

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHAN ANH PHONG

**DỰ ĐOÁN SỚM THIẾU MÁU NÃO CỤC BỘ THỨ PHÁT
SAU XUẤT HUYẾT DƯỚI NHỆN DO VỠ PHÌNH MẠCH
DỰA VÀO LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH HỌC**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

PHAN ANH PHONG

**DỰ ĐOÁN SỚM THIẾU MÁU NÃO CỤC BỘ THỨ PHÁT
SAU XUẤT HUYẾT DƯỚI NHỆN DO VỠ PHÌNH MẠCH
DỰA VÀO LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH HỌC**

Chuyên ngành : Hồi sức cấp cứu và chống độc

Mã số : 62720122

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh
2. PGS.TS. Vũ Đăng Lưu

HÀ NỘI - 2019

LỜI CẢM ƠN

Để thực hiện luận án này, tôi đã nhận được sự giúp đỡ của rất nhiều các thầy, các cô cùng với nhiều cá nhân và tập thể khác. Nhân dịp hoàn thành công trình này, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới tất cả các thầy, các cô, các đồng nghiệp, gia đình và bạn bè đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

- Ban giám hiệu, Phòng đào tạo sau đại học trường Đại học Y Hà Nội và Ban giám đốc Sở Y tế Hà Nam, Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Nam đã tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp tôi học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Tập thể các thầy, các cô trong Bộ môn Hồi sức cấp cứu Trường Đại học Y Hà Nội đã tận tình chỉ bảo, động viên và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

- Các nhà khoa học trong Hội đồng cấp cơ sở và các Giáo sư phản biện kín đã có những ý kiến vô cùng quý báu giúp tôi hoàn thiện luận án này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh, PGS.TS. Vũ Đăng Luru, những người thầy đã tận tình ủng hộ, động viên, và hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

- Tập thể các cán bộ nhân viên Khoa Cấp cứu, Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài này.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới các bệnh nhân điều trị tại Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai đã tham gia vào đề tài nghiên cứu và giúp tôi hoàn thành luận án này.

Đặc biệt tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới những người thân trong gia đình: bố, mẹ, các anh chị em, vợ, con và bạn bè đã chịu nhiều thiệt thòi nhưng luôn khích lệ, động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin ghi nhận những tình cảm và công lao ấy.

Hà Nội, ngày 18 tháng 02 năm 2019

Phan Anh Phong

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phan Anh Phong, nghiên cứu sinh khóa 32, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hồi sức cấp cứu và chống độc, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh và PGS.TS. Vũ Đăng Lưu.
 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 hoàn toàn 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 18 tháng 02 năm 2019

Người viết cam đoan

Phan Anh Phong

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

APACHE II	:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – Thang điểm phân loại mức độ nặng bệnh nhân Cấp cứu
DCI	:	Delayed cerebral ischemia – Thiếu máu não cục bộ thứ phát
GCS	:	Glasgow Coma Scale – Thang điểm hôn mê Glasgow
GOS	:	Glasgow Outcome Scale – Phân loại quả điều trị theo thang điểm Glasgow
NIHSS	:	National Institutes of Health Stroke Scale - Thang điểm đánh giá đột quy của Học viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ
XHDN	:	Xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch
WFNS	:	World Federation of Neurosurgical Societies – Liên đoàn các nhà phẫu thuật thần kinh thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Vài nét đại cương về thiếu máu não cục bộ thứ phát sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.	3
1.2. Một số cơ chế gây DCI sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch... 5	
1.2.1. Tổn thương não sớm do vỡ phình mạch và DCI.....	6
1.2.2. Co thắt mạch não và DCI.....	13
1.2.3. Ức chế vỏ não lan tỏa và DCI.....	15
1.2.4. Vi huyết khối và DCI.....	17
1.2.5. Tuần hoàn bàng hệ.....	18
1.3. Chẩn đoán DCI.....	19
1.3.1. Lâm sàng.....	19
1.3.2. Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ sọ não thường quy.....	20
1.3.3. Doppler xuyên sọ.....	20
1.3.4. Chụp mạch não.....	23
1.3.5. Đánh giá tưới máu não.....	25
1.3.6. Điện não đồ liên tục.....	30
1.3.7. Theo dõi áp lực riêng phần và độ bão hòa oxy trong nhu mô não....	31
1.4. Nghiên cứu một số yếu tố dự đoán sớm DCI.....	32
1.4.1. Trên thế giới.....	32
1.4.2. Tại Việt Nam.....	36
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	37
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38

2.2. Địa điểm nghiên cứu.....	38
2.3. Thời gian nghiên cứu.....	38
2.4. Phương pháp nghiên cứu	39
2.4.1. Thiết kế và quy trình nghiên cứu.....	39
2.4.2. Cỡ mẫu	40
2.4.3. Phương tiện nghiên cứu	41
2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	41
2.4.5. Phương pháp thu thập số liệu.....	48
2.4.6. Phương pháp xử lý số liệu.....	48
2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.	49
2.6. Sơ đồ nghiên cứu.....	49
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	51
3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu.....	51
3.2. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh trong 72 giờ đầu.	53
3.3. Phân tích giá trị dự báo biến chứng DCI của một số đặc điểm lâm sàng hình ảnh trong 72 giờ đầu.	63
3.3.1. Giá trị dự báo biến chứng DCI của một số yếu tố nguy cơ khi phân tích độc lập.	63
3.3.2. Giá trị dự báo biến chứng DCI của một số yếu tố nguy cơ trong mô hình hồi quy Logistic.....	68
3.3.3. Xác định giá trị của mô hình dự đoán sớm xây dựng dựa trên các yếu tố nguy cơ.	69
Chương 4: BÀN LUẬN.....	76
4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu	76
4.1.1. Tuổi bệnh nhân nghiên cứu.....	76
4.1.2. Giới tính	77
4.1.3. Tiền sử bệnh tật	78

4.2. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh trong 72 giờ đầu.	79
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng trong 72 giờ đầu.	79
4.2.2. Một số đặc điểm hình ảnh học trong 72 giờ	84
4.3. Kết quả can thiệp, theo dõi, điều trị	92
4.4. Giá trị dự báo biến chứng DCI của một số đặc điểm lâm sàng hình ảnh trong 72 giờ đầu.	98
4.4.1. Giá trị dự báo biến chứng DCI của các biến khi phân tích độc lập... ..	100
4.4.2. Giá trị dự báo biến chứng DCI của một số yếu tố nguy cơ trong mô hình hồi quy Logistic.	102
4.4.3. Giá trị mô hình dự đoán biến chứng DCI xây dựng dựa trên các yếu tố nguy cơ.	103
4.5. Những hạn chế của đề tài.....	109
KẾT LUẬN.....	110
KIẾN NGHỊ.....	112
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	
ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại mức độ co thắt mạch não dựa vào Doppler xuyên sọ	21
Bảng 2.1.	Thang điểm hôn mê Glasgow	45
Bảng 2.2.	Thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân APACHE II ..	46
Bảng 2.3.	Mức độ thương tổn thần kinh đánh giá theo WFNS.....	47
Bảng 2.4.	Thang điểm Fisher.....	47
Bảng 2.5.	Bảng điểm GOS	47
Bảng 3.1.	Đặc điểm về tuổi.	51
Bảng 3.2.	Đặc điểm tiền sử bệnh.	53
Bảng 3.3.	Các triệu chứng khởi phát.....	53
Bảng 3.4.	Mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm Glasgow lúc nhập viện..	54
Bảng 3.5.	Một số dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện	54
Bảng 3.6.	Huyết áp tâm thu lúc nhập viện.	55
Bảng 3.7.	Các triệu chứng thần kinh.....	55
Bảng 3.8.	Mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm APACHE II	56
Bảng 3.9.	Mức độ thương tổn thần kinh theo phân loại của WFNS	56
Bảng 3.10.	Đặc điểm hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não lúc nhập viện. .	57
Bảng 3.11.	Phân loại mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher. .	58
Bảng 3.12.	Đặc điểm hình ảnh chụp mạch não	59
Bảng 3.13.	Vị trí túi phình.....	59
Bảng 3.14.	Kích thước túi phình.....	60
Bảng 3.15.	Kết quả điều trị can thiệp nội mạch	60
Bảng 3.16.	Các biến chứng phát hiện trong quá trình theo dõi, điều trị	61
Bảng 3.17.	Biểu hiện lâm sàng bệnh nhân khi xuất hiện biến chứng	61
Bảng 3.18.	Kết cục điều trị đánh giá ở thời điểm ra viện.	62
Bảng 3.19.	Giá trị dự báo của yếu tố tuổi	63

Bảng 3.20.	Giá trị dự báo của yếu tố ngất khi khởi phát.	63
Bảng 3.21.	Giá trị dự báo của yếu tố điểm hôn mê GCS lúc nhập viện.....	64
Bảng 3.22.	Giá trị dự báo của yếu tố liệt nửa người.....	64
Bảng 3.23.	Giá trị dự báo của yếu tố phân loại theo WFNS \geq 3.	65
Bảng 3.24.	Giá trị dự báo của yếu tố điểm APACHE II >9.	65
Bảng 3.25.	Giá trị dự báo của yếu tố chảy máu vào não thất	66
Bảng 3.26.	Giá trị dự báo của yếu tố điểm Fisher \geq 3	66
Bảng 3.27.	Giá trị dự báo của yếu tố điểm kích thước túi phình \geq 5mm	67
Bảng 3.28.	Phân tích hồi quy Logistic với biến phụ thuộc là xuất hiện biến chứng DCI.....	68
Bảng 3.29.	Mô hình 1	69
Bảng 3.30.	Các điểm cắt của mô hình 1.....	71
Bảng 3.31.	Mô hình 2.....	72
Bảng 3.32.	Các điểm cắt mô hình 2	74
Bảng 4.1.	Giá trị mô hình dự đoán sớm biến chứng DCI của de Rooij khi áp dụng trên bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi.	106
Bảng 4.2.	Giá trị mô hình dự đoán khả năng không xuất hiện biến chứng DCI của Crobddu E khi áp dụng trên bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi.	106

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	52
Biểu đồ 3.2.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	52
Biểu đồ 3.3.	Đặc điểm hình ảnh chảy máu não thất.....	58
Biểu đồ 3.4.	Đặc điểm hình ảnh các bệnh nhân xuất hiện biến chứng.	62
Biểu đồ 3.5.	Mô tả đường cong ROC của mô hình 1	70
Biểu đồ 3.6.	Mô tả đường cong ROC của mô hình 2.....	73
Biểu đồ 3.7.	So sánh diện tích dưới đường cong ROC của hai mô hình ...	75

DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH

Hình 1.1.	Cơ chế gây DCI, tổn thương não và tiên lượng tồi ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.....	5
Hình 1.2.	Cơ chế tổn thương não sớm.....	6
Hình 1.3.	Cơ chế tổn thương não sớm và rối loạn điều hòa lưu lượng máu não sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.	7
Hình 1.4.	Tổn thương của các tế bào nội mạch trên động vật xuất huyết dưới nhện so với nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý vào khoang dưới nhện.....	9
Hình 1.5.	Tổn thương của các tế bào nội mạch sau xuất huyết dưới nhện .	9
Hình 1.6.	Chết tế bào theo chương trình qua con đường nội sinh.....	10
Hình 1.7.	Chết tế bào theo chương trình qua con đường ngoại sinh	11
Hình 1.8.	Đáp ứng huyết động bình thường với ức chế vỏ não lan tỏa.	16
Hình 1.9.	Đáp ứng huyết động ngược với ức chế vỏ não lan tỏa	16
Hình 1.10.	Liên quan giữa ức chế vỏ não lan tỏa với DCI và nhồi máu não ..	17
Hình 1.11.	Cơ chế hình thành các cục tắc nhỏ sau xuất huyết dưới nhện.	18
Hình 1.12.	Hình ảnh tai nghe (a) và đầu dò siêu âm Doppler mạch đặt ở cửa sổ thái dương (b).....	20
Hình 1.13.	Siêu âm Doppler xuyên sọ phát hiện co thắt động mạch não giữa .	22
Hình 1.14.	Liên quan giữa co thắt mạch nặng và nhồi máu não sau XHDN. .	24
Hình 1.15.	So sánh phim chụp CT Scan thường quy, PCT, CTA và DSA ở bệnh nhân XHDN ngày thứ 8 có biểu hiện lâm sàng DCI.	26
Hình 1.16.	Hình ảnh chụp cộng hưởng từ thường quy và cộng hưởng từ tưới máu của một bệnh nhân ở ngày thứ 8 sau vỡ túi phình động mạch não trước, đã được đặt coil, có biểu hiện DCI.....	29

Hình 1.17.	Hình ảnh DWI và cộng hưởng từ tưới máu của một bệnh nhân có co thắt mạch não nặng ở đoạn M ₁ , A ₁ , P ₁ bán cầu não trái..	30
Hình 1.18.	Đối chiếu hình ảnh chụp cộng hưởng từ và chụp cắt lớp vi tính sọ não ở bệnh nhân sau XHDN	34
Hình 1.19.	Hình ảnh CTP và CT Scan sọ của một bệnh nhân XHDN Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính tưới máu não và chụp cắt lớp vi tính sọ não thường quy của một bệnh nhân XHDN.....	35
Hình 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu	50
Hình 4.1.	Xuất huyết dưới nhện độ 4 theo phân loại Fisher	86
Hình 4.2.	Túi phình gốc động mạch cảnh trong phải kích thước 21x12mm ..	91
Hình 4.3.	Can thiệp lấp hoàn toàn túi phình gốc động mạch thông sau bên phải bằng vòng xoắn kim loại	93
Hình 4.4.	Hình ảnh tăng tín hiệu trên xung DWI giúp chẩn đoán DCI. ...	97
Hình 4.5.	Hình ảnh tăng tốc độ dòng chảy qua động mạch não giữa trái.....	97
Hình 4.6.	Mô hình dự báo DCI ở bệnh nhân XHDN.....	105

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch là một bệnh lý cấp cứu có tỷ lệ tử vong cao và tàn phế nặng nề. Khoảng 10% bệnh nhân tử vong trước khi tới bệnh viện, 25% tử vong trong 3 ngày đầu và tỷ lệ tử vong sau 30 ngày lên đến 45% [1],[2],[3]. Các bệnh nhân sống sót thì có 30% mang di chứng từ vừa đến nặng [3].

Tử vong và di chứng sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch liên quan đến hậu quả của vỡ phình mạch và do các biến chứng của bệnh: Chảy máu tái phát, thiếu máu não cục bộ thứ phát, ú nước não tủy, co giật, hạ Na^+ , tổn thương phổi cấp, rối loạn nhịp tim...[4],[5],[6],[7].

Thiếu máu não cục bộ thứ phát thường xuất hiện ở ngày thứ 3 đến ngày thứ 14 sau xuất huyết dưới nhện, được mô tả bởi sự xuất hiện mới hoặc nặng thêm các dấu hiệu thần kinh khu trú (vận động hoặc ngôn ngữ) và/hoặc giảm hơn 2 điểm hôn mê Glasgow kéo dài quá 1 giờ không liên quan đến các biến chứng của điều trị, can thiệp, chảy máu tái phát, ú nước não tủy, nhiễm trùng, rối loạn điện giải hoặc chuyển hóa [8],[9]. 13,5% bệnh nhân tử vong, 7% tàn phế nặng và 1/3 số bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch mang di chứng thần kinh vì biến chứng này [10],[11],[12].

Thiếu máu não cục bộ thứ phát có thể là hậu quả của hàng loạt cơ chế bệnh học phát sinh sau khi túi phình bị vỡ: Tăng áp lực nội sọ, giảm đột ngột lưu lượng tưới máu não, rối loạn cơ chế điều hòa lưu lượng máu não, phản ứng viêm, phù, hoại tử, chết tế bào theo chương trình (tổn thương não sớm), co thắt mạch não (mạch máu lớn và vi mạch), khử cực vỏ não lan tỏa, rối loạn điện giải, các chất oxy hóa, yếu tố viêm, rối loạn chức năng tiêu cầu, thành mạch, hình thành các vi huyết khối... Các cơ chế này tác động qua lại, thúc đẩy lẫn nhau gây nên hậu quả: Teo não và/hoặc thiếu máu não cục bộ thứ phát

[8]. Những quá trình này có thể đảo ngược nếu phát hiện và điều trị tích cực kịp thời, còn không thiếu máu não cục bộ thứ phát sẽ tiếp tục tiến triển và trở thành nhồi máu não, khiến cho bệnh nhân có tiên lượng nặng nề hơn, nguy cơ tử vong cao hơn. Mặc dù vậy, chưa có nhiều liệu pháp dự phòng cũng như điều trị hiệu quả cho tất cả các bệnh nhân. Cho nên, việc xác định sớm những bệnh nhân có nguy cơ cao bị thiếu máu não cục bộ thứ phát sẽ giúp cho các bác sĩ điều trị có thể phân loại bệnh nhân theo mức độ nguy cơ, từ đó có thể xây dựng được chiến lược theo dõi, dự phòng và điều trị được cá thể hóa phù hợp với từng người bệnh mới có thể giúp cải thiện tỷ lệ tử vong cũng như kết cục của bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.

Ở Việt Nam, đã có các nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh, kết quả điều trị, can thiệp ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện, đánh giá co thắt mạch não bằng hình ảnh siêu âm Doppler xuyên sọ và chụp cắt lớp vi tính 64 dãy đầu dò, tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về vấn đề dự đoán sớm biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: ***“Dự đoán sớm thiếu máu não cục bộ thứ phát sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch dựa vào lâm sàng và hình ảnh học”*** nhằm các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.***
- 2. Phân tích một số yếu tố lâm sàng, hình ảnh học giúp dự đoán sớm thiếu máu não cục bộ thứ phát ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.***

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Vài nét đại cương về thiếu máu não cục bộ thứ phát sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.

Thiếu máu não cục bộ thứ phát (DCI - Delayed cerebral ischemia) cùng với chảy máu tái phát là hai biến chứng đáng sợ nhất của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch (Aneurysmal subarachnoid hemorrhage) [1]. Nếu không được điều trị, trong 72 giờ kể từ khi khởi phát, tỷ lệ chảy máu tái phát có thể đến 23%, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân này từ 40% tới 80% [4],[5],[6],[13]. Tuy nhiên, với việc phát hiện và điều trị can thiệp phình mạch sớm sẽ hạn chế được đáng kể biến chứng này.

DCI thường xuất hiện ở ngày thứ 3 đến ngày thứ 14 sau xuất huyết dưới nhện, được mô tả bởi sự xuất hiện mới hoặc thêm các dấu hiệu thần kinh khu trú (vận động hoặc ngôn ngữ) và/hoặc giảm hơn 2 điểm hôn mê Glasgow kéo dài quá 1 giờ không liên quan đến các biến chứng của điều trị, can thiệp, chảy máu tái phát, ứ nước não tủy, nhiễm trùng, rối loạn điện giải hoặc chuyển hóa [8],[9]. 13,5% bệnh nhân tử vong, 7% tàn phế nặng và 1/3 số bệnh nhân XHDN mang di chứng thần kinh vì biến chứng này [10],[11],[12].

