹp, tổn thương không bao giờ hồi phục mà mức độ và tần suất sẽ tăng dần theo thời gian. Nghiên cứu của Tsujiin và cộng sự [132] ghi nhận, tần suất xuất hiện can xi hóa thành mạch sẽ tăng dần theo thời gian sau khi mắc bệnh.

4.3.2.2. Đánh giá phân loại tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki bằng chụp MSCT-256

Dùng MSCT 256 dãy kết hợp với SA tim để đánh giá tiến triển tổn thương ĐMV ở 89 BN Kawasaki còn tổn thương ít nhất 1ĐMV sau 2 tháng với thời gian theo dõi trung bình $37,2 \pm 42,0$ tháng (dao động 3-204 tháng; trung vị 20 tháng) cho thấy, 45 BN hồi phục hoàn toàn, 44 BN còn di chứng tồn dư với tổng số 83 ĐMV bị tổn thương. Bảng 3.30 cho thấy, tổn thương tồn dư ĐMV rất đa dạng, ở nhiều cấp độ có thể chỉ giãn, phình đơn thuần hoặc kèm theo hẹp, vôi hóa... Trong đó, di chứng tồn dư thường gặp nhất là tổn thương phình 72/90 (80%). Các tổn thương có thể đơn độc xuất hiện trên mỗi ĐMV hoặc kết hợp nhiều dạng tổn thương trên cùng một ĐMV, tại nhiều vị trí của cùng một động mạch. Một BN có thể bị tổn thương nhiều ĐMV. Trong các ĐMV bị tổn thương, thường thấy nhất ở RCA 34/44 BN (77,3%), kế đến là LAD 26/44 BN (59,1%). Ít gặp hơn là LCx và LMCA với tỷ lệ lần lượt là 14/44 (31,8%); và 9/44 (20,5%). Không gặp tổn thương LCx đơn thuần và đa số các BN đều có tổn thương ở nhiều ĐMV: 26/44 (59,1%) BN có tổn thương ít nhất 2 ĐMV (bảng 3.31). Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả khác, tỷ lệ BN bị tổn thương nhiều động mạch chiếm đa số, trong đó RCA và LAD thường gặp nhất.

Theo dõi tiến triển tổn thương ĐMV của 89 BN này chúng tôi cũng thấy (biểu đồ 3.4), các thương tổn ĐMV độ III vẫn chiếm đa số (65/89; 73%) BN. Tuy vậy, tổn thương ĐMV độ V cũng gặp ở 5/89 (5,6%) BN, trong đó độ Vb đòi hỏi can thiệp là 4/89 (4,5%) BN. Đồng hành là tổn thương ĐMV độ IV cũng gặp ở 19/89 (21,4%) BN, đây là những tổn thương không bao giờ hồi phục và sẽ tiến triển thành hẹp tắc ĐMV trong tương lai. Điều này gợi ý cần

phải có chiến lược, chuẩn bị, phát triển can thiệp mạch vành cho các bệnh nhân này trong những năm tiếp theo

Như vậy, theo dõi 89 BN Kawasaki với 265 ĐMV còn tổn thương ĐMV tồn dư sau 2 tháng, chúng tôi nhận thấy (sơ đồ 3), 194/265 (73,2%) ĐMV hồi phục và 83 ĐMV còn di chứng. Trong số này, có 16/ 83 ĐMV (19,2%) còn di chứng là các di chứng không hồi phục. Trong quá trình theo dõi chúng tôi thấy, 12 ĐMV bị phình được phát hiện trên MSCT mà trước đó không được phát hiện tổn thương tồn dư trên SA tim. Ngay cả các ĐMV được coi bình thường hoặc giãn ở bất kỳ mức độ nào cũng đều có thể dẫn đến vôi hóa, hẹp theo thời gian. Nghiên cứu của John B. Gordon và cộng sự cũng khẳng định, những ĐMV giãn nhẹ và vừa, thậm chí đã thoái triển có vẻ bình thường trên SA cũng có thể bị hẹp trong những thập niên tiếp theo [133]. Phải chăng 12 phình ĐMV này mới xuất hiện theo thời gian? hay là các tổn thương đã có nhưng do hạn chế SA nên bị bỏ sót? Chúng tôi nghiêng về giả thiết bỏ sót tổn thương phình do hạn chế của SA, vì trong số này có đến 9 LCx, đây là ĐM rất khó đánh giá, trong khi chỉ có 2 LAD và 1 RCA mà không thấy có ở LMCA. 3 tổn thương phình ở RCA và LAD lại đều ở đoạn xa của ĐMV nên cũng nhiều khả năng SA tim đã bỏ sót. Như vậy, một lần nữa khẳng định, không thể dùng SA tim để thay thế hoàn toàn các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác trong đánh giá theo dõi tổn thương ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki. Vai trò của MSCT cũng được ghi nhận rõ trong việc theo dõi phát hiện và đánh giá tiến triển tổn thương ĐMV: Hồi phục, xuất hiện phình mới và vôi hóa, hẹp ĐMV mà SA tim còn hạn chế. Nghiên cứu cũng khẳng định, việc theo dõi bệnh nhân Kawasaki là cần thiết và cần theo dõi lâu dài hơn nữa cho dù có/ không có tổn thương ĐMV và tổn thương ĐMV ở bất cứ mức độ nào.

