

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KHÁNG IMMUNOGLOBULIN Ở TRẺ MẮC KAWASAKI

Vũ Thị Duyên¹, Đặng Thị Hải Vân¹, Nguyễn Thị Hải Anh¹, Lê Trọng Tú¹,
Lê Hồng Quang², Nguyễn Hương Giang²

1. Trường Đại học Y Hà Nội; 2. Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số yếu tố liên quan kháng Immunoglobulin trẻ mắc Kawasaki tại Bệnh viện Nhi Trung ương. **Phương pháp nghiên cứu:** là nghiên cứu mô tả gồm 376 bệnh nhân mắc Kawasaki tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ 6/2019 đến 06/2021. **Kết quả:** Tỷ lệ kháng IVIG lần một là 11,2%, tỷ lệ tổn thương động mạch vành là 36,4%. Nhóm bệnh nhân kháng IVIG được chẩn đoán sớm hơn và có tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT), C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase trong huyết thanh (SGPT) cao hơn nhóm đáp ứng IVIG. Đồng thời nhóm kháng IVIG có tiểu cầu, albumin và kali thấp hơn nhóm đáp ứng IVIG, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chẩn đoán bệnh dưới 5 ngày, thời gian sốt $\geq 8,5$ ngày, phần trăm BCĐNTT $\geq 69,1\%$, CRP $\geq 136,5$ mg/l trước truyền Ig lần 1 là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan kháng truyền Ig với $p < 0,05$. **Kết luận:** Chẩn đoán bệnh dưới 5 ngày, thời gian sốt $\geq 8,5$ ngày, phần trăm BCĐNTT $\geq 69,1\%$ và CRP $\geq 136,5$ mg/l trước truyền Ig lần 1 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao tiên lượng bệnh nhân Kawasaki kháng IVIG.

Từ khóa: Bệnh Kawasaki, Kawasaki kháng Immunoglobulin.

ABSTRACT

RISK FACTORS OF IMMUNOGLOBULIN RESISTANCE IN CHILDREN WITH KAWASAKI DISEASE

Objectives: To analysis of clinical and laboratory parameters predisposing to immunoglobulin resistance in children hospitalised due to Kawasaki disease. **Methods:** Prospective, descriptive study. 376 patients were diagnosed with Kawasaki disease at Vietnam National Children's Hospital from June 2019 to June 2021. **Results:** 11.2% of patients are resistant with IVIG, 36.4% of patients have coronary artery lesions (CAL). IVIG resistant patients were diagnosed earlier, had higher percentage of white blood cells representing neutrophils, and higher concentrations of C-reactive protein (CRP), serum alanine aminotransferase (SGPT). They also had lower platelet counts, serum albumin, sodium with statistically significant differences between two groups ($p < 0.05$). Diagnosis ≤ 5 days, fever ≥ 8.5 days, percentage of white blood cells representing neutrophils $\geq 69.1\%$ and CRP ≥ 136.5 mg/l were independent predictors of IVIG nonresponse. **Conclusions:** Diagnosis ≤ 5 days, fever ≥ 8.5 days, percentage of white blood cells representing neutrophils $\geq 69.1\%$ and CRP ≥ 136.5 mg/l in the initial show high sensitivity and specificity in identifying IVIG nonresponders among our Kawasaki patients.

Keywords: Kawasaki disease, intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki.

Nhận bài: 5-6-2021; Chấp nhận: 20-6-2021
Người chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Duyên
Địa chỉ: Email: vuthiduyen.doctor@gmail.com

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kawasaki là bệnh sốt phát ban cấp tính có viêm mạch hệ thống chưa rõ nguyên nhân thường gặp ở trẻ dưới 5 tuổi. Bệnh được mô tả lần đầu bởi Tomisaku Kawasaki ở Nhật Bản vào năm 1967. Sau đó bệnh được công bố trên thế giới với tỷ lệ mắc khác nhau giữa các quốc gia. Bệnh thường có tỷ lệ mắc cao ở các nước Đông Bắc Á, đặc biệt là Nhật Bản và Hàn Quốc [1].