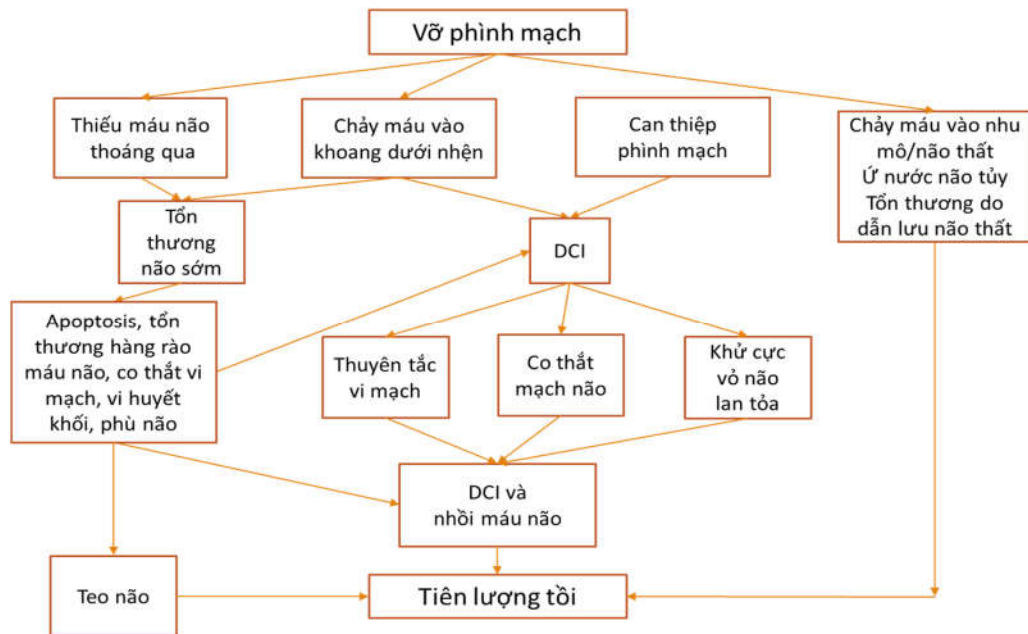
Trước đây, DCI được coi như là hậu quả của co thắt mạch não, bởi hình ảnh co thắt mạch não được nhìn thấy trên phim chụp mạch thường đi kèm với thương tổn thần kinh trên lâm sàng đã dẫn đến việc sử dụng thuật ngữ “co thắt mạch” (vasospasm) để mô tả những thay đổi về lâm sàng và hình ảnh. Có ít nhất 9 thuật ngữ khác nhau để mô tả tình trạng suy giảm thần kinh do thiếu máu não cục bộ sau xuất huyết dưới nhện đó là: suy giảm chức năng thần kinh do thiếu máu cục bộ muộn (DIND: delayed ischemic neurological deficit), suy giảm thiếu máu cục bộ muộn (DID: delayed ischemic deficit), suy giảm chức năng thần kinh muộn (DND: delayed neurological deficit),

thiếu máu não cục bộ thứ phát (secondary cerebral ischemia), co thắt mạch (vasospasm), co thắt mạch biểu hiện lâm sàng (clinical vasospasm), co thắt mạch hệ thống (symptomatic vasospasm), thiếu máu cục bộ hệ thống (symptomatic ischemia) và nhồi máu não (cerebral infarction). Vấn đề này dẫn đến việc khó khăn trong phân tích, tổng hợp, so sánh đối chiếu các nghiên cứu và đặc biệt dễ gây nhầm lẫn. “Suy giảm chức năng thần kinh muện” (DND), là một thuật ngữ mô tả chung chung, không đề cập đến bệnh sinh và nguyên nhân gây suy giảm chức năng thần kinh. Mà sau XHDN có rất nhiều nguyên nhân có thể gây suy giảm chức năng thần kinh: chảy máu tái phát, DCI, tràn dịch não tủy, rối loạn điện giải, nhiễm trùng. “Thiếu máu não cục bộ thứ phát” cũng chưa chính xác bởi có thể do DCI hoặc nguyên nhân khác như tràn dịch não tủy. “Co thắt mạch”, “co thắt mạch lâm sàng”, “co thắt mạch hệ thống” thường được dùng để mô tả tình trạng bệnh nhân có co thắt mạch não (có bằng chứng trên phim chụp mạch não số hóa xóa nền, MSCT, hoặc Doppler xuyên sọ), tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân có co thắt mạch não đều có biểu hiện suy giảm chức năng thần kinh và ngược lại không phải tất cả các bệnh nhân suy giảm chức năng thần kinh đều có bằng chứng của co thắt mạch não. Do vậy thuật ngữ “co thắt mạch” chỉ nên được sử dụng để mô tả tình trạng động mạch bị thu hẹp đường kính qua các bằng chứng hình ảnh học. Các thuật ngữ “suy giảm thần kinh do thiếu máu cục bộ muện” (DIND), “suy giảm thiếu máu cục bộ muện” (DID) lại thường để chỉ tình trạng lâm sàng suy giảm ý thức và các dấu hiệu thần kinh khu trú. “Nhồi máu não” thường chỉ các tổn thương não đã biểu hiện trên phim chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não gợi ý tổ chức não đã chết do thiếu máu cục bộ. Do vậy, thuật ngữ DCI, tiêu chuẩn chẩn đoán và quá trình tiếp cận chẩn đoán DCI được khuyến cáo sử dụng để tạo sự thống nhất chung trong nghiên cứu [8].

Hiện nay, nhiều bằng chứng cho thấy DCI có thể do nhiều yếu tố gây nên chứ không chỉ là co thắt mạch não [8]. Điều này có ý nghĩa quan trọng cho việc xác định các bệnh nhân có nguy cơ cao, ứng dụng các phương pháp chẩn đoán và nghiên cứu các liệu pháp để dự phòng cũng như điều trị DCI.

1.2. Một số cơ chế gây DCI sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch

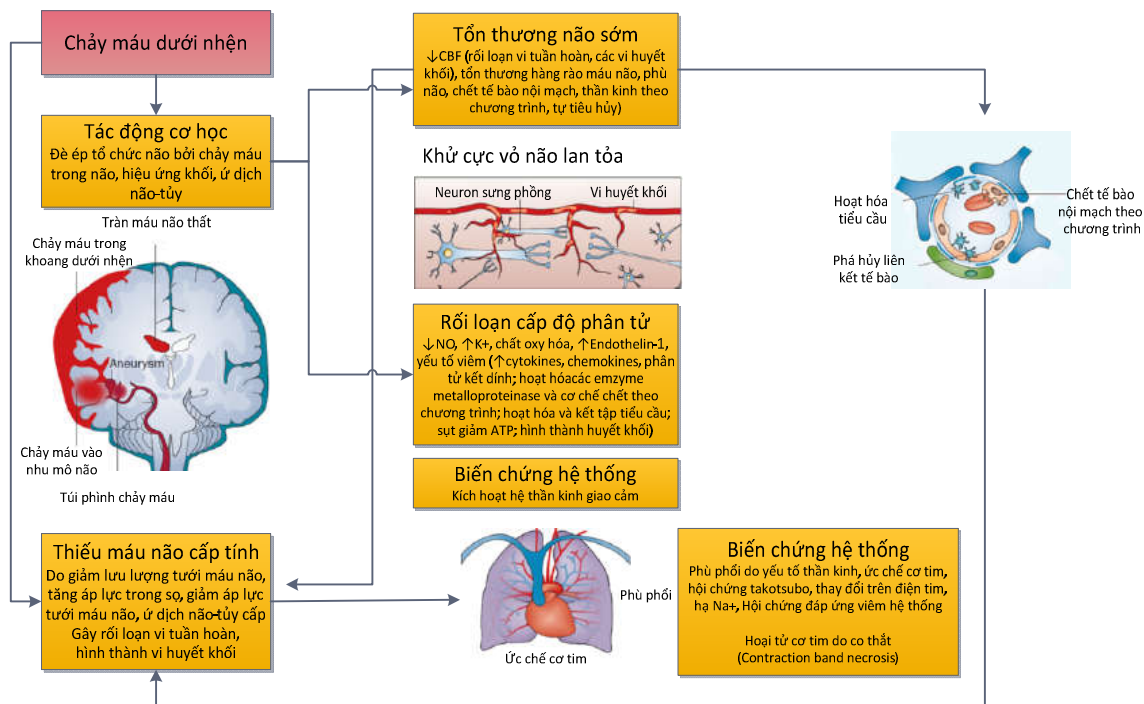
Nhiều tác giả dựa vào những bằng chứng thực nghiệm trên động vật, trên người, giải phẫu tử thi... cho rằng DCI là hậu quả của hàng loạt cơ chế bệnh học phát sinh sau khi túi phình bị vỡ: tăng áp lực nội sọ, giảm đột ngột lưu lượng tưới máu não, rối loạn cơ chế điều hòa lưu lượng máu não, viêm, phù, hoại tử, chết tế bào theo chương trình (tổn thương não sớm), co thắt mạch não (mạch máu lớn và vi mạch), khử cực vỏ não lan tỏa, rối loạn điện giải, các chất oxy hóa, yếu tố viêm, rối loạn chức năng tiểu cầu, thành mạch, hình thành các vi huyết khối... Các cơ chế này đan xen phức tạp, tác động qua lại, thúc đẩy lẫn nhau gây nên hậu quả: teo não và/hoặc DCI, nhồi máu não.



Hình 1.1. Cơ chế gây DCI, tổn thương não và tiên lượng tồi ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.

* Nguồn: *Macdonal R.L* (2015) [14].

1.2.1. Tổn thương não sớm do vỡ phình mạch và DCI.



Hình 1.2. Cơ chế tổn thương não sớm

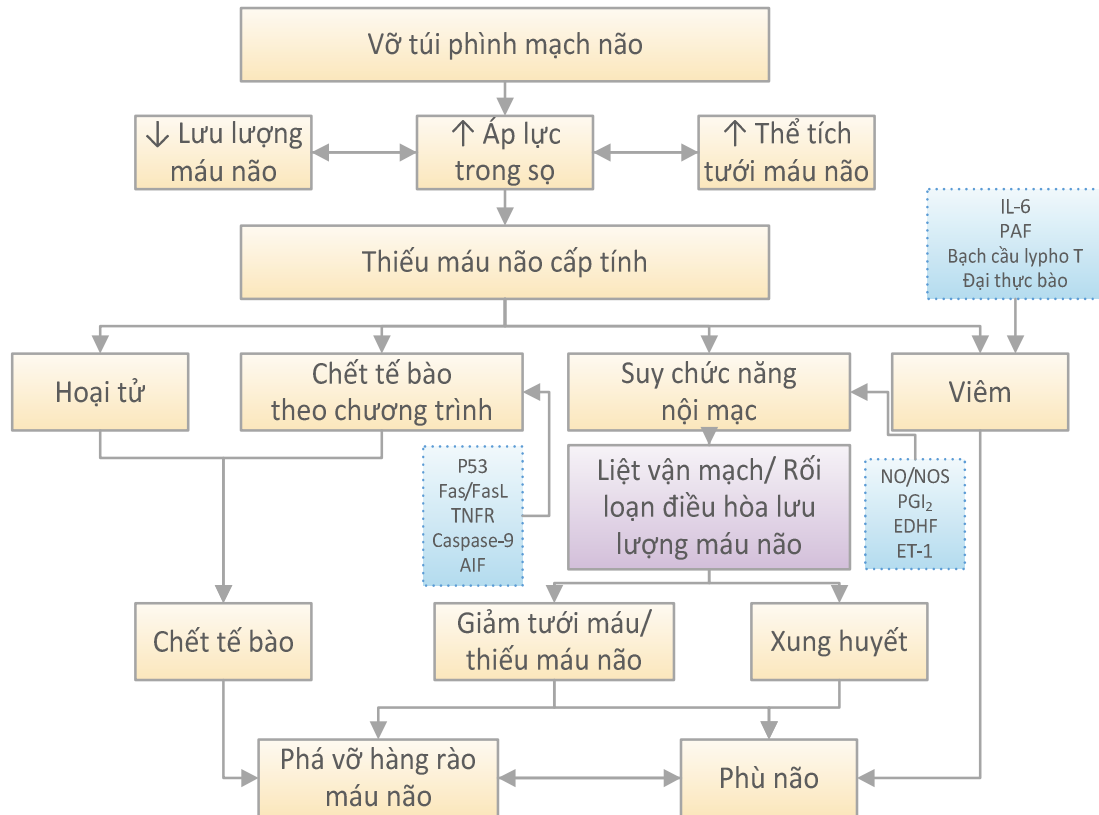
* Nguồn: Theo de Oliveira Manoel et al (2016).[15]

1.2.1.1. Những rối loạn sinh lý

Các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cho thấy: ngay sau khi túi phình vỡ, máu tràn vào khoang dưới nhện với áp lực của động mạch, chỉ trong vài phút áp lực nội sọ tăng lên nhanh chóng tương xứng với mức độ chảy máu đồng thời giảm đột ngột lưu lượng tưới máu não và áp lực tưới máu não [16]. Điều này giải thích cho dấu hiệu đau đầu dữ dội và ngất trên lâm sàng. Sự tăng áp lực nội sọ đột ngột này nhằm hạn chế chảy máu và chảy máu tái phát từ túi phình vỡ được gọi là hiện tượng “ép não” (Brain tamponade) [16]. Nguyên nhân bao gồm: lượng máu chảy vào khoang dưới nhện, giãn mạch (Tăng thể tích máu não) và ứ dịch não tủy [17]. Có hai hình thái tăng áp lực nội sọ đó là: tăng cao đột ngột gần bằng với huyết áp tối thiểu, sau đó giảm dần thường biểu hiện ở bệnh nhân chảy máu ít và xuất hiện phù não

[18]. Hình thái thứ hai là áp lực nội sọ tăng cao bền vững do khối máu tụ trong não lớn và có ứ nước não tủy [dẫn theo 8]. Hiện tượng co thắt mạch não cấp tính xuất hiện trong thời gian này dường như liên quan tới thiếu máu não cục bộ do vỡ phình mạch [19].

Cơ chế điều hòa lưu lượng máu não cũng thường bị tổn thương, đặc biệt trong 72 giờ sau khi vỡ phình mạch. Phình mạch não bị vỡ có thể gây tổn thương cả hai cơ chế điều hòa lưu lượng máu não là: cơ chế đáp ứng với những thay đổi của huyết áp và cơ chế đáp ứng theo sự thay đổi của áp lực riêng phần của khí carbon dioxide (CO_2) [20].



Hình 1.3. Cơ chế tổn thương não sớm và rối loạn điều hòa lưu lượng máu não sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.

* Nguồn: Theo **Karol PB et al.** (2013) [7].

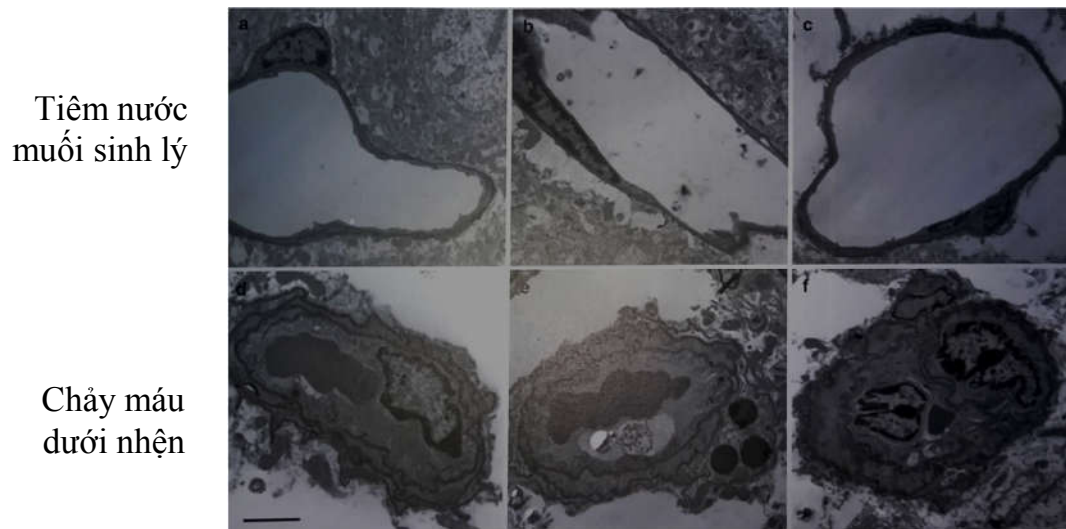
Nếu cơ chế điều hòa lưu lượng máu não bị tổn thương, lưu lượng tưới máu não trở nên phụ thuộc vào áp lực tưới máu não và như vậy những thay đổi về huyết áp động mạch và áp lực nội sọ sẽ làm trầm trọng hơn tình trạng phù não và thiếu máu cục bộ ở nhu mô não [8].

Những bệnh nhân sớm phục hồi cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu não thì có ít nguy cơ bị tổn thương thần kinh thứ phát hơn [21].

1.2.1.2. Những thay đổi mao mạch máu não

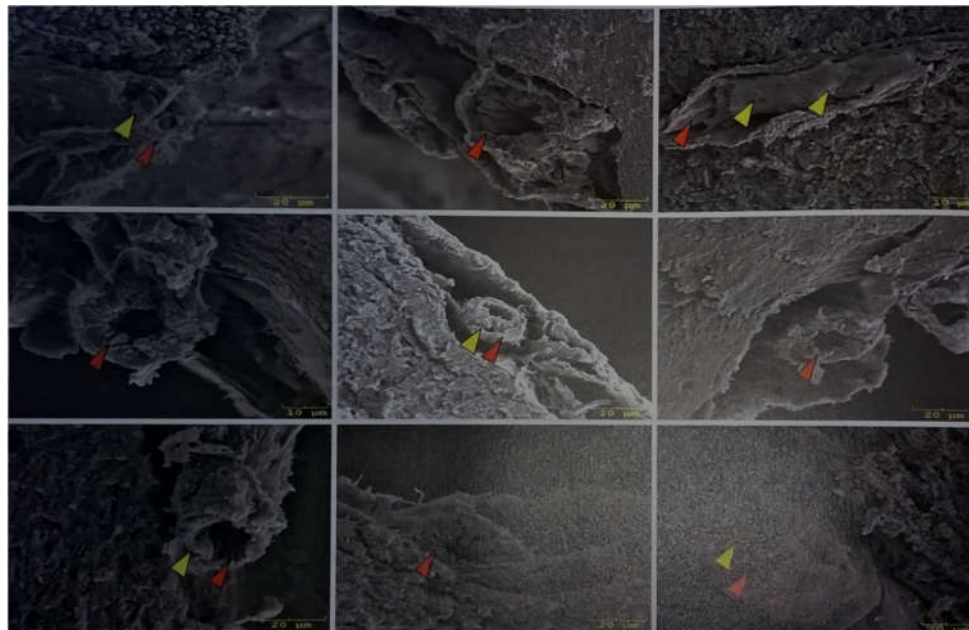
Nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã làm sáng tỏ những phản ứng ban đầu của các mao mạch lớn nhỏ với vỡ phình mạch. Tác động của những đáp ứng này lên hậu quả của vỡ phình mạch có vai trò lớn hơn là đáp ứng của những mạch máu lớn. Nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cho thấy các mao mạch bị co thắt chỉ vài phút sau vỡ phình mạch, bao gồm hai pha: pha 1 từ vài phút đến 6 giờ, pha 2 từ 48 đến 72 giờ, hậu quả gây giảm lưu lượng tưới máu não và áp lực tưới máu não [22]. Hiện tượng này cũng được xác nhận trên người bởi các nhà phẫu thuật thần kinh khi mổ kẹp túi phình cho bệnh nhân xuất huyết dưới nhện trong 72 giờ đầu [23],[24].