KẾT LUẬN

Theo dõi, đánh giá diễn biến tổn thương ĐMV ở 89 BN Kawasaki **có tổn thương ĐMV từ độ III trở lên** với thời gian theo dõi trung bình $37,2 \pm 42$ tháng (dao động: 3-204 tháng; trung vị: 20 tháng) bằng siêu âm tim, chụp MSCT 256 dãy ĐMV, chúng tôi nhận thấy:

1. Diễn biến tổn thương ĐMV:

- *Hồi phục, thoái triển (hết phình, giãn):* Gặp ở 50,5% (45/89) BN và 73,2% (194/256) ĐMV. Tỷ lệ hồi phục của nhóm BN còn di chứng được chụp MSCT 2 lần là 26,9% (7/26) BN và 40,4% (23/57) ĐMV.
- *Hẹp ĐMV* gặp 5,6% (5/89) BN tại 7 ĐMV; Trong số đó hẹp mức độ nặng chiếm đa số (4/5 BN) và tất cả trường hợp đều có hẹp ĐMV phải.
- *Ghi nhận tỷ lệ xuất hiện phình mới* là 11,5% (3/26) BN trong nhóm BN chụp MSCT 2 lần. Các phình mới đều chưa có hẹp kèm theo.
- *Yếu tố chính liên quan đến diễn biến tổn thương ĐMV:* Mức độ phình giãn ĐMV, thời gian tiến triển, vị trí ĐMV thì ĐMV trái chính hồi phục tốt hơn.

2. Vai trò của SA tim và chụp MSCT-256 dãy trong việc theo dõi, đánh giá tổn thương ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki

- *Vai trò của SA tim:* Trong năm đầu sau khi mắc bệnh, so với MSCT, siêu âm tim có độ đặc hiệu cao 94,8% và độ nhạy 65% trong việc phát hiện tổn thương phình ĐMV. Siêu âm cũng ghi nhận sự thay đổi về số lượng, kích thước tổn thương phình theo thời gian. Khả năng siêu âm hạn chế hơn trên BN có tuổi bệnh kéo dài và tổn thương nằm ở đoạn xa ĐMV. SA cũng hạn chế trong đánh giá biểu hiện hẹp, vôi hóa.

- *Vai trò của MSCT*: Xác định tổn thương ở nhiều vị trí ĐMV, nhiều dạng tổn thương ĐMV trên cùng một BN, cho phép đánh giá một cách hệ thống toàn bộ các ĐMV. Ghi nhận sự thay đổi về mức độ, hình thái các dạng tổn thương ĐMV từ phình-hồi phục, xuất hiện phình mới, hẹp và vô hóa ĐMV. Xác định thêm 77 đoạn phình giãn so với SA tim và 4 phình giãn mới trong thời gian theo dõi. Xác định chính xác hơn vị trí và mức độ tổn thương ĐMV (21,4% BN có tổn thương độ IV và 5,6% BN có tổn thương độ V). Ghi nhận 44 BN còn di chứng ở 83 ĐMV tại 90 vị trí. Trong đó, tổn thương ĐMV phải là thường gặp nhất 34/44 BN (77,3%)

KIẾN NGHỊ

1. SA tim dùng để phát hiện theo dõi đánh giá tổn thương ĐMV ở bệnh nhân Kawasaki trong những tháng của năm đầu sau khi mắc bệnh. Theo dõi lâu dài, cần kết hợp SA tim và chụp MSCT-256 dãy để theo dõi và đánh giá các tổn thương ĐMV, đặc biệt các tổn thương ĐMV từ độ IV trở lên.

2. Đối với bệnh nhân Kawasaki có tổn thương ĐMV từ độ III trên SA tim, đến tuổi học đường (6 tuổi) có các hoạt động thể lực gắng sức nên chỉ định chụp MSCT-256 dãy. Những bệnh nhân có tổn thương ĐMV \geq độ II, sau 5-7 năm bị bệnh, nên mở rộng chỉ định chụp MSCT-256 dãy thay vì hoặc kết hợp Siêu âm tim gắng sức.