Trong giai đoạn cấp tính của bệnh, các bất thường về miễn dịch đã được phát hiện phản ánh sự kích hoạt rõ rệt của hệ thống miễn dịch dẫn đến tăng sản xuất hàng loạt cytokin gây tổn thương động mạch vành. Nhiều nghiên cứu chỉ ra sử dụng liều cao Immunoglobulin truyền tĩnh mạch (IVIG) cùng aspirin liều cao có hiệu quả làm giảm viêm trong bệnh Kawasaki, đồng thời giảm sự xuất hiện của tổn thương động mạch vành. Tuy nhiên, 10-20% bệnh nhân Kawasaki có kháng với IVIG và những bệnh nhân kháng IVIG có nguy cơ tổn thương ĐMV cao gấp 9 lần những bệnh nhân đáp ứng với IVIG.

Do đó nếu những bệnh nhân kháng IVIG được phát hiện và điều trị sớm sẽ làm giảm tỷ lệ tổn thương ĐMV cũng như giảm chi phí điều trị và thời gian nằm viện [2]. Vậy những yếu tố liên quan đến kháng truyền Immunoglobulin ở những bệnh nhân không đáp ứng với truyền Immunoglobulin là gì? Chính xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: *Một số yếu tố liên quan đến kháng Immunoglobulin ở trẻ mắc Kawasaki tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

376 bệnh nhân được chẩn đoán xác định Kawasaki dựa theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Mỹ, được điều trị IVIG tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2021 có thông tin và hồ sơ bệnh án đầy đủ. Loại trừ các bệnh nhân Kawasaki nhưng không được điều trị bằng IVIG.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang (hồi cứu và tiến cứu).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Chẩn đoán Kawasaki theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ.

Tiêu chuẩn kháng IVIG theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ: Kháng IVIG được định nghĩa sốt $>37,5^{\circ}\text{C}$ kéo dài trên 36 giờ sau khi kết thúc truyền Ig hoặc sốt lại sau vài ngày và kèm theo một hoặc nhiều triệu chứng chính của bệnh, đồng thời loại trừ các nguyên nhân gây sốt khác [2].

Các biến số nghiên cứu:

- Tuổi mắc bệnh, giới, ngày chẩn đoán, ngày truyền Ig, triệu chứng lâm sàng.

- Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu trước truyền Ig.

- Tất cả các bệnh nhân đều được làm siêu âm tim trước và sau truyền Ig để đánh giá tổn thương ĐMV. Đánh giá tổn thương ĐMV theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, tính Z-score theo diện tích da, với phân độ mức độ tổn thương ĐMV như sau:

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

+ Độ 1- Giãn nhẹ: $\geq 2,5$ và <5 Z-score

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

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

- Riêng với LCx đánh giá mức độ tổn thương theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Nhật Bản, dựa theo đường kính tuyệt đối của lòng ĐMV. Cụ thể, độ 0 (không tổn thương): ≤ 3 mm, độ 1 (giãn nhẹ): >3 mm và ≤ 4 mm, độ 2 (giãn vừa): >4 mm và <8 mm, độ 3 (giãn lớn hoặc khổng lồ): ≥ 8 mm.

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu, xử lý số liệu theo các phương pháp thống kê với phần mềm SPSS 20, sử dụng các test thống kê phù hợp, khi so sánh mức khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các yếu tố dịch tễ, lâm sàng liên quan đến kháng IVIG

Trong 376 bệnh nhân mắc Kawasaki từ tháng 06/2019 đến tháng 06/2021, có 42 bệnh nhân

kháng IVIG, chiếm 11,2%. Tuổi mắc bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là 16,8 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân dưới 12 tháng chiếm chủ yếu 44,1%. Tuổi nhỏ nhất là 1 tháng, lớn nhất là 7 tuổi. Không có sự khác biệt về tuổi, giới giữa nhóm đáp ứng và không đáp ứng với truyền Ig.