Nghiên cứu sâu hơn về tổn thương giải phẫu bệnh của các mao mạch máu não, các tác giả cũng phát hiện ra hàng loạt tổn thương các tế bào nội mạc mạch: tế bào nội mạc tổn thương gấp nếp, nhăn nhúm, bong tróc, chết theo chương trình (đặc biệt ở các mạch nhỏ) dẫn đến giảm đáp ứng hoặc trợ với các yếu tố giãn mạch phụ thuộc vào nội mạc: acetylcholine thrombin, bradykinin, tăng nhạy cảm với các yếu tố co mạch: serotonin, norepinephrine... giảm đáp ứng với thiếu oxy não, hậu quả gây rối loạn vi tuần hoàn, tăng tính thấm thành mạch, phù não. Mức độ tổn thương giải phẫu và rối loạn sinh lý bệnh của mao mạch máu não có thể liên quan đến sự xuất hiện biến chứng DCI và kết cục tồi ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện.



Hình 1.4. Tổn thương của các tế bào nội mạch trên động vật xuất huyết dưới nhện (hình dưới) so với nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý vào khoang dưới nhện (hình trên)

* Nguồn: Theo **Mohammed S et al.** (2013) [25]



Mũi tên màu đỏ: co thắt các vi mạch. Mũi tên màu vàng: các vi huyết khối

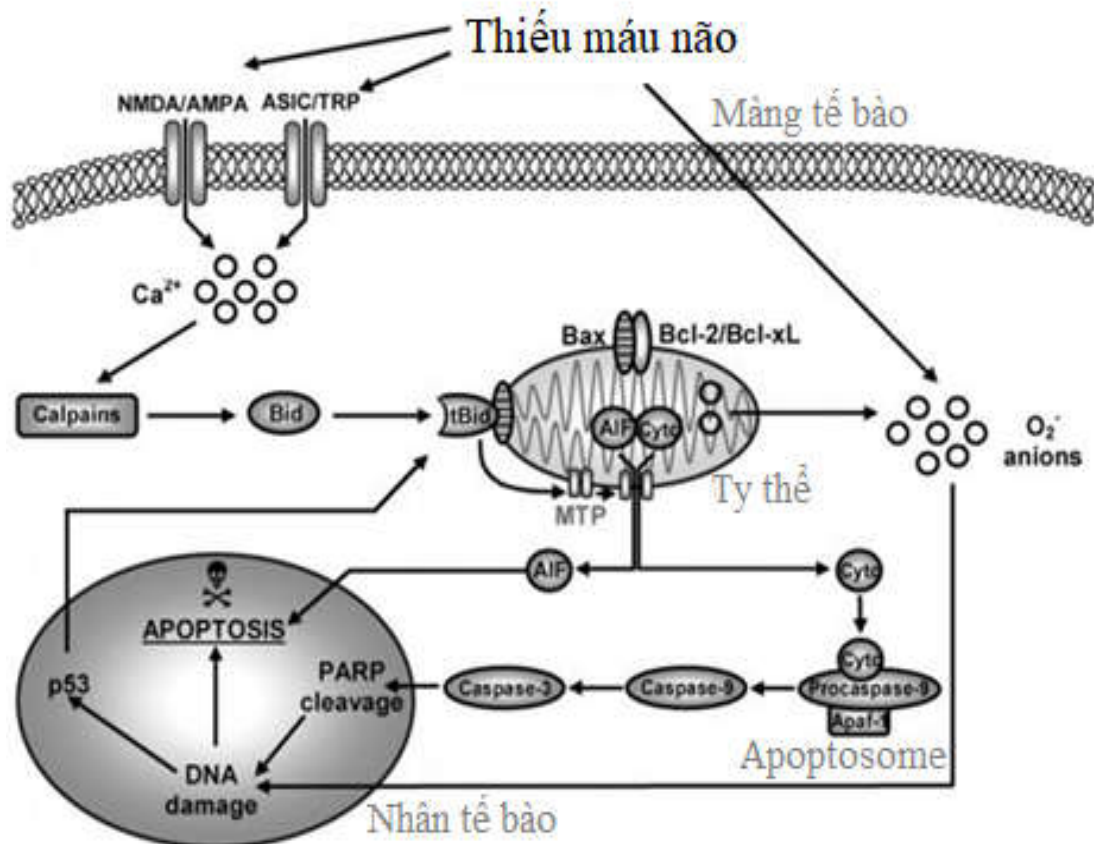
Hình 1.5. Tổn thương của các tế bào nội mạch sau xuất huyết dưới nhện

* Nguồn: Theo **Mohammed S et al.** (2013) [25]

1.2.1.3. Chết tế bào theo chương trình.

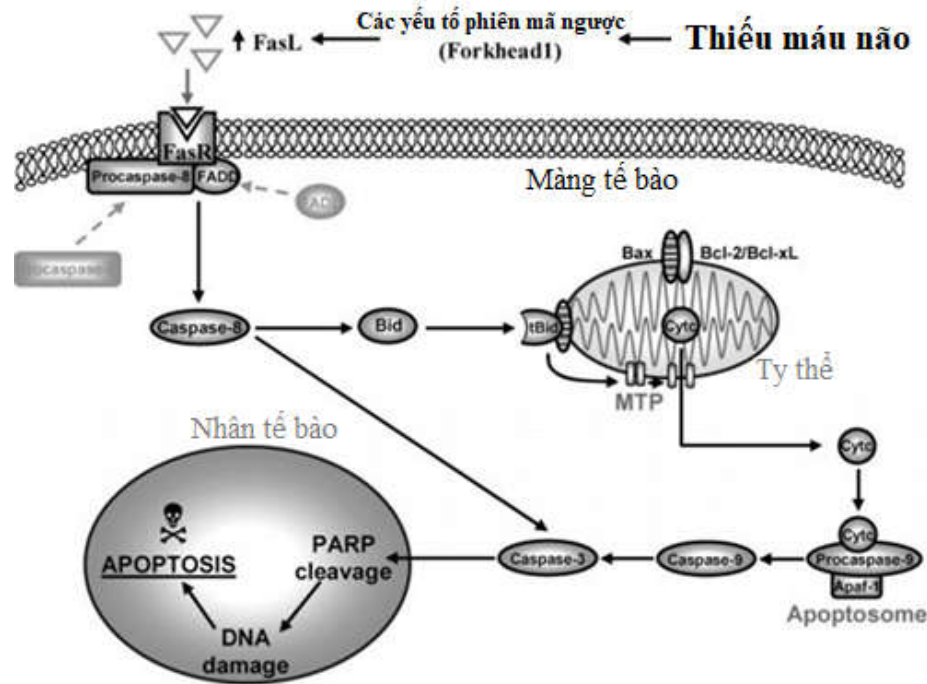
Hiện tượng chết tế bào theo chương trình bắt đầu xảy ra trong 24 giờ đến 10 ngày sau XHDN, được chứng minh bởi sự theo dõi các chất chỉ thị chết tế bào: Enolase, S100-B...hay các bằng chứng thực nghiệm trên động vật hoặc qua kết quả giải phẫu tử thi. Các tế bào bị chết theo chương trình bao gồm: các tế bào neuron, tế bào đệm, tế bào sao, tế bào nội mạch, cơ trơn thành mạch... [26]

Cơ chế chết tế bào được giải thích qua hai con đường nội sinh và ngoại sinh tương tự như trong đột quỵ thiếu máu não.



Hình 1.6. Chết tế bào theo chương trình qua con đường nội sinh

* Nguồn: Theo **Broughton BR et al.** (2009) [27]



Hình 1.7. Chết tế bào theo chương trình qua con đường ngoại sinh

* Nguồn: Theo **Broughton BR et al.** (2009) [27]

Một số nghiên cứu như của Cunningham và cộng sự (1994), Kuroiwa và cộng sự (1994), Mabe và cộng sự (1991) cho thấy sự tăng nồng độ enolase, mức độ nặng trên lâm sàng của bệnh nhân, lượng máu trong khoang dưới nhện có liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện của biến chứng DCI sau XHDN [28],[29],[30].

1.2.1.4. Những rối loạn ở cấp độ phân tử.

Nitric oxide (NO).

NO đóng vai trò tham gia điều hòa trương lực mạch máu và huyết áp động mạch bằng cách ổn định cơ trơn thành mạch, ổn định tế bào nội mạch, ức chế tiểu cầu, ức chế bạch cầu giúp hạn chế tổn thương nội mạch sau những tác động gây tổn thương thành mạch thông qua các cơ chế: ức chế kênh calci, hoạt hóa kênh ion kali giúp tái cực, hoạt hóa Myosinphotphatase gây giãn cơ trơn thành mạch [26].

Nồng độ NO trong não giảm nhanh trong vòng 10 phút sau vỡ phình mạch, hậu quả gây co thắt mạch, tổn thương tế bào nội mạch, hoạt hóa tiểu cầu hình thành các vi huyết khối... dẫn đến giảm lưu lượng máu não [31]. Sau đó nồng độ NO tăng cao trong 24 giờ, tuy nhiên giai đoạn này vai trò của phản ứng thành mạch không còn quan trọng nữa, lúc này NO lại là một gốc tự do, một chất oxy hóa mạnh tấn công các tế bào nội mạch, tế bào cơ trơn thành mạch làm cạn kiệt β -NAD, ATP, phá hủy các ty thể gây chết tế bào [26],[32]. Đồng thời cũng làm rối loạn hoạt động các kênh Na^+ , K^+ , Ca^{++} gây tổn thương sợi trục [33]. Các cơ chế tác động này kết hợp gây tổn thương não sớm, DCI và tiên lượng tồi ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện [26],[34].

Endothelin-1 (ET-1)

ET-1 là một peptide vận mạch được tiết ra trong não bởi các tế bào nội mạch, tế bào thần kinh, tế bào hình sao và đại thực bào [35]. ET-1 hoạt động thông qua ba thụ thể là ET-A, ET-B₁, ET-B₂: ET-A có trên các tế bào cơ trơn thành mạch, khi bị kích hoạt gây co mạch, ET-B₁ ở tế bào nội mô mạch máu có tác dụng giãn mạch còn ET-B₂ ở tế bào cơ trơn và đóng vai trò như một chất trung gian gây co mạch [35],[36].

Ở bệnh nhân XHDN thấy nồng độ ET-1 tăng sớm trong dịch não tủy và huyết tương, các yếu tố thúc đẩy tổng hợp ET-1 như oxyhemoglobin và thrombin trong dịch não tủy và huyết tương cũng tăng dần và ET-1 gây ra các tổn thương thành mạch [26]. Nhiều tác giả cho rằng ET-1 đóng vai trò là tác nhân chính gây co thắt mạch não sau XHDN, một loạt các nghiên cứu sử dụng chất đối kháng ET-1 như clazosentan để làm giảm co thắt mạch não và hạn chế DCI và cải thiện tiên lượng ở bệnh nhân XHDN. Tuy nhiên các chất đối kháng ET-1 chỉ đạt được hiệu quả giảm co thắt mạch não nhưng không giảm tỷ lệ DCI cũng như không cải thiện được tiên lượng bệnh [38],[39], [40],[41].

Các chất oxy hóa khác.

Các chất oxy hóa bao gồm: O_2^- , OH^- , H_2O_2 , NO , NO_3^- ... được chủ yếu hình thành trong quá trình oxy hóa hemoglobin trong khoang dưới nhện. Một số khác được hình thành qua con đường chuyển hóa của enzym NO synthase, suy hô hấp tế bào hoặc oxy hóa NADPH. Nghiên cứu trên động vật và trên người đều thấy nồng độ các enzym chống oxy hóa giảm, nồng độ các chất oxy hóa tăng từ 60 phút đến 72 giờ sau xuất huyết dưới nhện. Hậu quả gây tổn thương thành mạch, tế bào nội mạch, phá vỡ hàng rào máu não, hoạt hóa các enzym gây chết tế bào theo chương trình: p53, caspase-3,9 [42].

Một số chất chống oxy hóa được thử nghiệm thành công ngăn chặn tổn thương não trên động vật, tuy nhiên hiệu quả trên người còn thấp [42],[43].

Các yếu tố viêm.

Có nhiều bằng chứng cho thấy nhiều cơ chế viêm được kích hoạt ngay sau khi xảy ra vỡ phình mạch. Máu thoát ra khỏi lòng mạch tràn vào khoang dưới nhện, nhu mô não và não thất sẽ giải phóng hàng loạt các yếu tố tiền viêm và vận mạch [44]. Sự gia tăng nồng độ các cytokine bao gồm $TNF-\alpha$, interleukin-6 và yếu tố kháng thụ thể interleukin-1 trong dịch não tủy và huyết thanh của bệnh nhân XHDN đã được khẳng định và có tương quan với tổn thương não sớm, DCI và tiên lượng tồi [45],[46].

1.2.2. Co thắt mạch não và DCI.

Tình trạng bệnh nhân sau xuất huyết dưới nhện đang diễn biến tốt đột ngột xấu đi thậm chí tử vong đã được mô tả từ rất lâu, nhưng cơ chế của hiện tượng này vẫn còn nhiều điểm chưa rõ. Năm 1949, nhà thần kinh học người Úc Edward Graeme Robertson khi khám nghiệm tử thi cho 27 trường hợp tử vong vì xuất huyết dưới nhện, phát hiện thấy hiện tượng nhồi máu não ở những vùng rất xa với vị trí túi phình vỡ, mặc dù mạch nuôi vùng đó vẫn nguyên vẹn. Điều này được giải thích bởi sự co thắt các mạch nuôi, đó là giả

thuyết đầu tiên cho rằng co thắt mạch não liên quan đến thương tổn thần kinh muện sau xuất huyết dưới nhện [dẫn theo 8],[dẫn theo 47].

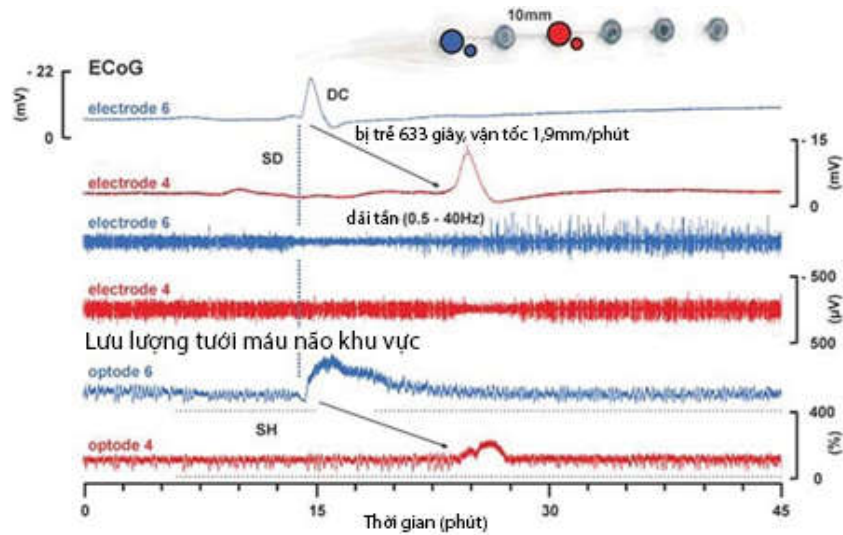
Bằng chứng hình ảnh về hiện tượng co thắt mạch não sau xuất huyết dưới nhện được mô tả bởi Ecker và Riemenschneider, năm 1951, với một loạt phim chụp mạch [dẫn theo 47]. Động mạch hẹp nhất ở gần túi phình vỡ và liên quan đến lượng máu tràn vào trong khoang dưới nhện [dẫn theo 8]. Giả thuyết là sau khi xuất huyết dưới nhện, “co thắt mạch não” là nguyên nhân chính gây giảm lưu lượng máu não trên các vùng não được tưới máu bởi các động mạch bị ảnh hưởng. Những năm giữa của thập niên 1960, Stornelli và French công bố nghiên cứu cho thấy hiện tượng co thắt mạch trên phim chụp mạch não có liên quan đến tiên lượng tồi ở bệnh nhân XHDN [dẫn theo 47]. Allcock và Drake tiến hành chụp mạch cho 83 bệnh nhân sau XHDN đã thấy hơn 40% bệnh nhân bị co thắt mạch não, những bệnh nhân này có tiên lượng tồi hơn [dẫn theo 47]. Những năm 1977-1980, Fisher CM đã đề xuất phân loại xuất huyết dưới nhện dựa vào lượng máu được nhìn thấy trong khoang dưới nhện trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ thường quy của bệnh nhân XHDN và phát hiện ra có sự liên quan giữa lượng máu trong khoang dưới nhện với mức độ nặng co thắt mạch não. Hơn nữa, co thắt mạch não không xuất hiện ở bệnh nhân có ít máu trong khoang dưới nhện [48]. Báo cáo của ông cũng ghi nhận một phần ba số bệnh nhân XHDN có dấu hiệu thương tổn thần kinh và xảy ra nhiều nhất vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 4 sau chảy máu [49]. Weir B và cộng sự (1978) đã quan sát thấy tỷ lệ giữa đường kính động mạch cảnh trong và động mạch cảnh ngoài giảm ở một số bệnh nhân xuất huyết dưới nhện, các tác giả này cũng phát hiện co thắt mạch não mạnh nhất ở giữa ngày thứ 4 đến ngày thứ 8 sau chảy máu và bắt đầu thoái triển sau ngày thứ 12 [50]. Kết quả của các nghiên cứu này dẫn đến quan niệm cho rằng vỡ phình mạch, chảy máu vào khoang dưới nhện gây nên chuỗi hậu quả: co thắt mạch não, thiếu

máu não cục bộ và thương tổn thần kinh. Trong suốt một thời gian dài, thiếu máu não cục bộ thứ phát được coi là co thắt mạch não. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều dữ liệu cho thấy quan niệm này chưa phù hợp: biểu hiện co thắt mạch não quan sát được trên phim chụp mạch lên đến 70% trong khi thực tế lâm sàng DCI chỉ xuất hiện ở 30% bệnh nhân, hơn nữa một số trường hợp có biểu hiện thiếu máu não nhưng không có dấu hiệu co thắt mạch não trên phim chụp mạch [11],[51],[52],[dẫn theo 8]. Sau xuất huyết dưới nhện, bệnh nhân có thể bị nhồi máu não ở những vùng được cấp máu bởi các động mạch không bị co thắt và nhồi máu não ảnh hưởng đến tiên lượng tồi độc lập với co thắt mạch não [53],[54],[dẫn theo 8]. Mối liên hệ giữa mức độ co thắt mạch não và DCI là không chặt chẽ [55], [dẫn theo 8]. Cho đến nay, Nimodipine là thuốc duy nhất cải thiện được tiên lượng bệnh nhân DCI, nhưng hiệu quả đạt được lại không phải do tác dụng giãn mạch [56],[57],[dẫn theo 8]. Điều trị co thắt mạch não nhưng không cải thiện được tiên lượng bệnh [38],[58],[dẫn theo 8].