Bảng 1. Các yếu tố lâm sàng liên quan kháng IVIG

Các chỉ số	Chung (n = 376)		Kháng IVIG (n = 42)		Đáp ứng IVIG (n = 334)		p
	n	%	n	%	n	%	
Ngày nằm viện	9,7 ± 6,5		18,9 ± 9,1		8,5 ± 5,1		< 0,05
Ngày chẩn đoán bệnh	6,8 ± 2,3		6,1 ± 2,4		6,9 ± 2,3		>0,05
Ngày chẩn đoán ≤5 ngày	110	29,3	18	42,9	92	27,5	0,04
Ngày chẩn đoán ≥10 ngày	23	6,1	3	7,1	20	5,9	>0,05
Số ngày sốt	8,9 ± 2,6		13,5 ± 3,5		8,39 ± 1,8		<0,01
Viêm kết mạc hai bên	353	93,9	40	95,2	313	93,7	>0,05
Viêm hạch góc hàm	210	55,9	23	54,8	187	56	>0,05
Ban đỏ ngoài da	353	93,9	41	97,6	312	93,4	>0,05
Biến đổi khoang miệng	357	94,9	38	90,5	319	95,8	>0,05
Phù nề, đỏ tía đầu chi	325	86,4	36	85,7	289	86,5	>0,05
Có ≥ 5 triệu chứng	347	92,3	36	85,7	311	93,1	>0,05
Có triệu chứng trong 5 ngày đầu	147	39,1	17	40,5	130	38,9	>0,05

Nhận xét: Thời gian chẩn đoán trung bình của các bệnh nhân Kawasaki là 6,8 ngày, nhóm không đáp ứng với truyền Ig có ngày chẩn đoán bệnh sớm hơn. Số ngày sốt của nhóm kháng IVIG cao hơn với p < 0,05.

3.2. Các yếu tố cận lâm sàng liên quan đến kháng IVIG

Bảng 2. Tỷ lệ tổn thương ĐMV giữa 2 nhóm kháng và đáp ứng với IVIG

	Chung (n=376)		Kháng IVIG (n=42)		Đáp ứng IVIG (n=334)		p
	N	%	n	%	n	%	
Tổn thương ĐMV chung	137	36,4	25	58,1	112	33,6	<0,01
Giãn nhẹ	61	43,6	13	52	48	41,7	>0,05
Giãn vừa	62	44,3	8	32	54	47	
Giãn lớn/khổng lồ	17	12,1	4	16	13	11,3	

Nhận xét: Giai đoạn bán cấp nhóm kháng IVIG có tỷ lệ tổn thương chung ĐMV cao hơn với p < 0,01, mức độ tổn thương động mạch vành ở 2 nhóm là như nhau.

Bảng 3. Một số yếu tố cận lâm sàng liên quan đến kháng IVIG

Yếu tố liên quan	Chung (n=376)	Kháng IVIG (n=42)	Đáp ứng IVIG (n=334)	P
Số lượng bạch cầu (G/L)	16,7 ± 5,9	16,1 ± 5,2	16,7 ± 6,1	>0,05
Phần trăm BCĐNTT (%)	60 ± 14,9	71,8 ± 11,4	58,5 ± 14,7	<0,01
Hemoglobin (g/L)	100 ± 12,7	96,9 ± 12,9	100,4 ± 12,6	>0,05
Tiểu cầu (G/L)	450 ± 199,9	326 ± 176	466 ± 197	<0,01
CRP (mg/L)	119 ± 71,6	162 ± 61,8	114,4 ± 71,1	<0,01
Albumin (g/L)	33 ± 4,2	29,7 ± 4,8	33,4 ± 4	<0,01
Natri máu (mmol/l)	135 ± 7,2	135,6 ± 2,6	136 ± 2,66	>0,05
Kali máu (mmol/l)	3,9 ± 0,4	3,5 ± 0,56	4,0 ± 0,44	<0,01
SGOT (U/L)	49,6 ± 81,5	67,6 ± 130,1	47,3 ± 73,1	>0,05
SGPT (U/L)	67,6 ± 82,2	94,6 ± 131	64,2 ± 73,3	<0,01

Nhận xét: Ở những bệnh nhân kháng truyền Ig, phần trăm BCĐNTT, CRP, SGOT, SGPT tăng cao hơn nhóm đáp ứng. Ngược lại, albumin máu, tiểu cầu, hemoglobulin, kali máu trung bình có giá trị thấp hơn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. Tổng hợp các yếu tố liên quan kháng IVIG

Khi đưa các biến lâm sàng và cận lâm sàng nghiên cứu vào phân tích ROC chúng tôi thu được các điểm cắt số ngày sốt $\geq 8,5$ ngày, phần trăm BCĐNTT $\geq 69,1\%$, CRP $\geq 136,5\text{mg/l}$ là các yếu tố có diện tích dưới đường cong đều trên 0,7.

Bảng 4. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan kháng IVIG

Các yếu tố liên quan	Nhóm kháng truyền Ig		Nhóm đáp ứng truyền Ig		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
Tuổi < 12 tháng	19	44,2	24	55,8	0,99	0,53-1,89	>0,05
Giới nam	23	53,5	200	60,1	1,31	0,69-2,47	>0,05
Chẩn đoán bệnh ≤ 5 ngày	19	44,2	91	27,3	2,10	1,10-4,03	<0,05
Thời gian sốt $\geq 8,5$ ngày	42	100	99	29,7	3,36	2,85-3,96	<0,01
Có ≥ 5 triệu chứng	37	86	310	93,1	0,45	0,18-1,19	>0,05
Có đủ các triệu chứng trong 5 ngày đầu	27	62,8	209	62,8	1	0,51-1,93	>0,05
Phần trăm BCĐNTT $\geq 69,1\%$	24	22,9	19	7	3,93	2,04-7,54	<0,001
CRP $\geq 136,5\text{ mg/l}$	24	17,4	19	8	2,42	1,27-4,61	<0,01

Nhận xét: Tại điểm cắt phần trăm BCĐNTT $\geq 69,1\%$, CRP $\geq 136,5\text{ mg/l}$ trước truyền Ig lần 1, chẩn đoán bệnh dưới 5 ngày và thời gian sốt $\geq 8,5$ ngày đều có khoảng tin cậy 95% không chứa giá trị 1.

Bảng 5. Phân tích hồi quy logistic yếu tố liên quan đến kháng IVIG

Các yếu tố liên quan	OR	95% CI	p
Tuổi < 12 tháng	1,02	0,43-2,44	>0,05
Giới nam	0,45	0,18-1,15	>0,05
Chẩn đoán bệnh ≤ 5 ngày	8,76	2,89-26,6	<0,01
Thời gian sốt ≥ 8,5 ngày	3,36	2,71-4,05	<0,01
Có ≥ 5 triệu chứng	1,72	0,45-6,59	>0,05
Có đủ các triệu chứng trong 5 ngày đầu	0,95	0,35-2,41	>0,05
Phần trăm BCĐNTT ≥69,1%	4,2	1,69-10,4	<0,01
CRP ≥136,5 mg/l	2,7	1,1-6,7	<0,05

Nhận xét: Phần trăm BCĐNTT ≥69,1%, CRP ≥136,5 mg/l trước truyền Ig lần 1, chẩn đoán bệnh dưới 5 ngày và thời gian sốt ≥ 8,5 ngày là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan kháng IVIG.