1.2.3. Ức chế vỏ não lan tỏa và DCI.

Ức chế vỏ não lan tỏa (Cortical Spreading Deperession) hay còn gọi là những sóng khử cực (Spreading depolarization) từ các tế bào neuron thần kinh, tế bào thần kinh đệm ở vùng não thiếu oxy lan truyền trên chất xám tỏa ra vỏ não với tốc độ 2-5mm/phút. Những sóng này được khởi đầu bởi sự gia tăng hoạt động điện thế màng, trong 5-15 phút tiếp theo là giai đoạn ức chế rồi trở lại bình thường.

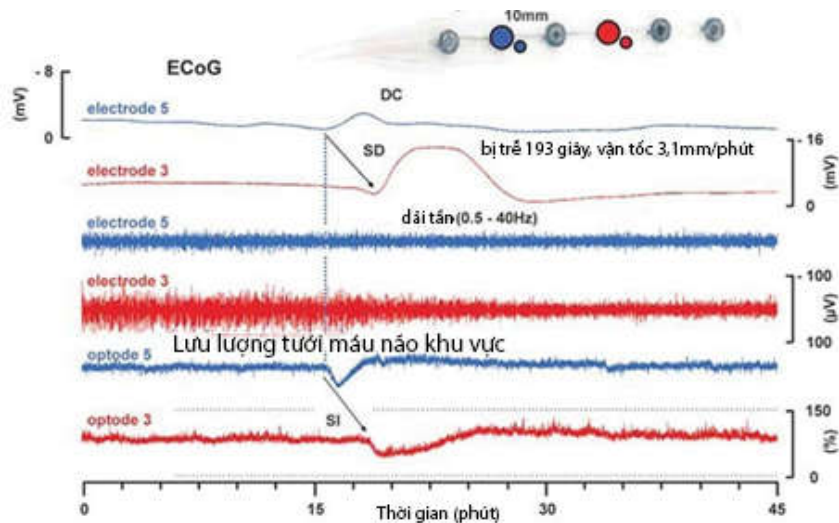
Những sóng khử cực này tác động trực tiếp đến sức cản thành mạch của các mao mạch, gây giãn mạch và tăng tưới máu thoáng qua ở khu vực não có sóng lan truyền tới (đáp ứng huyết động bình thường). Trong trường hợp bệnh lý (ví như CMDN), ở vùng mô não bị thiếu oxy, các sóng này lại có tác dụng ngược gây co mạch, giảm tưới máu do vậy càng làm tình trạng giảm tưới máu thêm trầm trọng, thiếu oxy kéo dài, gây chết tế bào [8],[59].



Sóng khử cực lan từ khu vực điện cực 6 sang điện cực 4, có hiện tượng tăng lưu lượng máu não thông qua tương ứng với sóng ức chế vỏ não lan tỏa

Hình 1.8. Đáp ứng huyết động bình thường với ức chế vỏ não lan tỏa.

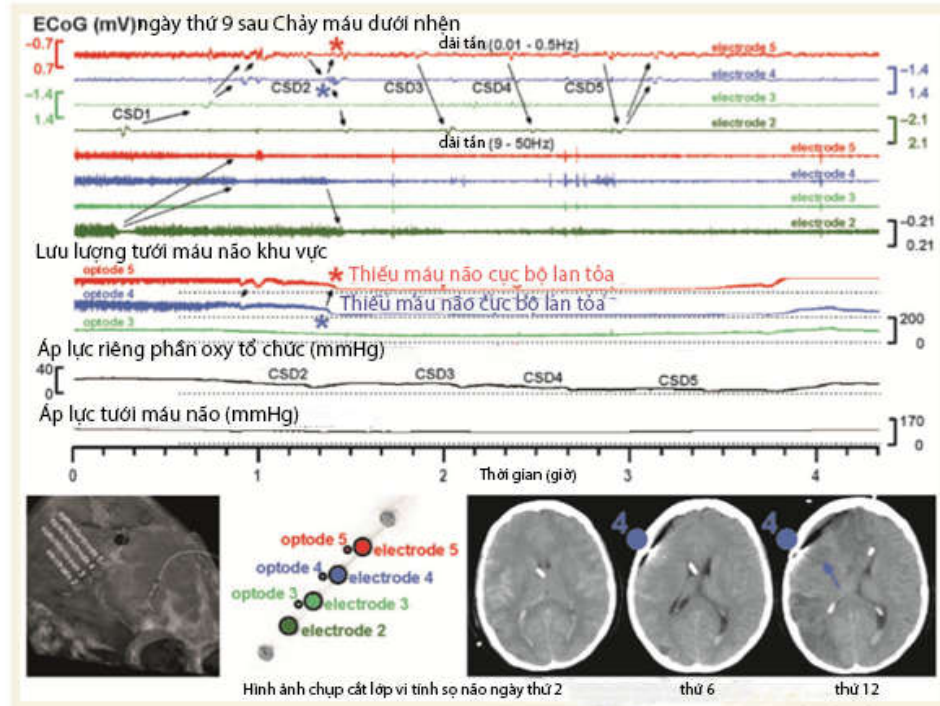
* Nguồn: Theo **Jen PD et al** (2009) [59]



Sóng khử cực lan từ khu vực điện cực 5 sang điện cực 3, sóng có độ trễ thấp hơn, tốc độ lan truyền nhanh hơn, thời gian hoạt động kéo dài hơn, có hiện tượng giảm lưu lượng máu não tương ứng với sóng ức chế vỏ não lan tỏa.

Hình 1.9. Đáp ứng huyết động ngược với ức chế vỏ não lan tỏa

* Nguồn: Theo **Jen PD et al** (2009) [59]



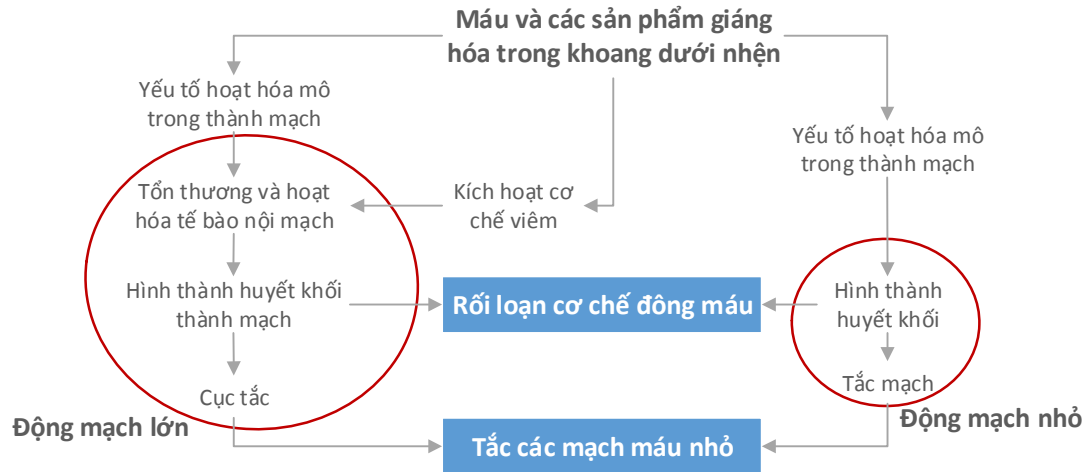
Hình 1.10. Liên quan giữa ức chế vỏ não lan tỏa với DCI và nhồi máu não

* Nguồn: Theo Jen PD et al (2009) [59]

1.2.4. Vi huyết khối và DCI.

Một số nghiên cứu thấy rằng các con đường đông máu được kích hoạt ngay sau khi chảy máu và giữ một vai trò quan trọng vào quá trình xuất hiện DCI. Nó như là hậu quả của tổn thương tế bào nội mạch và thiếu máu não cục bộ cấp tính do vỡ túi phình.

Nồng độ yếu tố hoạt hóa tiểu cầu bắt đầu tăng vào ngày thứ 4 sau chảy máu, gợi ý rằng có thể tăng sự hoạt hóa và kết tập tiểu cầu [60]. Nồng độ cao của yếu tố von Willebrand, yếu tố hoạt hóa mô trong dịch não tủy trong vài ngày đầu có thể dự đoán được sự xuất hiện của DCI, nhồi máu não và tiên lượng tồi [61],[62]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy có sự tương ứng giữa nồng độ các sản phẩm giáng hóa fibrin và D-dimer trong dịch não tủy bệnh nhân sau chảy máu với mức độ DCI, nhồi máu não và tiên lượng tồi [63],[64],[dẫn theo 8].



Hình 1.11. Cơ chế hình thành các cục tắc nhỏ sau xuất huyết dưới nhện.

*Nguồn: theo Rowland MJ et al (2012) [8].

Các nghiên cứu giải phẫu tử thi bệnh nhân XHDN thấy có bằng chứng của tắc vi mạch: bệnh nhân tử vong vì DCI có biểu hiện tắc vi mạch nhiều hơn so với các bệnh nhân tử vong vì chảy máu tái phát hoặc ú nước não tủy [65]. Mức độ tắc vi mạch cũng tương xứng với lượng máu chảy vào khoang dưới nhện và mức độ biểu hiện lâm sàng và giải phẫu bệnh lý của thiếu máu não [66].

1.2.5. Tuần hoàn bàng hệ.

Có hai hệ thống tuần hoàn bàng hệ: hệ thống tuần hoàn bàng hệ trong đa giác Willis (Động mạch thông trước, động mạch thông sau) và hệ thống tuần hoàn bàng hệ qua động mạch mắt. Khi hệ thống chính của tuần hoàn não bị tổn thương, các vòng tuần hoàn bàng hệ này đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo lưu lượng máu não. Bang OY (2008) nghiên cứu đánh giá lưu lượng máu não bằng cộng hưởng từ tưới máu ở bệnh nhân đột quy do tắc mạch não thấy lưu lượng máu não ở hệ thống tuần hoàn bàng hệ quanh đa giác Willis liên quan đến giảm mức độ tổn thương thiếu máu não cục bộ và cải thiện tưới máu não ở vùng tranh tối tranh sáng [67]. Ở bệnh nhân XHDN,

những người có tuần hoàn bàng hệ tốt có thể tổn thương não ít hơn, hơn nữa đây có thể chính là cơ chế tác dụng của liệu pháp tăng huyết áp trong liệu pháp 3-H [8]. Ứng dụng vào lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính tưới máu hoặc cộng hưởng từ tưới máu có thể đánh giá lưu lượng máu não ở đa giác Willis và lưu lượng máu não qua các vòng tuần hoàn bàng hệ từ đó có thể phân loại, xác định những bệnh nhân có hệ thống tuần hoàn bàng hệ kém để chủ động áp dụng các liệu pháp điều trị nhằm cải thiện lưu lượng máu não, như là liệu pháp tăng huyết áp [8].

1.3. Chẩn đoán DCI

1.3.1. Lâm sàng

Những tổn thương thần kinh xảy ra muộn thường xuất hiện trong hai tuần đầu tiên sau xuất huyết dưới nhện. Nguyên nhân có thể do tiến triển của các tổn thương não sớm, tràn dịch não, co giật, thiếu máu cục bộ và các biến chứng nội khoa khác như: nhiễm trùng, suy hô hấp, rối loạn điện giải... Bất kỳ tổn thương thần kinh xảy ra muộn nào liên quan đến thiếu máu não cục bộ kéo dài quá 1 giờ không phải do một trong những nguyên nhân khác kể trên được gọi là DCI. DCI xảy ra ở khoảng 30% bệnh nhân sống sót sau XHDN, có thể biểu hiện bằng tình trạng rối loạn ý thức đột ngột hoặc từ từ hoặc là xuất hiện thêm hoặc tăng nặng các dấu hiệu thần kinh khu trú (Liệt nửa người, thất ngôn...) thậm chí xuất hiện cả tình trạng rối loạn ý thức và dấu hiệu thần kinh khu trú [52]. Những triệu chứng này có thể được đảo ngược nếu phát hiện và điều trị tích cực kịp thời, còn không DCI sẽ tiếp tục tiến triển và trở thành nhồi máu não, khiến cho bệnh nhân có tiên lượng nặng nề hơn, nguy cơ tử vong cao hơn [8].

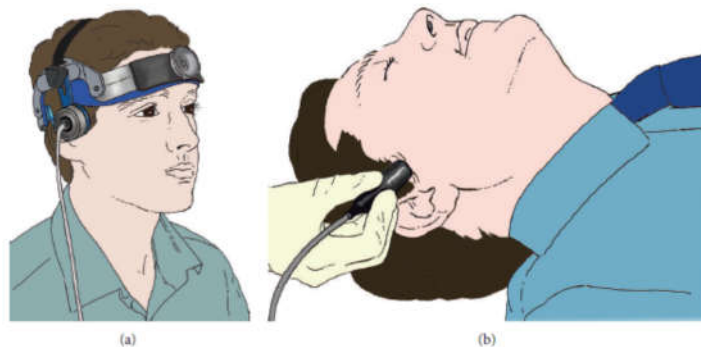
Theo dõi sát tình trạng lâm sàng, đánh giá tiến triển của ý thức và các dấu hiệu thần kinh khu trú có thể phát hiện được bệnh nhân có thể bị DCI sau khi loại trừ các chẩn đoán phân biệt. Tuy nhiên, với các bệnh nhân tình trạng lâm sàng nặng ngay từ đầu (Hôn mê) hoặc đang phải điều trị an thần thì việc

đánh giá lâm sàng là rất khó khăn. Vì vậy nhiều biện pháp thăm dò được nghiên cứu thử nghiệm để giúp các nhà lâm sàng theo dõi, phát hiện bệnh nhân DCI với độ tin cậy cao hơn [8],[14],[68].

1.3.2. Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ sọ não thường quy

Bệnh nhân được xác định là có biến chứng DCI sau XHDN nếu xuất hiện mới hoặc tăng nặng hơn các dấu hiệu thương tổn thần kinh kèm theo tổn thương nhồi máu não trên phim CT scan hoặc MRI sọ não từ 48 giờ đến 6 tuần sau XHDN sau khi loại trừ các nguyên nhân tai biến do phẫu thuật kẹp cổ túi phình, can thiệp nội mạch, đặt catheter vào não thất, máu tụ trong nhu mô hoặc tụ não. Bệnh nhân được xác định là có biến chứng DCI sau XHDN nếu xuất hiện mới hoặc tăng nặng hơn các dấu hiệu thương tổn thần kinh kèm theo tổn thương nhồi máu não trên phim chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não từ 48 giờ đến 6 tuần sau XHDN sau khi loại trừ các nguyên nhân tai biến do phẫu thuật kẹp cổ túi phình, can thiệp nội mạch, đặt catheter vào não thất, máu tụ trong nhu mô hoặc tụ não. Chẩn đoán DCI theo cách này được sử dụng phổ biến như là tiêu chuẩn đầu ra (outcome) trong rất nhiều trong nghiên cứu [69].

1.3.3. Doppler xuyên sọ



Hình 1.12. Hình ảnh tai nghe (a) và đầu dò siêu âm Doppler mạch đặt ở cửa sổ thái dương (b)

** Nguồn: Theo Jawad N et al (2013) [70]*

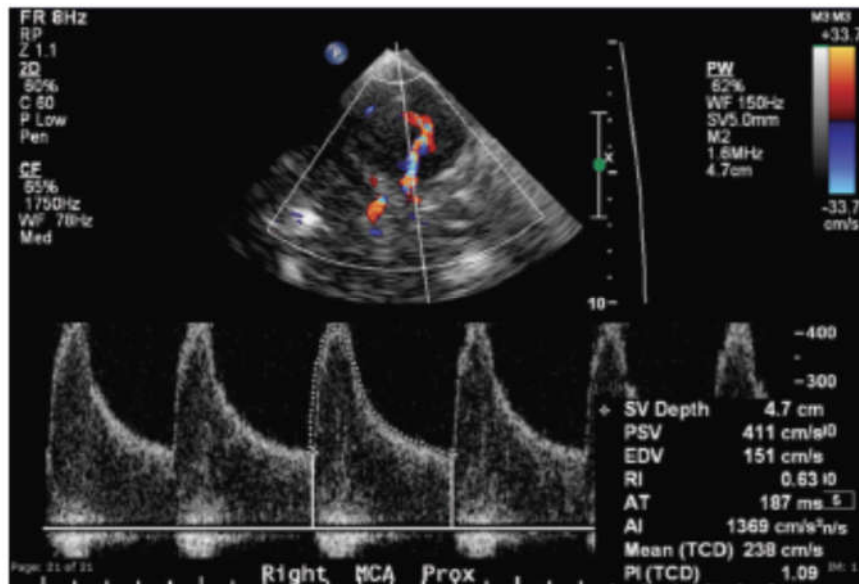
Trong XHDN siêu âm Doppler xuyên sọ (TCD - Transcranial Doppler) được sử dụng rộng rãi như là biện pháp thăm dò không xâm nhập, có thể làm tại giường nhiều lần, chi phí thấp để phát hiện tình trạng co thắt mạch não. Mức độ co thắt mạch não được phân loại dựa trên tốc độ dòng máu trung bình (MFV - Mean flow velocity) và tỷ số Lindegaard (LR - Lindegaard ratio) hay tỷ số Lindegaard sửa đổi (mLR - modified Lindegaard ratio) (Bảng 1.1).

Bảng 1.1. Phân loại mức độ co thắt mạch não dựa vào Doppler xuyên sọ [70].

Mức độ co thắt của động mạch não giữa và động mạch cảnh trong	MFV (cm/s)		LR
Nhẹ (< 25%)	120-149	VÀ	3-6
Trung bình (25 – 50%)	150-199		3-6
Nặng (>50%)	>200		>6
Mức độ co thắt của động mạch thân nền	MFV (cm/s)		mLR
Có thể bị co thắt mạch não	70-85	VÀ	2-2,49
Trung bình (25 – 50%)	>85		2,5-2,99
Nặng (>50%)	>85		>3

Siêu âm Doppler xuyên sọ phát hiện co thắt động mạch não giữa và thân nền với độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao. Một phân tích gộp dựa trên số liệu của 26 nghiên cứu so sánh giữa siêu âm Doppler xuyên sọ và hình ảnh chụp mạch não cho thấy tốc độ dòng máu trung bình của động mạch não giữa >120cm/s có độ nhạy 67% và độ đặc hiệu 99% trong phát hiện động mạch bị hẹp trên 25% [71]. Về giá trị chẩn đoán loại trừ, nghiên cứu của Vora YY và cộng sự (1999) trên 101 bệnh nhân, tốc độ dòng máu trung bình >120cm/s có độ nhạy 88% và độ đặc hiệu 72% cho chẩn đoán co thắt động mạch não giữa

>33% với giá trị chẩn đoán âm tính là 94% khi tốc độ dòng máu trung bình <120cm/s. Với giá trị tốc độ dòng máu trung bình >200cm/s độ nhạy 27% và độ đặc hiệu 98% cho chẩn đoán co thắt động mạch não giữa >33% [72]. Như vậy tốc độ dòng máu trung bình <120cm/s và >200cm/s có thể dự đoán chính xác không có hoặc hiện diện của co thắt động mạch não giữa tương ứng. Năm 2004, Viện thần kinh Hoa Kỳ (American Academy of Neurology) chấp thuận sử dụng siêu âm Doppler xuyên sọ để xác định co thắt động mạch não giữa với các tiêu chuẩn sau: tốc độ dòng máu trung bình >200cm/s hoặc có sự gia tăng tốc độ dòng máu trung bình >50cm/s trong 24 giờ hoặc LR >6 [73].