4. BÀN LUẬN

4.1. Các yếu tố dịch tễ lâm sàng liên quan đến kháng IVIG

Qua nghiên cứu 376 trẻ mắc Kawasaki chúng tôi nhận thấy: tuổi trung bình của bệnh nhân mắc Kawasaki là 16,8 tháng, trẻ mắc bệnh thấp nhất là 1 tháng tuổi. Trong đó, nhóm nhỏ hơn 12 tháng là phổ biến nhất chiếm 44,1%, tương tự nghiên cứu của Maskit Bar-Meir và cộng sự [3]. Bệnh Kawasaki gặp chủ yếu ở trẻ dưới 24 tháng, qua các nghiên cứu thấy căn nguyên gây bệnh không rõ ràng, khởi phát bệnh có thể là nguyên nhân về nhiễm trùng hoặc nhiễm virus, ở lứa tuổi này hệ miễn dịch chưa ổn định đó cũng là lý do mà trẻ mắc bệnh hay gặp ở lứa tuổi này. Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm nghiên cứu. Bệnh có xu hướng gặp ở nam nhiều hơn nữ, với tỷ lệ nam/ nữ là 1,4/1, cũng tương tự với các nghiên cứu khác [4], [5].

Bảng 2 chỉ ra ngày chẩn đoán bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là 6,8 ngày. Theo nghiên cứu của chúng tôi, có 110 bệnh nhân (29,3%) được chẩn đoán trước 5 ngày, ở nhóm không đáp ứng với truyền Ig có 42,9% chẩn đoán trước 5 ngày nhiều hơn nhóm đáp ứng là 27,5%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này nói lên nhóm không đáp ứng với truyền Ig có thể có

triệu chứng lâm sàng rõ rệt sớm hơn. Thời gian nằm viện của nhóm không đáp ứng với truyền Ig là 16,3 ngày cao hơn với thời gian nằm viện của nhóm đáp ứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (Bảng 2).

Các triệu chứng lâm sàng của bệnh Kawasaki rất phong phú và đa dạng, từ bảng 3 cho thấy triệu chứng biến đổi khoang miệng gặp 94,9%, ban đỏ ngoài da và viêm kết mạc mắt 2 bên gặp ở 93,9% các trường hợp, biến đổi đầu chi gặp ở 86,4% và viêm hạch góc hàm gặp ở 55,9%. Đây là những biểu hiện lâm sàng chính và đặc trưng của bệnh. Không có sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng giữa 2 nhóm nghiên cứu. Thời gian sốt của nhóm kháng truyền Ig cao hơn với $p < 0,05$.

4.2. Các yếu tố cận lâm sàng liên quan kháng IVIG

Siêu âm tim phát hiện tổn thương động mạch vành có giá trị chẩn đoán, điều trị, theo dõi và tiên lượng bệnh. Bảng 3 chỉ ra tỷ lệ tổn thương động mạch vành ở nhóm kháng truyền Ig là 58,1% cao hơn so với nhóm đáp ứng IVIG là 33,6% với $p < 0,05$. Mức độ tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp giữa 2 nhóm là như nhau (Bảng 3).

Từ kết quả nghiên cứu ở bảng 5 cho thấy số lượng bạch cầu trung bình của nhóm không đáp

ứng với truyền Ig là 16,1G/L tương tự nhóm đáp ứng với truyền Ig là 16,7G/L. Tuy nhiên phần trăm bạch cầu đa nhân trung tính ở nhóm không đáp ứng truyền Ig (71,8%) tăng cao hơn so với nhóm đáp ứng truyền Ig (58,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). CRP là xét nghiệm phản ánh tình trạng viêm của cơ thể, CRP thường tăng cao trong giai đoạn cấp, giảm giai đoạn bán cấp và trở về bình thường sau 6-8 tuần. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy giá trị trung bình của CRP là 119 mg/l, ở nhóm không đáp ứng với truyền Ig là 162 mg/l cao hơn so với nhóm đáp ứng với truyền Ig là 114,4 mg/l, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả trên thể hiện phản ứng viêm rất mạnh trong những ngày đầu của bệnh. Kết quả này cũng tương tự như của tác giả Satos Kawashima H [6].

Hầu hết các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có biểu hiện thiếu máu nhẹ và vừa, huyết sắc tố của nhóm nghiên cứu là $100 \pm 12,7\text{g/l}$, ở nhóm không đáp ứng với truyền Ig, nồng độ huyết sắc tố trung bình là 96,9g/l thấp hơn so với nhóm đáp ứng là 100,4g/l, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo Treumoulet và cs nồng độ huyết sắc tố thấp là yếu tố tiên lượng không đáp ứng với truyền Ig, mức độ thiếu máu là yếu tố nguy cơ gây tổn thương động mạch vành trong giai đoạn cấp của bệnh [7]. Số lượng tiểu cầu ở nhóm không đáp ứng với truyền Ig trung bình là 326 G/L thấp hơn so với nhóm đáp ứng là 466 G/L, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Từ kết quả nghiên cứu ở bảng 5 cho thấy có tình trạng giảm albumin huyết thanh, ở nhóm không đáp ứng với truyền Ig nồng độ albumin trung bình là 29,7g/l thấp hơn so với nhóm đáp ứng với truyền Ig là 33,4g/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Theo nghiên cứu của Ashouri Negar và cs cho thấy nồng độ albumin huyết thanh thấp dưới 30g/l có nguy cơ không đáp ứng với truyền Ig. Sự giảm albumin là do tác động của nhiều loại cytokin khác nhau gây rò rỉ mao mạch IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8[6]. Nồng độ enzym gan tăng nhẹ ở bệnh nhân Kawasaki,

ở nhóm không đáp ứng với truyền Ig nồng độ enzym SGPT trung bình là 94,6U/l cao hơn so với trung bình của nhóm đáp ứng với truyền Ig là 64,2U/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Kết quả nghiên cứu này tương tự với kết quả của tác giả Hyo Min Park, SGPT $\geq 84\text{U/l}$ là một yếu tố tiên lượng không đáp ứng với truyền Ig[8]. Biến đổi rối loạn điện giải đồ trong giai đoạn cấp của bệnh nhân Kawasaki có xu hướng giảm kali, nồng độ kali trung bình của nhóm không đáp ứng với truyền Ig là 3,5 mmol/l thấp hơn so với nhóm đáp ứng với truyền Ig là 4 mmol/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

4.3. Tổng hợp các yếu tố liên quan kháng IVIG

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi đã tổng hợp một số yếu tố liên quan kháng IVIG bằng phân tích đơn biến và đa biến (Bảng 5), (Bảng 6) và (Bảng 7). Chẩn đoán bệnh dưới 5 ngày, thời gian sốt $\geq 8,5$ ngày, phần trăm BCĐNTT $\geq 69,1\%$ và CRP $\geq 136,5$ mg/l trước truyền Ig lần 1 là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan kháng truyền Ig với $p < 0,05$.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 376 trẻ mắc bệnh Kawasaki tại Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận, tỷ lệ kháng IVIG là 11,2%. Chẩn đoán bệnh dưới 5 ngày, thời gian sốt $\geq 8,5$ ngày, phần trăm BCĐNTT $\geq 69,1\%$, CRP $\geq 136,5$ mg/l trước truyền Ig lần 1 là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan kháng truyền Ig.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kawasaki T. (2006). Kawasaki disease. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 82(2), 59-71.
2. Sano T., Kurotobi S., Matsuzaki K., et al. (2006). Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. European Journal of Pediatrics, 166(2), 131-137.

3. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D, Israeli Kawasaki Group. Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children With Kawasaki Disease. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2018;7(1):25-29. doi:10.1093/jpids/piw075.

4. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006;113(22): 2606-2612. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865.

5. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2006;48(4): 356-361. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02221.

6. Sato S, Kawashima H, Kashiwagi Y, Hoshika A. Inflammatory cytokines as predictors of resistance to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease patients. *Int J Rheum Dis.* 2013; 16(2): 168-172. doi: 10.1111/1756 - 185X.12082.

7. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008; 153(1): 117-121. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.021.

8. Park HM, Lee DW, Hyun MC, Lee SB. Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2013;56(2):75-79. doi:10.3345/kjp.2013.56.2.75.