Hình 1.13. Siêu âm Doppler xuyên sọ phát hiện co thắt động mạch não giữa

* Nguồn: *Jawad N et al (2013) [70]*.

Đối với việc phát hiện động mạch thân nền bị co thắt >50% bằng các chỉ số tốc độ dòng máu trung bình >85cm/s và mLR >3, siêu âm Doppler xuyên sọ có độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 97% [73]. Độ đặc hiệu có thể lên đến 100% nếu chỉ số tốc độ dòng máu trung bình >95cm/s [74]. Hơn nữa, mLR liên quan rất chặt chẽ với đường kính động mạch thân nền, nếu mLR >3 thì 100% bệnh nhân co thắt động mạch thân nền >50% [75].

Tuy nhiên, với co thắt các động mạch não trước và não sau thì độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm Doppler xuyên sọ thấp hơn. tốc độ dòng máu trung bình >120cm/s có độ nhạy 18% và độ đặc hiệu 65% cho phát hiện co thắt động mạch não trước, còn với phát hiện co thắt động mạch não sau, thì tốc độ dòng máu trung bình >90cm/s có độ nhạy là 48% và độ đặc hiệu là 69% [76].

Kumar và cộng sự (2015), khi phân tích gộp dữ liệu từ 17 nghiên cứu với 2870 bệnh nhân thấy siêu âm Doppler xuyên sọ chẩn đoán co thắt mạch não với độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 71%, giá trị chẩn đoán dương tính 57%, giá trị chẩn đoán âm tính 92% [78],[dẫn theo 79].

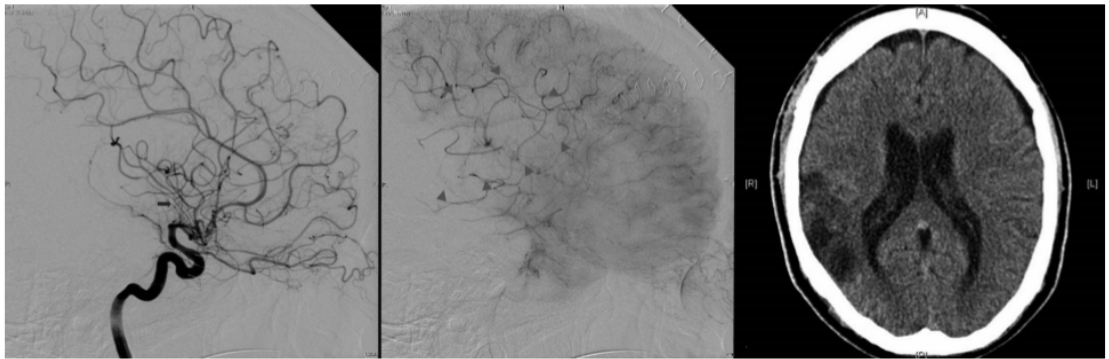
1.3.4. Chụp mạch não

1.3.4.1. Chụp mạch số hóa xóa nền.

Chụp mạch não số hóa xóa nền (DSA-Digital subtraction angiography) được coi như là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán co thắt mạch não. Mức độ nặng của co thắt mạch não được phân loại như sau: nặng (mức độ hẹp của lòng mạch >50%), vừa từ 25-50%, nhẹ <25% so với đường kính động mạch bình thường trên phim 2 chiều tiêu chuẩn [80].

Mặc dù là phương pháp thăm dò có độ chính xác cao, nhưng chụp mạch não số hóa xóa nền không phải không có những hạn chế. Chụp mạch não số hóa xóa nền đòi hỏi một hệ thống chụp mạch chuyên dụng và những người vận hành có kinh nghiệm. Hơn nữa đây là kỹ thuật xâm lấn, đòi hỏi nhiều thời gian và chi phí. Mỗi lần chụp mạch não số hóa xóa nền bệnh nhân chịu 0,5-2% nguy cơ bị đột quy do catheter có thể gây tổn thương mạch máu, chịu phơi nhiễm phóng xạ và phải tiêm thuốc iod cản quang (nguy cơ dị ứng, phản vệ hoặc suy thận). Cuối cùng, chụp mạch não số hóa xóa nền không cung cấp thông tin về tưới máu mô hoặc thiếu máu cục bộ [80],[81].

Cũng tương tự như siêu âm Doppler xuyên sọ, chụp mạch não số hóa xóa nền cũng chỉ cung cấp các thông tin giúp chẩn đoán co thắt mạch, giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng DCI vẫn cần được xem xét đặc biệt ở những bệnh nhân có bằng chứng co thắt mạch nặng nề. Mortimer và cộng sự (2015) khi phân tích hình ảnh chụp mạch ở 13 bệnh nhân nhồi máu não sau XHDN nhận thấy hiện tượng co thắt mạch >70% đường kính lòng mạch có liên quan trực tiếp đến nhồi máu não ở các vùng cấp máu của mạch máu đó [82].



Hình ảnh co thắt mạch nặng nề ở đoạn M₂ động mạch não giữa bên phải (mũi tên) liên quan đến vùng nhồi máu não ở bán cầu não phải trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não chụp vài ngày sau.

Hình 1.14. Liên quan giữa co thắt mạch nặng và nhồi máu não sau XHDN.

** Nguồn: **Mortimer et al** (2015) [82]*

1.3.4.2. Chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não

Năm 2010, Greenberg ED tiến hành một phân tích gộp sử dụng dữ liệu từ 6 nghiên cứu với 141 bệnh nhân cho kết quả chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não chẩn đoán co thắt mạch não có độ nhạy 79,6% độ đặc hiệu 93,1% khi so với chụp mạch não số hóa xóa nền [83]. Ngoài ra khi chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não có thể kết hợp chụp cắt lớp vi tính thường quy (để phát hiện chảy máu não, tràn dịch não, nhồi máu não...) và cắt lớp vi tính tưới máu não [81].

Mặc dù vậy, chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não cũng có một số hạn chế, tuy ít xâm lấn hơn chụp mạch não số hóa xóa nền nhưng bệnh nhân vẫn phải chịu phơi nhiễm phóng xạ và nguy cơ dị ứng, suy thận do thuốc cản quang nên khó có thể chụp nhiều lần, hình ảnh cũng có thể bị nhiễu do clip hoặc coil [81].

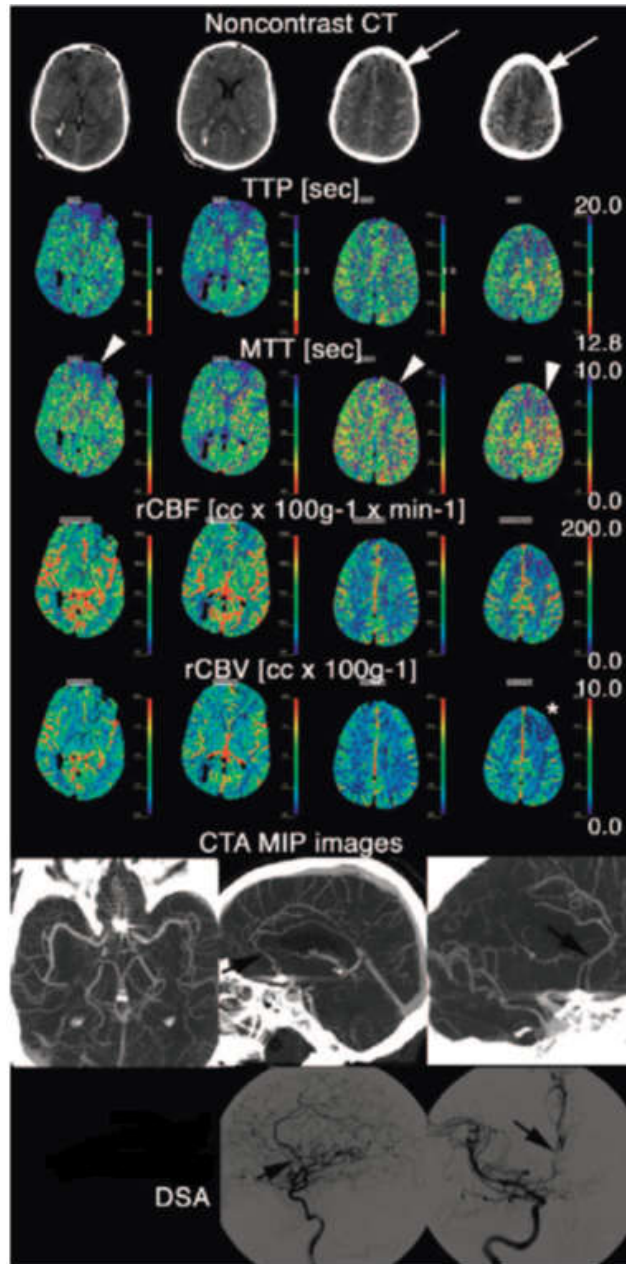
Và cũng tương tự như chụp mạch não số hóa xóa nền, chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não cũng mới chỉ dừng lại ở chẩn đoán co thắt mạch não, một trong số nhiều yếu tố có thể gây DCI.

1.3.5. Đánh giá tưới máu não

1.3.5.1. Chụp cắt lớp vi tính tưới máu não

Năm 2014, khi phân tích dữ liệu từ 11 nghiên cứu với 570 bệnh nhân, Cremers CHP và cộng sự nhận thấy trong khoảng thời gian từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 14 sau XHDN, DCI có liên quan đến giảm lưu lượng máu não (Trung bình -11,9 ml/100g mô não/phút, 95% CI từ -15,2 đến -8,6) và tăng thời gian di chuyển trung bình (Trung bình 1,5 giây, 95% CI từ 0,9 đến 2,2), chỉ số thể tích máu não không thấy có sự khác biệt, thời gian đạt đỉnh thì có quá ít dữ liệu [84].

Cremers CHP và cộng sự, năm 2015, khi nghiên cứu giá trị của chụp cắt lớp vi tính tưới máu trong chẩn đoán DCI trên 71 bệnh nhân, trong đó có 33 bệnh nhân biểu hiện của DCI trên lâm sàng, thấy độ nhạy là 0,73, độ đặc hiệu là 0,67, giá trị chẩn đoán dương tính là 0,67 và giá trị chẩn đoán âm tính là 0,73. Có 24 bệnh nhân biểu hiện DCI cả trên lâm sàng và trên phim chụp cắt lớp vi tính tưới máu, thì cả 24 bệnh nhân này đều có thay đổi trên bản đồ thời gian di chuyển trung bình (100%), 22 thay đổi trên bản đồ thời gian đạt đỉnh (92%), 12 bệnh nhân thay đổi trên bản đồ lưu lượng máu não (50%) và chỉ 10 bệnh nhân có thay đổi trên bản đồ thể tích máu não (42%) [85].



Hình 1.15. So sánh phim chụp CT Scan thường quy, PCT, CTA và DSA ở bệnh nhân XHDN ngày thứ 8 có biểu hiện lâm sàng DCI. So sánh phim chụp cắt lớp vi tính thường quy, chụp cắt lớp vi tính tưới máu, chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não và chụp mạch não số hóa xóa nền ở bệnh nhân XHDN ngày thứ 8 có biểu hiện lâm sàng DCI.

* Nguồn: *Wintermark M et al (2006) [86]*

Hình 1.15 mô tả hình ảnh chụp cắt lớp vi tính thường quy, chụp cắt lớp vi tính tưới máu, chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não và chụp mạch não số hóa xóa nền của một bệnh nhân XHDN ngày thứ 8 đã được can thiệp túi phình vỡ bằng coil, có biểu hiện lâm sàng DCI: trên phim cắt lớp vi tính thường quy, vùng trán trái có biểu hiện mất ranh giới chất xám và chất trắng, mất các nếp cuộn não. Trên chụp cắt lớp vi tính tưới máu có hình ảnh tưới máu bất thường ở động mạch não trước và nhánh trước động mạch não giữa thể hiện rõ trên bản đồ thời gian di chuyển trung bình và thời gian đạt đỉnh, biểu hiện giảm tưới máu nhẹ trên bản đồ lưu lượng máu não. Trên phim chụp cắt lớp vi tính dựng hình mạch não có hình ảnh co thắt mức độ vừa A2 và A3. Trên phim chụp mạch não số hóa xóa nền co thắt mạnh đoạn A1 [86].

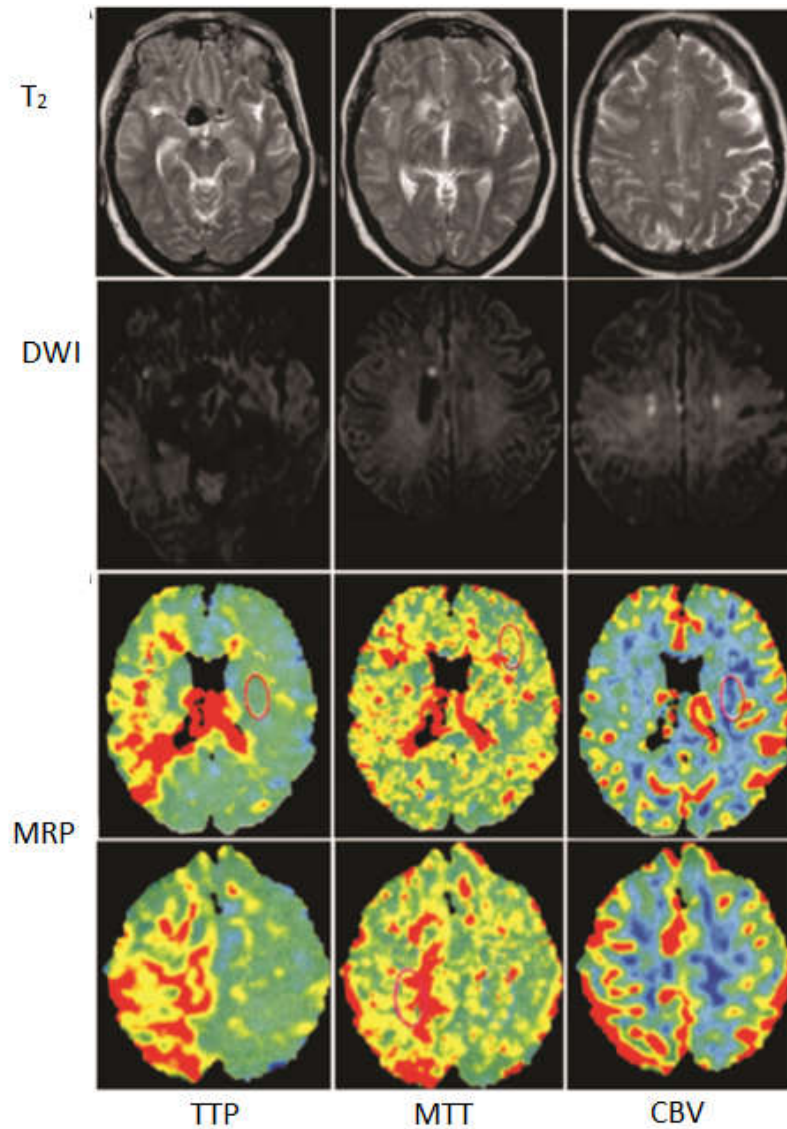
1.3.5.2. Chụp cộng hưởng từ tưới máu não

Chụp cộng hưởng từ được áp dụng vào thực tế lâm sàng lần đầu tiên vào năm 1981. Kỹ thuật và thiết bị sau đó phát triển rất nhanh, cho ảnh có độ phân giải cao, có thể cắt ở nhiều bình diện. Kỹ thuật cộng hưởng từ khuếch tán (DWI - Diffusion-Weighted Imaging) và cộng hưởng từ tưới máu (MRP – Magnetic Resonance Perfusion) được sử dụng lần đầu trong đánh giá đột quỵ cấp vào những năm 1990, đây là hai kỹ thuật chụp cộng hưởng từ khác nhau nhưng có thể bổ xung cho nhau. DWI dựa trên sự di chuyển của các hạt proton và sự khuếch tán của nước trong tế bào. Ở giai đoạn sớm của tổn thương thiếu máu não, nước khuếch tán qua màng giảm do sự sụt giảm ATP, dẫn đến suy bơm $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, làm tăng tín hiệu trên xung DWI. cộng hưởng từ tưới máu tương tự như chụp cắt lớp vi tính tưới máu, các thông số huyết động của não được tính toán bằng kỹ thuật phân tích đánh dấu, đánh giá qua sự phân bố chất đối quang từ (Gadolinium), sau khi tiêm bolus tĩnh mạch, theo dõi sự thay đổi tín hiệu trên xung T_2 hoặc T_2^* [81].

Không như chụp cắt lớp vi tính tưới máu, DWI/cộng hưởng từ tưới máu cho phép tái tạo toàn bộ hình ảnh và đánh giá chức năng tưới máu của toàn bộ não của bệnh nhân mà không phải chịu phơi nhiễm phóng xạ. DWI không cần chất đối quang từ, cung cấp nhiều thông tin trong giai đoạn sớm của tổn thương não. DWI có độ nhạy 88-100% trong phát hiện tổn thương nhồi máu não, phù não giai đoạn sớm [81]. Hình ảnh tưới máu có thể đánh giá các thông số về lưu lượng tưới máu não và khả năng tự động điều chỉnh lưu lượng máu não của hệ thống mao mạch. Các thông số lưu lượng máu não, thể tích máu não, thời gian di chuyển trung bình, thời gian đạt đỉnh có thể được đo đạc và biểu diễn trên các bản đồ tưới máu. Kết hợp DWI và cộng hưởng từ tưới máu có thể đánh giá, phân biệt được lõi của ổ nhồi máu và vùng tranh tối tranh sáng, phát hiện được sớm những tổn thương của hàng rào máu não, những bất thường của sự phân bố nước trong nhu mô não từ đó có thể chẩn đoán sớm tổn thương thiếu máu não cục bộ, trong đó có DCI [81].

Mặc dù vậy, chụp cộng hưởng từ cũng bị hạn chế bởi yếu tố giá thành, thời gian chụp, bệnh nhân cần phải hợp tác. Các thông số tưới máu có được qua tính toán chỉ là tương đối chứ không phải là trị số tuyệt đối của lưu lượng máu não [81].

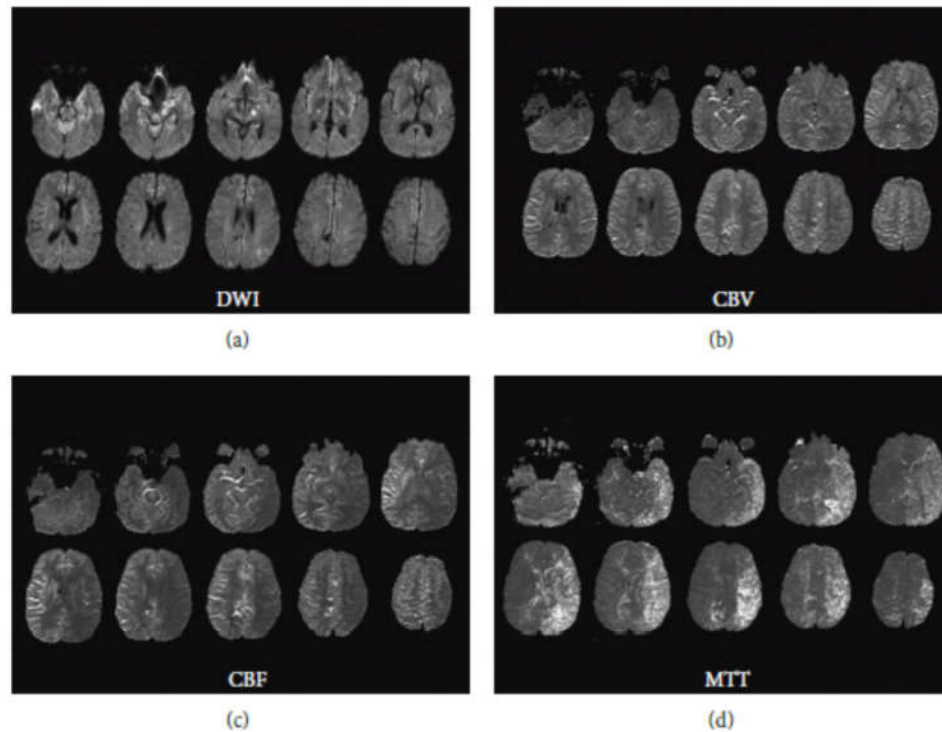
Năm 2005, Frank H và cộng sự nghiên cứu hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu của 20 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện, trong đó 19 bệnh nhân có thay đổi trên các bản đồ tưới máu não. 15/19 bệnh nhân đó biểu hiện lâm sàng của DCI, nhưng chỉ 7/15 bệnh nhân có dấu hiệu co thắt mạch não trên siêu âm Doppler xuyên sọ, trong khi tất cả 15 bệnh nhân đều có thay đổi trên bản đồ tưới máu. Khu vực thay đổi trên các bản đồ tưới máu tương ứng với các tổn thương thần kinh trên lâm sàng và rộng hơn vùng thay đổi tín hiệu trên chuỗi xung DWI ở cùng thời điểm [87].



Hình 1.16. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ thường quy và cộng hưởng từ tưới máu của một bệnh nhân ở ngày thứ 8 sau vỡ túi phình động mạch não trước, đã được đặt coil, có biểu hiện DCI.

Không có thay đổi trên T₂, giảm tín hiệu trên DWI, bản đồ thời gian đạt đỉnh (TTP) và thời gian di chuyển trung bình (MTT) biểu hiện giảm tưới máu rõ ở vùng cấp máu của động mạch não giữa và động mạch não trước phải, tăng nhẹ thể tích máu não bán cầu não phải.

** Nguồn: Frank H et al (2005) [87]*



Hình 1.17. Hình ảnh DWI và cộng hưởng từ tưới máu của một bệnh nhân có co thắt mạch não nặng ở đoạn M_1 , A_1 , P_1 bán cầu não trái.

Trên chuỗi xung DWI tăng tín hiệu khu vực não trước và não giữa (a), trong khi cộng hưởng từ tưới máu thấy thể tích máu não bình thường (b), lưu lượng máu não giảm (c) và tăng thời gian di chuyển trung bình ở khu vực cấp máu của động mạch não giữa bên trái.

* Nguồn: **Rordorf G et al** (1999) [88].

1.3.6. Điện não đồ liên tục

Điện não đồ liên tục (cEEG-Continuous electroencephalography) được mô tả như là một phương pháp theo dõi để phát hiện và chẩn đoán co thắt mạch não và DCI. Một số nghiên cứu đã phát hiện và chứng minh có mối tương quan tích cực giữa những thay đổi trên cEEG với tình trạng co thắt mạch, DCI và tiên lượng bệnh nhân XHDN, đặc biệt ở những bệnh nhân hôn mê hoặc phải dùng thuốc an thần. Những thay đổi bất thường trên cEEG có giá trị dự đoán co thắt mạch, DCI là giảm tương đối trị số alpha, giảm tỷ số

alpha/delta (ADR-The alpha/delta ratio) [89]. Claassen J và cộng sự (2004) sử dụng cEEG theo dõi 78 bệnh nhân XHDN có độ Hunt-Hess 4-5, từ ngày thứ 2 sau can thiệp đến ngày thứ 14 sau XHDN. Có 34 bệnh nhân (26%) có biểu hiện DCI, nhóm tác giả nhận thấy rằng ADR liên quan chặt chẽ với DCI, ADR giảm 24% ở những bệnh nhân DCI so với tăng 3% ở bệnh nhân không có DCI ($p < 0,0001$). ADR giảm 10% so với thông thường có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 76% trong phát hiện DCI [90].

Johannes W và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 13 bệnh nhân XHDN được đặt điện cực dưới màng cứng theo dõi điện não đồ liên tục. Có 5 bệnh nhân biểu hiện DCI cùng với sự gia tăng số lượng sóng ức chế vỏ não lan tỏa ($p < 0,01$) mà không có dấu hiệu co thắt mạch não [57].

Ngoài ra các bất thường khác trên cEEG như: sự mất dạng sóng điện não đồ giấc ngủ, điện não dạng động kinh, các phóng lực dạng động kinh có chu kỳ (PLEDs- Periodic lateralised epileptiform discharges) được mô tả như các yếu tố tiên lượng độc lập ở các bệnh nhân XHDN nặng, sau khi đã loại trừ các yếu tố nhiễu (Tuổi, mức độ nặng trên lâm sàng...) [dẫn theo 89].

1.3.7. Theo dõi áp lực riêng phần oxy trong nhu mô não.

Theo dõi áp lực riêng phần oxy trong nhu mô não (PtiO₂) là phương pháp theo dõi xâm nhập với điện cực được đặt trực tiếp vào nhu mô não, có thể sớm phát hiện sự thay đổi của áp lực riêng phần oxy trong nhu mô não. PtiO₂ <20mmHg là dấu hiệu cảnh báo sớm của thiếu máu não cục bộ, mức PtiO₂ có liên quan trực tiếp đến tiến triển của DCI [dẫn theo 89].

Yousef KM và cộng sự (2014), sử dụng đầu dò cận hồng ngoại theo dõi liên tục độ bão hòa oxy nhu mô não (rSO₂) hai bên của 163 bệnh nhân XHDN. Kết quả nhóm bệnh nhân có độ bão hòa oxy nhu mô não dưới 50% có tỷ lệ xuất hiện biến chứng DCI 66% cao gấp 3,25 lần nhóm bệnh nhân có độ bão hòa oxy nhu mô não trên 50% [91].

1.4. Nghiên cứu một số yếu tố dự đoán sớm DCI

Những hiểu biết hiện nay về các hiện tượng sinh lý bệnh xảy ra sau XHDN cho thấy DCI có thể do nhiều yếu tố gây nên, bao gồm: tổn thương não sớm, co thắt mạch não, thuyên tắc vi mạch, khử cực vỏ não lan tỏa... Nghiên cứu phát hiện, đánh giá mức độ biểu hiện của các hiện tượng sinh lý bệnh này trên bệnh nhân XHDN góp phần vào dự đoán khả năng xảy ra DCI. Ngoài ra, một số yếu tố liên quan đến cơ địa bệnh nhân cũng có những vai trò nhất định: tuổi, tiền sử tăng huyết áp, mức độ nặng trên lâm sàng, mức độ tổn thương thần kinh, vị trí, kích thước túi phình...

1.4.1. Trên thế giới

Năm 1988, Hijdra A và cộng sự nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng DCI ở 176 bệnh nhân XHDN nhận thấy tỷ lệ xuất hiện biến chứng DCI cao hơn ở những bệnh nhân mà lúc nhập viện có GCS <12 điểm, phân loại theo Hunt và Hess ở mức từ 3 đến 5, máu trong khoang dưới nhện dày, chảy máu não thất hoặc tràn dịch não tủy [92].

Ferguson S và Macdonald RL (2007) phân tích đa biến dựa trên số liệu của 2741 bệnh nhân XHDN, 707 (26%) xuất hiện biến chứng nhồi máu não (hậu quả của DCI – được xác định bằng tổn thương nhồi máu não trên CT scan từ ngày thứ 3 đến hết 6 tuần đầu sau XHDN), kết luận nhồi máu não có liên quan đến sự tăng lên của tuổi bệnh nhân, mức độ nặng của tổn thương thần kinh lúc nhập viện, tiền sử tăng huyết áp hoặc tiểu đường, kích thước túi phình lớn, phải dùng thuốc kiểm soát tăng huyết áp, thân nhiệt trên 38°C trong 8 ngày đầu và co thắt mạch não có triệu chứng [93]. Ferguson S và Macdonald RL (2007) phân tích đa biến dựa trên số liệu của 2741 bệnh nhân XHDN, 707 (26%) xuất hiện biến chứng nhồi máu não (hậu quả của DCI – được xác định bằng tổn thương nhồi máu não trên chụp cắt lớp vi tính từ ngày thứ 3 đến hết 6 tuần đầu sau XHDN), kết luận nhồi máu não có liên quan đến

sự tăng lên của tuổi bệnh nhân, mức độ nặng của tổn thương thần kinh lúc nhập viện, tiền sử tăng huyết áp hoặc tiểu đường, kích thước túi phình lớn, phải dùng thuốc kiểm soát tăng huyết áp, thân nhiệt trên 38⁰C trong 8 ngày đầu và co thắt mạch não có triệu chứng [93].

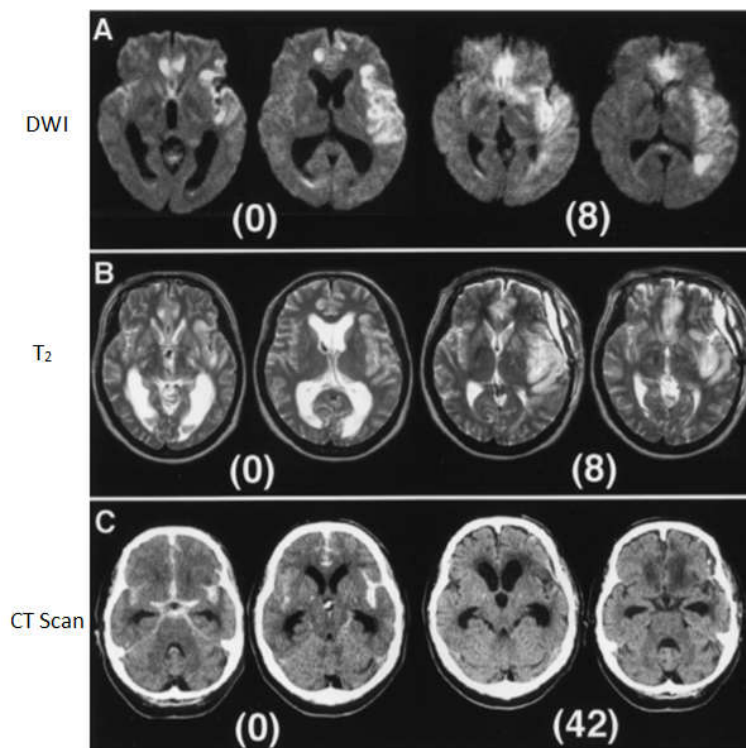
Năm 2013, de Rooij NK và cộng sự phân tích dữ liệu gồm 626 bệnh nhân (trong 10 năm, từ 1999 đến 2009) xây dựng mô hình dự báo DCI ở bệnh nhân XHDN dựa trên 4 yếu tố tuổi, phân loại lâm sàng theo WFNS, lượng máu trong khoang dưới nhện và lượng máu trong não thất. Nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng lên khi bệnh nhân có tuổi trẻ (<55 tuổi), mức độ nặng trên lâm sàng theo WFNS 4-5, lượng máu trong khoang dưới nhện nhiều (modified Fisher độ 3-4), máu trong não thất nhiều [94].

Crobeddu E (2012) và cộng sự nhận thấy 3 yếu tố có khả năng dự đoán bệnh nhân không bị biến chứng DCI là tuổi không nhỏ hơn 68 (độ đặc hiệu 89%, PPV 78%, NPV 47%), phân loại WFNS khi nhập viện từ 1 đến 3 (độ đặc hiệu 35%, PPV 63%, NPV 60%) và mức độ chảy máu trên chụp cắt lớp vi tính sọ não theo Fisher cải tiến độ 1 đến 2 (độ đặc hiệu 85%, PPV 73%, NPV 47%). Đặc biệt khi kết hợp cả 3 yếu tố trên thì độ đặc hiệu đạt 100%, PPV 100%, NPV 44% [95].

Hadeishi H và cộng sự (2002), nghiên cứu hình ảnh chụp cộng hưởng từ sọ não ở 32 bệnh nhân XHDN thấy biểu hiện tổn thương não trên xung DWI sớm hơn và tương xứng với các ổ nhồi máu não [96].

Carrera và cộng sự (2009), nghiên cứu hồi cứu trên 441 bệnh nhân XHDN với 1877 lượt siêu âm Doppler xuyên sọ, thấy tốc độ dòng máu trung bình >120cm/s có độ nhạy 63% trong dự đoán tiến triển của DCI, giá trị chẩn đoán dương tính 22% với các bệnh nhân có độ Hunt-Hess từ I đến III và 36% với các bệnh nhân có độ Hunt-Hess IV và V. Giá trị chẩn đoán dương tính cũng chỉ cao hơn một chút với tốc độ dòng máu trung bình >180cm/s. Khoảng

40% bệnh nhân DCI có giá trị tốc độ dòng máu trung bình không khi nào tăng quá 120cm/s [97].



Trong ngoặc là thời điểm chụp (số ngày sau XHDN)

Hình 1.18. Đối chiếu hình ảnh chụp cộng hưởng từ và chụp cắt lớp vi tính sọ não ở bệnh nhân sau XHDN

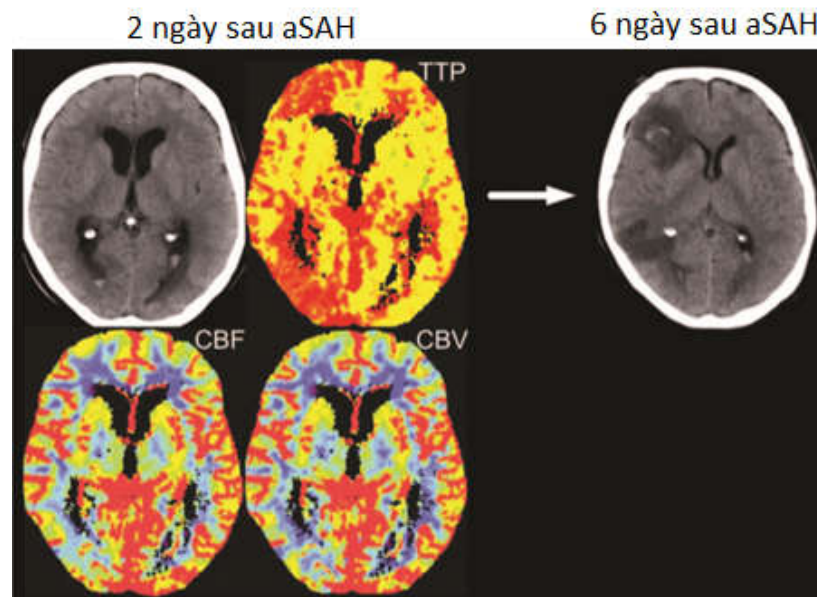
* Nguồn: **Hadeishi H et al (2002) [96]**.

Etminan N và cộng sự nghiên cứu 51 bệnh nhân XHDN, phân tầng nguy cơ bị biến chứng DCI dựa vào lượng máu trong khoang dưới nhện (CT scan thường quy) và chỉ số MTT đo được bằng kỹ thuật PCT. Etminan N và cộng sự (2013) nghiên cứu 51 bệnh nhân XHDN, phân tầng nguy cơ bị biến chứng DCI dựa vào lượng máu trong khoang dưới nhện (chụp cắt lớp vi tính thường quy) và chỉ số thời gian di chuyển trung bình đo được bằng kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính tưới máu. Kết quả: những bệnh nhân có lượng máu trong khoang dưới nhện nhiều hơn 50ml và thời gian di chuyển trung bình lớn hơn 4,2 giây nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI cao hơn gấp 11,045 lần (khoảng tin cậy

95%: từ 2,828 đến 43.137), chỉ số LR là 5,455, độ nhạy 81,8%, độ đặc hiệu 85% [98].

Pham M và cộng sự (2007) nghiên cứu giá trị của CTP trong tiên lượng DCI ở 38 bệnh nhân XHDN, thấy những thay đổi tưới máu não trên bản đồ thời gian đạt đỉnh trước (từ 2 đến 5 ngày) và tương xứng với tổn thương nhồi máu não nhìn thấy được trên chụp cắt lớp vi tính sọ não thường quy với độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 67% [99].

Lagares A và cộng sự (2012) nghiên cứu 39 bệnh nhân XHDN được chụp cắt lớp vi tính tưới máu ở thời điểm nhập viện, thấy mức độ rối loạn tưới máu não tương xứng với mức độ nặng của bệnh nhân trên lâm sàng cũng như mức độ chảy máu trong sọ, đặc biệt nếu thời gian di chuyển trung bình trung bình >5,9 giây thì giá trị tiên đoán dương tính với DCI là 100%, kết cục xấu là 90% [100].



Hình 1.19. Hình ảnh CTP và CT Scan sọ của một bệnh nhân XHDN Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính tưới máu não và chụp cắt lớp vi tính sọ não thường quy của một bệnh nhân XHDN

* Nguồn: *Pham M et al* (2007) [99].

Saneli PC và cộng sự (2013) cũng thực hiện nghiên cứu trên 96 bệnh nhân XHDN, kết quả hiện tượng giảm tưới máu trên các bản đồ tưới máu não có giá trị dự đoán DCI (độ nhạy 81%, độ đặc hiệu 83%, giá trị chẩn đoán dương tính 83%, giá trị chẩn đoán âm tính 82%), nhồi máu não và tiên lượng tồi [69]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, thời điểm chụp cắt lớp vi tính tưới máu là khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng lâm sàng của DCI hoặc giữa ngày thứ 6 và thứ 8 sau XHDN nếu bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng của DCI.

Tuy nhiên, theo nghiên cứu tổng hợp của Cremers CHP và cộng sự (2014), khi phân tích dữ liệu từ 11 nghiên cứu với 570 bệnh nhân, nhận thấy các chỉ số lưu lượng máu não, thể tích máu não, thời gian di chuyển trung bình, thời gian đạt đỉnh đo được ở giai đoạn nhập viện không có sự khác biệt giữa hai nhóm xuất hiện và không xuất hiện biến chứng DCI [84].

1.4.2. Tại Việt Nam

Tại Việt Nam, có nhiều công trình nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, tiếp cận chẩn đoán, điều trị, can thiệp và một số nghiên cứu về dự đoán, tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện, dự báo, đánh giá co thắt mạch não bằng hình ảnh siêu âm Doppler xuyên sọ và chụp cắt lớp vi tính 64 dãy đầu dò như:

Năm 2004, Nguyễn Thị Kim Liên nghiên cứu 130 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện tại Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện nhân dân 115 thấy 3 yếu tố: tuổi cao, điểm hôn mê Glasgow và tình trạng tràn dịch não thất cấp trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não khi vào viện có ảnh hưởng đến tiên lượng nặng ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện [101].

Năm 2012, Võ Hồng Khôi và cs nghiên cứu 316 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện tại Bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ co thắt mạch não trên phim chụp cắt lớp vi tính 64 dãy chiếm 59,2%, các yếu tố nguy cơ dự báo co thắt mạch não là: tiền sử tăng huyết áp, Fisher độ 3-độ 4 và xuất huyết do vỡ phình mạch não [102].

Mặc dù vậy, chưa có nghiên cứu nào về vấn đề dự đoán sớm biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch vào khám và điều trị tại Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai. Bệnh nhân được chia làm hai nhóm: xuất hiện biến chứng DCI và không xuất hiện biến chứng DCI dựa theo tiêu chuẩn của Yousef KM và cộng sự (2014) [91].

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch dựa vào:

- Lâm sàng: đột ngột đau đầu dữ dội, nôn, có dấu hiệu màng não và/hoặc dấu hiệu thần kinh khu trú.

- Chụp cắt lớp vi tính sọ thường quy: có máu trong khoang dưới nhện hoặc chọc dịch não tủy có máu không đông (Trong trường hợp chụp cắt lớp vi tính sọ không phát hiện ra máu trong khoang dưới nhện).

- Chụp mạch não số hóa xóa nền hoặc chụp cắt lớp vi tính đa dãy đầu dò dựng hình mạch não có phình mạch liên quan đến chảy máu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán DCI sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch: Theo tiêu chuẩn của Yousef KM và cộng sự (2014) [91], dựa vào lâm sàng và có một hoặc nhiều bằng chứng giảm tưới máu não cụ thể như sau:

- Lâm sàng: bệnh nhân sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch đang điều trị có ít nhất một trong các biểu hiện sau: (1) giảm ít nhất 2 điểm hôn mê theo thang điểm Glasgow, (2) mới xuất hiện các dấu hiệu thần kinh khu trú, (3) mất phản xạ đồng tử, (4) tăng ít nhất 2 điểm đánh giá theo thang điểm đột quy NIHSS, các triệu chứng trên tồn tại quá 1 giờ và không liên quan đến các biến chứng khác: chảy máu tái phát, tràn dịch não tủy, nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương, rối loạn nước điện giải...

- Bằng chứng giảm tưới máu não được xác định gián tiếp qua siêu âm Doppler xuyên sọ, chụp cắt lớp vi tính sọ não hoặc chụp cộng hưởng từ tưới máu não và/hoặc chụp mạch não số hóa xóa nền. Đánh giá tưới máu não được thực hiện trong 12 giờ quanh thời điểm xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng của DCI. Giảm tưới máu não được đánh giá như sau:

+ Siêu âm Doppler xuyên sọ: vận tốc dòng chảy của động mạch não giữa trung bình $>120\text{ml/s}$ hoặc tối đa $>200\text{ml/s}$ hoặc chỉ số Lindegaard >3 .

+ Có hình ảnh thiếu máu não cục bộ, nhồi máu não trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não hoặc bất cân xứng về tưới máu não trên phim chụp cộng hưởng từ tưới máu não.

+ Thu hẹp đường kính mạch não trên 25% trên phim chụp mạch não số hóa xóa nền.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Xuất huyết dưới nhện do chấn thương, dị dạng thông động tĩnh mạch vỡ, dùng thuốc chống đông máu.

- Phụ nữ có thai.

- Tiền sử tai biến mạch não hoặc rối loạn tâm thần.

- Tiền sử suy tim nặng, suy gan nặng.

- Bệnh nhân xuất huyết dưới nhện nhập viện sau 72 giờ kể từ khi khởi phát.

- Bệnh nhân xuất huyết dưới nhện tử vong trong 72 giờ kể từ khi khởi phát.

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Cấp cứu, Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai.

2.3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 01 năm 2015 đến hết tháng 04 năm 2018.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế và quy trình nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiền cứu, mô tả, cắt ngang.

Quy trình nghiên cứu: tất cả các bệnh nhân bị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch vào Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai có đầy đủ tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân được tư vấn giải thích, nếu đồng ý sẽ được đưa vào nghiên cứu.

- Làm bệnh án nghiên cứu theo một mẫu thống nhất: khai thác tiền sử, bệnh sử, tình trạng lâm sàng, các thông số xét nghiệm, kết quả chẩn đoán hình ảnh lúc nhập viện. Được điều trị cấp cứu và can thiệp nội mạch hoặc phẫu thuật theo phác đồ thống nhất dựa trên khuyến cáo của Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ/Hiệp hội đột quy Hoa Kỳ 2012.

- Bệnh nhân tiếp tục được điều trị tại Khoa Cấp cứu, được theo dõi tình trạng lâm sàng và các chức năng sống, đánh giá và ghi nhận mọi diễn biến trong quá trình điều trị cho đến khi ra viện.

- Căn cứ vào diễn biến lâm sàng, thương tổn thần kinh và các bằng chứng giảm tưới máu não, bệnh nhân được chia thành hai nhóm: xuất hiện biến chứng DCI và không xuất hiện biến chứng DCI. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh được so sánh, đối chiếu giữa hai nhóm để tìm ra các yếu tố có sự khác biệt, đánh giá nguy cơ và giá trị dự đoán sớm biến chứng DCI của các yếu tố đó khi xuất hiện độc lập bằng tính tỷ suất chênh (OR), độ nhạy, độ đặc hiệu. Phân tích giá trị dự báo khả năng xuất hiện biến chứng DCI vào các yếu tố nguy cơ bằng phân tích hồi quy Logistic. Xây dựng mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI dựa vào các yếu tố nguy cơ. Phân tích giá trị dự báo của các mô hình đã được xây dựng bằng thiết lập đường cong ROC, tính diện tích dưới đường cong và điểm cắt. Dựa trên kết quả phân tích diện tích dưới đường cong đưa ra khuyến cáo lựa chọn mô hình dự đoán sớm tối ưu.

Quy trình tiếp cận chẩn đoán DCI:

Các dấu hiệu cảnh báo: rối loạn ý thức tăng lên, xuất hiện mới hoặc thêm các dấu hiệu thần kinh khu trú.

Tình trạng ý thức, mức độ liệt và các dấu hiệu thần kinh được đánh giá bởi hai bác sĩ độc lập. Dữ liệu về các chức năng sống của bệnh nhân, các xét nghiệm đường huyết, sinh hóa, huyết học, khí máu, đặc biệt là điện giải đồ được phân tích.

Nếu khẳng định bệnh nhân có thay đổi về ý thức hoặc thương tổn thần kinh, các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, đường huyết, ure, creatin, điện giải đồ, các chỉ dấu về nhiễm trùng: protein C phản ứng, calcitonin được chỉ định. Bệnh nhân sẽ được siêu âm Doppler xuyên sọ tại giường, được chụp MSCT sọ não, có dựng hình mạch não hoặc cộng hưởng từ sọ não, trong vòng 12 giờ, để đánh giá nhu mô não, não thất, mạch não, tình trạng tưới máu não từ đó xác định nguyên nhân gây ra rối loạn ý thức, tổn thương thần kinh.

DCI được xác định dựa vào các tiêu chuẩn đã được mô tả.

2.4.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm xuất hiện biến chứng DCI được tính theo công thức [103]:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{\left[\frac{1}{1-p_1} + \frac{1}{1-p_0} \right]}{[\ln(1-\varepsilon)]^2}$$

Trong đó:

Mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$. Vậy $Z_{(1-\alpha/2)}^2 = (1,96)^2 = 3,8416$.

$p_1 = 0,4$: tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển thành DCI [94].

$p_0 = 0,06$: tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ thấp tiến triển thành DCI [94].

$\varepsilon = 0,5$: mức độ chính xác mong muốn.

Như vậy $n = 21,83$. Làm tròn là 22 bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI.

Cách lấy mẫu: chúng tôi thu thập bệnh nhân nghiên cứu cho đến khi trong mẫu có đủ 22 bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI. Tổng số chúng tôi thu thập được là 84 bệnh nhân.

2.4.3. Phương tiện nghiên cứu

- Máy chụp cắt lớp vi tính 2 dãy đầu dò Somatom Spirit, hãng Siemens, Cộng hòa liên bang Đức đặt tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai.

- Máy chụp cắt lớp vi tính 256 dãy Somatom Definition Flash, hãng Siemens, Cộng hòa liên bang Đức đặt tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai.

- Máy chụp mạch số hóa xóa nền Allura XperFD20, hãng Philips, Hà Lan đặt tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai.

- Máy chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla: máy Avanto và máy Essenza hãng Siemens Cộng hòa liên bang Đức đặt tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai.

- Xét nghiệm công thức máu tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Bạch Mai.

- Xét nghiệm sinh hóa máu tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Bạch Mai.

- Xét nghiệm vi sinh tại khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai.

2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm chung của bệnh nhân:

Tuổi: tính bằng năm ở thời điểm nhập viện trừ đi năm sinh.

Giới tính: đánh giá giới tính dựa vào đặc điểm sinh học được chia thành giới tính nam và nữ.

- Tiền sử:

Tăng huyết áp: bệnh nhân đã được chẩn đoán và phân loại tăng huyết áp theo tiêu chuẩn JNC-VII (2003).

Nghiện thuốc lá: hút >10 điếu mỗi ngày, liên tục trên 2 năm.

Lạm dụng rượu: nam uống quá 3 đơn vị cồn mỗi ngày, nữ uống uống quá 2 đơn vị cồn mỗi ngày. Mỗi đơn vị cồn tương đương 25ml rượu mạnh (nồng độ cồn 40%), 250ml rượu vang (nồng độ cồn 12%) tương đương 3 đơn vị cồn, 330ml bia (nồng độ cồn 5%) tương đương 1,65 đơn vị cồn (Tổ chức y tế Thế giới).

Đái tháo đường: bệnh nhân đã được chẩn đoán đái tháo đường theo Tiêu chuẩn Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2017: dựa vào 1 trong 4 tiêu chuẩn sau đây:

- a) Glucose huyết tương lúc đói (fasting plasma glucose: FPG) \geq 126 mg/dL (hay 7 mmol/L). Bệnh nhân phải nhịn ăn (không uống nước ngọt, có thể uống nước lọc, nước đun sôi để nguội) ít nhất 8 giờ (thường phải nhịn đói qua đêm từ 8 -14 giờ), hoặc:
- b) Glucose huyết tương ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống 75g (oral glucose tolerance test: OGTT) \geq 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L).
Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống phải được thực hiện theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới: bệnh nhân nhịn đói từ nửa đêm trước khi làm nghiệm pháp, dùng một lượng glucose tương đương với 75g glucose, hòa tan trong 250-300 ml nước, uống trong 5 phút; trong 3 ngày trước đó bệnh nhân ăn khẩu phần có khoảng 150-200 gam carbohydrat mỗi ngày.
- c) HbA1c \geq 6,5% (48 mmol/mol). Xét nghiệm này phải được thực hiện ở phòng thí nghiệm được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế.
- d) Ở bệnh nhân có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết hoặc mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ \geq 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L).

Nếu không có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết (bao gồm tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân), xét nghiệm chẩn đoán a, b, d ở trên cần được thực hiện lặp lại lần 2 để xác định chẩn đoán. Thời gian thực hiện xét nghiệm lần 2 sau lần thứ nhất có thể từ 1 đến 7 ngày.

- Đặc điểm lúc khởi phát:

Thời điểm xuất hiện.

Các triệu chứng lúc khởi phát: đau đầu, nôn, ngất...

Ngất: tình trạng mất tri giác trong thời gian ngắn do giảm lưu lượng tuần hoàn não, sau đó bệnh nhân tự tỉnh lại hoàn toàn (Hội tim mạch châu Âu, 2009).

- Tình trạng lâm sàng lúc nhập viện:

Các dấu hiệu sinh tồn: mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, SpO₂...

Mức độ rối loạn ý thức: đánh giá theo thang điểm hôn mê Glasgow (Bảng 2.1).

Mức độ nặng theo thang điểm APACHE II (Bảng 2.2).

Dấu hiệu thần kinh khu trú: liệt nửa người, liệt các dây thần kinh sọ, thất ngôn...

Tình trạng rối loạn cơ tròn.

Dấu hiệu màng não: cứng gáy, Kernig.

Mức độ thương tổn thần kinh đánh giá theo phân loại của Liên đoàn các nhà phẫu thuật thần kinh thế giới (WFNS- World Federation of Neurosurgical Societies) (Bảng 2.3).

- Kết quả chụp cắt lớp vi tính sọ thường quy:

Lượng máu trong khoang dưới nhện.

Lượng máu trong não thất.

Lượng máu trong nhu mô não.

Phân loại mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher (Bảng 2.4).

- Kết quả chụp MSCT mạch não hoặc chụp mạch não số hóa xóa nền:

Số lượng túi phình mạch não.

Vị trí, hình dạng, kích thước túi phình.

Biểu hiện co thắt mạch não sớm: trong 72 giờ từ khi khởi phát, xuất hiện hình ảnh thu hẹp đường kính lòng mạch, mức độ thu hẹp của lòng mạch <25% so với đường kính động mạch bình thường trên phim chụp cắt lớp đa dãy đầu dò dựng hình mạch hoặc phim chụp mạch số hóa xóa nền 2 chiều tiêu chuẩn

- Điều trị can thiệp nội mạch:

Đặt coil: thời điểm đặt, số lượng, thành công hay thất bại,...

Tai biến, biến chứng.

- Tình trạng bệnh nhân sau can thiệp:

Các dấu hiệu sinh tồn: mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, SpO₂...

Thương tổn thần kinh, thay đổi ý thức: được đánh giá hàng ngày bởi ít nhất hai bác sĩ có kinh nghiệm, theo các thang điểm hôn mê Glasgow và NIHSS.

- Biến chứng của bệnh: chảy máu tái phát, tràn dịch não tủy, nhiễm trùng, hạ Na⁺ máu, co giật, tổn thương phổi cấp, loạn nhịp tim ... Được đánh giá theo các tiêu chuẩn chẩn đoán của từng biến chứng.

- Tình trạng bệnh nhân khi ra viện: đánh giá theo thang điểm (GOS-Glasgow outcome scale) (Bảng 2.5).

Bảng 2.1. Thang điểm hôn mê Glasgow (GCS-Glasgow Coma Scale):

Đáp ứng mở mắt	Điểm
Mở mắt tự nhiên	4
Mở mắt khi gọi	3
Mở mắt khi kích thích đau	2
Không mở mắt với mọi kích thích	1
Đáp ứng vận động	
Thực hiện đúng các mệnh lệnh vận động	6
Khi kích thích đau, gạt đúng	5
Khi kích thích đau, quờ quạng	4
Gập cứng chi trên khi kích thích đau	3
Duỗi cứng tứ chi khi kích thích đau	2
Không đáp ứng với vận động	1
Đáp ứng lời nói	
Trả lời đúng, nhanh, chính xác	5
Trả lời đúng nhưng chậm	4
Trả lời không phù hợp với câu hỏi	3
Trả lời không thể hiểu được, ú ớ	2
Không trả lời	1
Điểm GCS bằng tổng điểm: Đáp ứng mở mắt, đáp ứng vận động và đáp ứng lời nói, thấp nhất là 3 điểm, cao nhất là 15 điểm.	

Bảng 2.2. Thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân APACHE II:

Điểm	0	1	2	3	4
Thân nhiệt	36-38,4	34-35,9 38,5-38,9	32-33,9	30-31,9 39-40,9	<30 >40,9
HATB	70-109		50-69 110-129	130-159	<50 >159
TS tim	70-109		55-69 110-139	40-54 140-179	<40 >179
TS thở	12-24	10-11 25-34	6-9	35-49	<6 >49
A-a PO ₂ hoặc pO ₂	<200 >70	61-70	200-349	350-499 55-60	>499 <55
pH máu động mạch	7,33-7,49	7,5-7,59	7,25-7,32	7,15-7,24 7,6-7,69	<7,15 >7,69
Na ⁺	130-149	150-154	120-129 155-159	111-119 160-179	<111 >179
K ⁺	3,5-5,4	3,0-3,4 5,5-5,9	2,5-2,9	6,0-6,9	<2,5 >6,9
Creatinin	52,8-123		<52,8 124-167	168-299	>299
Hct	30-45,9	46-49,9	20-29,9 50-59,9		<20 >59,9
BC	3,0-14,9	15-19,9	1,0-1,29 20-39,9		<1,0 >39,9
GSC	điểm = 15 - GSC				
Tuổi	<44: 0	45-54: 2	55-64: 3	65-74: 5	>75: 6
Bệnh lý cấp tính, mạn tính	<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh lý mạn tính nặng: cộng thêm 2 điểm - Bệnh lý cấp cứu hay mổ cấp cứu: cộng thêm 5 điểm 				
<p>Các bệnh mạn tính nặng: Xơ gan (chẩn đoán xác định bằng sinh thiết), xuất huyết do tăng ALT/AST của; Suy tim giai đoạn IV (phân độ của NYHA), Suy hô hấp nặng; Đang phải thận nhân tạo chu kỳ.</p>					

Bảng 2.3. Mức độ thương tổn thần kinh đánh giá theo WFNS

Độ	Điểm GCS	Dấu hiệu thần kinh khu trú chính
1	15	-
2	13 - 14	-
3	13 - 14	+
4	7 - 12	+ / -
5	3 - 6	+ / -

Bảng 2.4. Thang điểm Fisher

Độ Fisher	Tiêu chuẩn
1	Không có máu trong khoang dưới nhện.
2	Độ dày của máu trong khoang dưới nhện dưới 1 mm.
3	Độ dày của máu trong khoang dưới nhện trên 1 mm.
4	Chảy máu trong khoang dưới nhện với độ dày bất kỳ kèm theo chảy máu vào não thất hoặc nhu mô não.

Bảng 2.5. Bảng điểm GOS

Độ	Mức độ	Tiêu chuẩn
5	Khỏi hoàn toàn	Người bệnh độc lập trong hoạt động sống hàng ngày, không có hoặc có thiếu sót nhẹ về thần kinh.
4	Di chứng vừa	Người bệnh có thiếu sót hoặc giảm chức năng trí tuệ nhưng vẫn độc lập trong hoạt động sống hàng ngày.
3	Di chứng nặng	Người bệnh vẫn tỉnh táo nhưng phụ thuộc hoàn toàn vào người khác trong các hoạt động sống hàng ngày.
2	Tình trạng thực vật kéo dài	Sống với đời sống thực vật.
1	Tử vong	

2.4.5. Phương pháp thu thập số liệu

- Các dữ liệu về đặc điểm bệnh nhân, tiền sử, triệu chứng khởi phát được thu thập qua hỏi bệnh, phỏng vấn người nhà bệnh nhân và nghiên cứu các hồ sơ, tài liệu của bệnh nhân.

- Tình trạng lâm sàng lúc nhập viện, diễn biến quá trình điều trị được đánh giá bằng thăm khám lâm sàng một cách hệ thống, phân tích các kết quả xét nghiệm. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não thường quy, MSCT mạch não, chụp mạch não số hóa xóa nền, chụp cộng hưởng từ tưới máu não được đọc bởi các bác sĩ chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai.

2.4.6. Phương pháp xử lý số liệu

- Các số liệu nghiên cứu được lập bảng tính, làm sạch và xử lý theo phương pháp thống kê bằng phần mềm Stata 12.0 for Windows và R 3.5.0 for Windows

- Tính trung bình, độ lệch chuẩn, tỷ lệ phần trăm (%), so sánh hai tỷ lệ bằng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định Fisher's, so sánh hai trung bình bằng kiểm định *t-test*, so sánh hai trung vị bằng test Mann-Whitney. Các phép so sánh được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Xác định tỷ suất chênh (OR - Odd ratio) của các yếu tố theo công thức

	Có DCI	Không có DCI	Tổng số
Có yếu tố nguy cơ	a	b	a+b
Không có yếu tố nguy cơ	c	d	c+d
Tổng số	a+c	b+d	a+b+c+d

$$OR = (a/b) : (c/d) = ad/bc$$

- Độ nhạy: tỷ lệ % có yếu tố nguy cơ trong tổng số người xuất hiện biến chứng DCI. Độ nhạy = $\frac{a}{(a+c)}$

- Độ đặc hiệu: tỷ lệ % không có yếu tố nguy cơ trong tổng số người không xuất hiện biến chứng DCI.

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{d}{(b+d)}$$

- Phân tích giá trị dự báo khả năng xuất hiện biến chứng DCI vào các yếu tố nguy cơ bằng phân tích hồi quy Logistic.

Xây dựng mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI dựa vào các yếu tố nguy cơ. Phân tích giá trị dự báo của các mô hình đã được xây dựng bằng thiết lập đường cong ROC, tính diện tích dưới đường cong và điểm cắt.

2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.

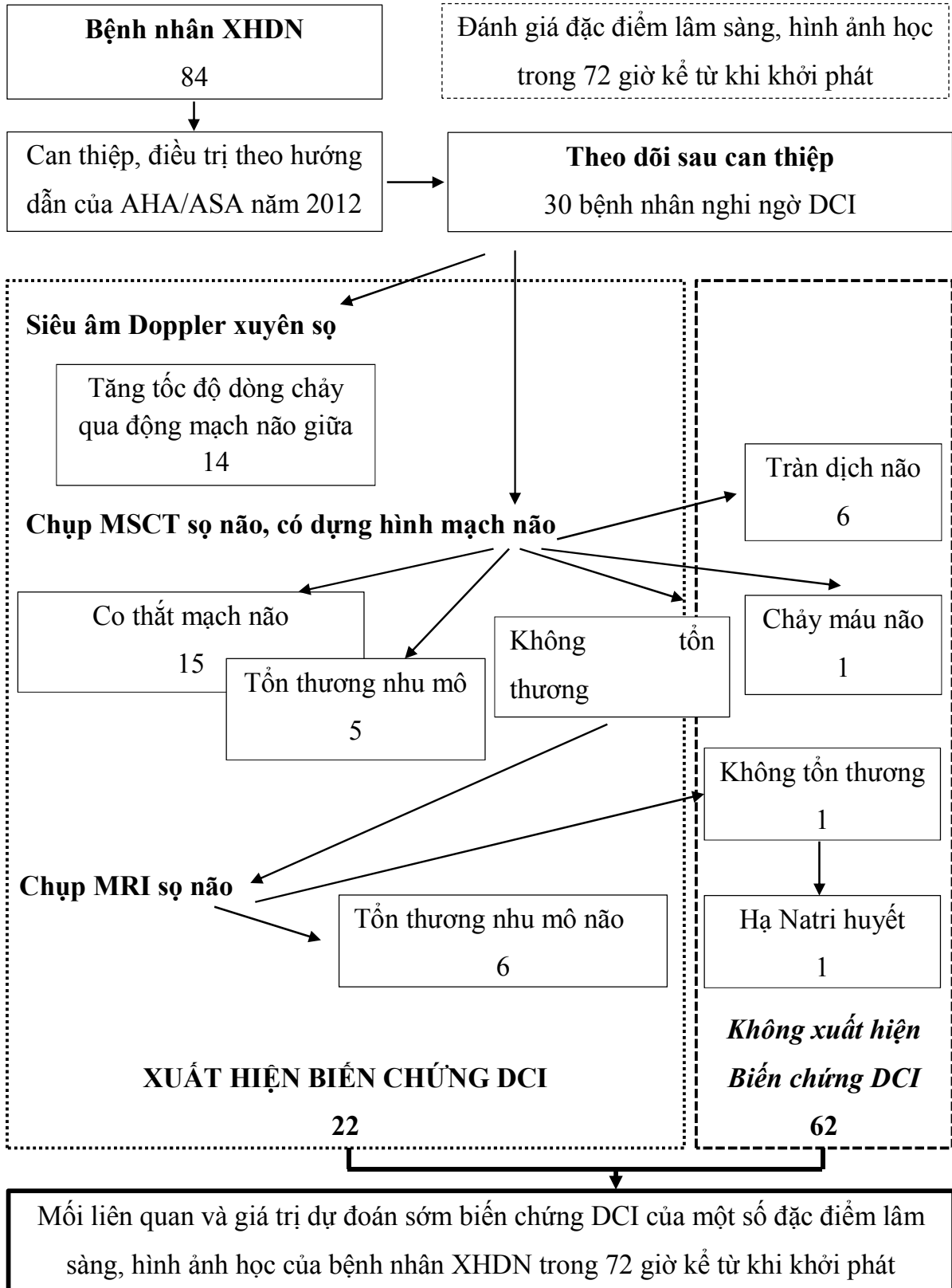
Nghiên cứu được tiến hành trên cơ sở hoàn toàn tự nguyện, sau khi được nghe giải thích kỹ lưỡng về những lợi ích và nguy cơ của nghiên cứu, chỉ những bệnh nhân có sự đồng ý bằng văn bản của bệnh nhân hoặc gia đình người bệnh mới được đưa vào nghiên cứu, bệnh nhân có thể xin ra khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào. Trong trường hợp bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc xin ra khỏi nghiên cứu, bệnh nhân vẫn được điều trị, chăm sóc theo quy trình thống nhất mà không phải chịu bất cứ sự phân biệt đối xử nào.

Các thông tin cá nhân của bệnh nhân nghiên cứu được mã hóa và được lưu trữ riêng, chỉ những người tham gia nghiên cứu mới được tiếp cận các thông tin này. Khi công bố kết quả nghiên cứu, các thông tin cá nhân của bệnh nhân nghiên cứu được đảm bảo giữ bí mật.

Nghiên cứu khi hoàn thành sẽ xác định được giá trị của một số yếu tố lâm sàng, hình ảnh trong dự đoán sớm biến chứng DCI sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch giúp các bác sĩ điều trị có thể nhận biết sớm những bệnh nhân có nguy cơ DCI cao để đề ra chiến lược điều trị hợp lý nhằm giảm thiểu hậu quả của biến chứng này.

2.6. Sơ đồ nghiên cứu

(Trang tiếp theo)



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

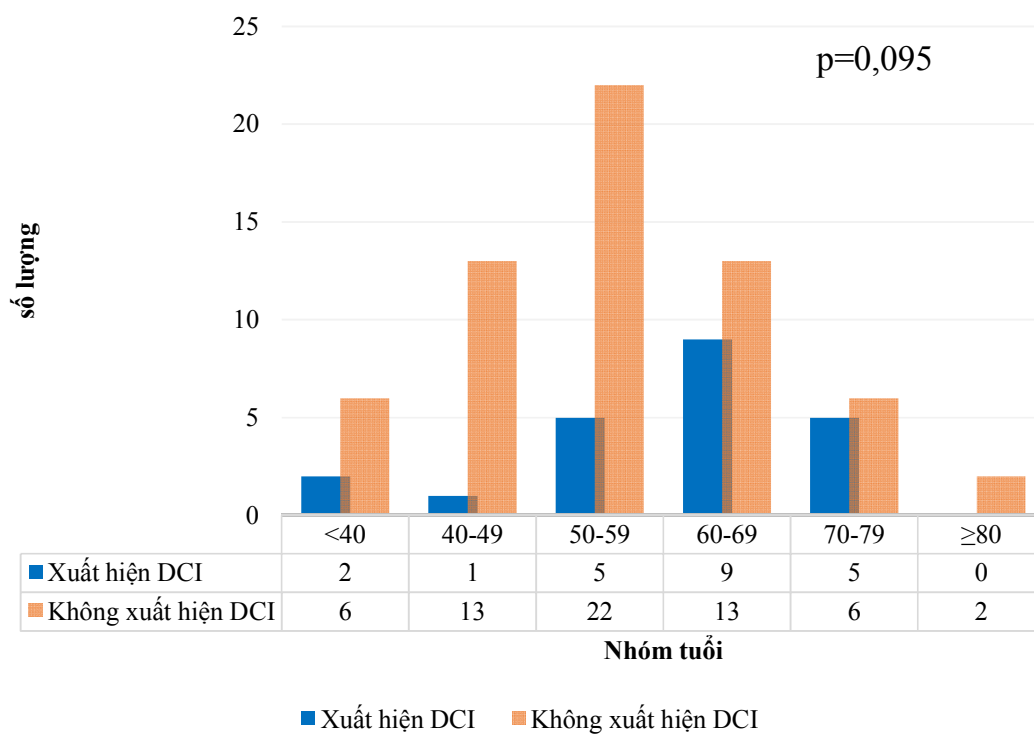
Từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 04 năm 2018, chúng tôi thu thập được 84 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch đáp ứng đủ các tiêu chí lựa chọn và loại trừ vào nghiên cứu, quá trình theo dõi chúng tôi phát hiện 22 bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, kết quả cụ thể như sau:

3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu.

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi.

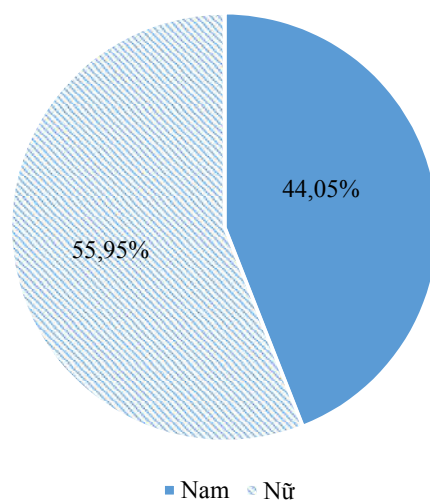
Đặc điểm tuổi	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Chung	p (Mann-Whitney)
	n ₁ =22	n ₂ =62	N=84	
Tuổi trung bình (X±SD)	59,1 ± 11,8	55,9 ± 12,1	56,7 ± 12,1	0,0617
Tuổi cao nhất	78	89	89	n/s
Tuổi thấp nhất	36	29	29	n/s

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 56,7 ± 12,1, thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 89 tuổi. Nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có tuổi trung bình cao hơn, tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là từ 50 đến 60 tuổi.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Bệnh nhân nam giới chiếm 44,05%, nữ giới chiếm 55,95%.

Bảng 3.2. Đặc điểm tiền sử bệnh.

Tiền sử bệnh	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (χ^2)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Tăng huyết áp	13	59,09	27	43,55	40	47,62	0,210
Độ 1	9	40,91	16	25,81	25	29,76	0,212
Độ 2	5	22,73	10	16,13	15	17,86	
Đái tháo đường	2	10	5	8,62	7	8,97	0,852
Hút thuốc lá	4	18,18	11	17,74	15	17,86	0,963

Nhận xét: Bệnh nhân bị biến chứng DCI tỷ lệ có tiền sử tăng huyết áp cao hơn, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ có tiền sử đái tháo đường và hút thuốc lá không có sự khác biệt.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh trong 72 giờ đầu.

Bảng 3.3. Các triệu chứng khởi phát.

Triệu chứng	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (χ^2)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Đau đầu dữ dội	19	86,36	51	82,26	70	83,33	0,657
Nôn	6	27,27	19	30,65	25	29,76	0,766
Ngất	6	27,27	4	6,45	10	11,9	0,01

Nhận xét: Triệu chứng khởi phát hay gặp là đau đầu chiếm 83,33%. Triệu chứng ngất gặp ở 27,27% bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, nhiều hơn nhóm không xuất hiện DCI, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.4. Mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm Glasgow lúc nhập viện

Điểm hôn mê theo Glasgow	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
3-6 điểm	3	13,64	6	9,68	9	10,71	(Fisher) 0,023
7-9 điểm	8	36,36	6	9,68	14	16,67	
10-12 điểm	2	9,09	12	19,35	14	16,67	
13-14 điểm	3	13,64	5	8,06	8	9,52	
15 điểm	6	27,27	33	53,23	39	46,43	
Trung vị (nhỏ nhất-lớn nhất)	9 (5-15)		15 (5-15)		14 (5-15)		Mann-Whitney 0,0274

Nhận xét: Bệnh nhân nhập viện có 46,43% không bị rối loạn ý thức. Nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có điểm Glasgow thấp hơn, tỷ lệ điểm Glasgow dưới 9 điểm cao hơn có ý nghĩa khi so với nhóm xuất hiện biến chứng với $p < 0,05$

Bảng 3.5. Một số dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện

Dấu hiệu sinh tồn	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	p Mann-Whitney
	n ₁ =22	n ₂ =62	N=84	
Nhịp tim	86,8 ± 14,99	87,2 ± 16,56	87,1 ± 16,08	0,9837
Nhịp thở	19,6 ± 0,96	20 ± 1,73	19,9 ± 1,57	0,6028
Thân nhiệt	37,1 ± 0,63	36,9 ± 0,48	36,9 ± 0,52	0,7072
Huyết áp trung bình	106,7 ± 17,53	103,8 ± 17,55	104,5 ± 17,48	0,2513

Nhận xét: Các dấu hiệu sinh tồn như nhịp tim, nhịp thở, thân nhiệt, huyết áp trung bình lúc nhập viện của 2 nhóm bệnh nhân không có sự khác biệt.

Bảng 3.6. Huyết áp tâm thu lúc nhập viện.

Huyết áp tâm thu	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (Fisher)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
<90 mmHg	1	4,55	0		1	1,19	0,25
90-129mmHg	3	13,64	17	27,42	20	23,81	
130-139 mmHg	7	31,82	10	16,13	17	20,24	
140-159 mmHg	4	18,18	18	29,03	22	26,19	
160-179 mmHg	5	22,73	9	14,52	14	16,67	
180-209 mmHg	2	9,09	6	9,68	8	9,52	
≥ 210 mmHg	0		2	3,23	2	2,38	

Nhận xét: Chỉ số huyết áp tâm thu của hai nhóm bệnh nhân lúc nhập viện, không có sự khác biệt.

Bảng 3.7. Các triệu chứng thần kinh

Triệu chứng	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (χ^2)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Cứng gáy	9	40,91	24	38,71	33	39,29	0,856
Liệt nửa người	9	40,91	10	16,13	19	22,62	0,017
Liệt mặt	5	22,73	11	17,74	16	19,05	0,609
Rối loạn cơ tròn	9	40,91	30	48,39	39	46,43	0,546
Co giật	2	9,09	1	1,61	3	3,57	0,166 (Fisher)

Nhận xét: Các triệu chứng thường gặp lúc nhập viện là rối loạn cơ tròn 46,43%, cứng gáy 39,29%. Triệu chứng liệt nửa người gặp ở 40,91% bệnh

nhân xuất hiện biến chứng DCI, nhiều hơn nhóm không xuất hiện biến chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.8. Mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm APACHE II

Điểm APACHE II	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
0-9 điểm	10	45,45	44	70,97	54	64,29	(χ^2) 0,032
10-18 điểm	12	54,55	18	29,03	30	35,71	
Trung vị (nhỏ nhất-lớn nhất)	11 (2-17)		5 (0-18)		7(0-18)		Mann-Whitney 0,0271

Nhận xét: Mức độ nặng trên lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu đánh giá theo thang điểm APACHE II ở mức độ 0-9 điểm chiếm 64,29%. Nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI khi nhập viện có điểm APACHE II cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.9. Mức độ thương tổn thần kinh theo phân loại của WFNS

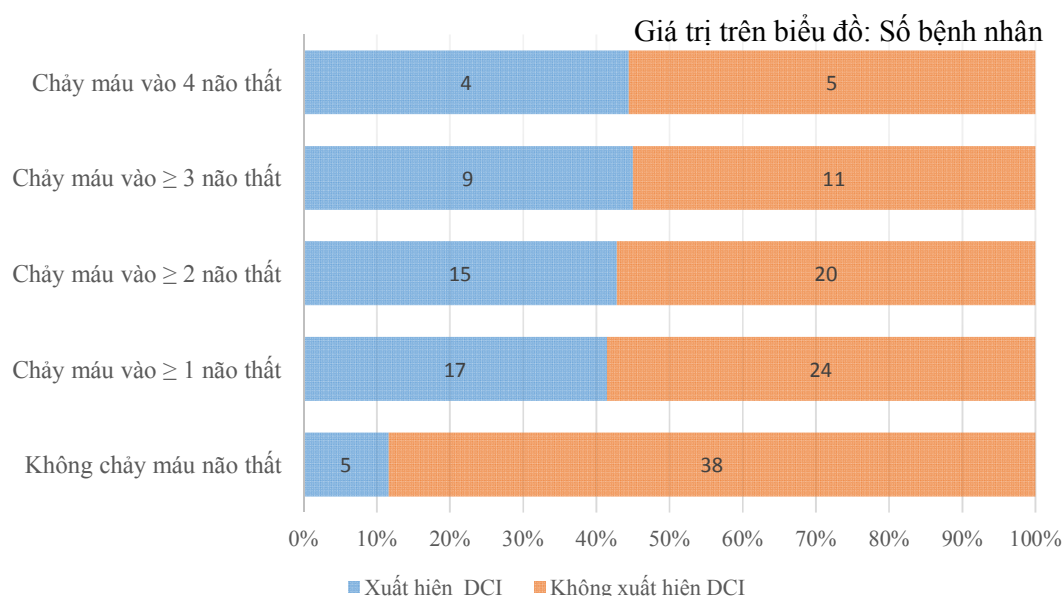
Phân loại WFNS	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Độ 1	3	13,64	33	53,23	36	42,86	Fisher 0,002
Độ 2	1	4,55	4	6,45	5	5,95	
Độ 3	5	22,73	2	3,23	7	8,33	
Độ 4	10	45,45	17	27,42	27	32,14	
Độ 5	3	13,64	6	9,68	9	10,71	
Trung vị (nhỏ nhất-lớn nhất)	4(1-5)		1(1-5)		3(1-5)		Mann-Whitney 0,0082

Nhận xét: Mức độ nặng của thương tổn thần kinh đánh giá theo thang điểm WFNS của bệnh nhân nghiên cứu mức độ 1 chiếm 42,86%, độ 4 chiếm 32,14%. Bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI khi nhập viện có điểm WFNS cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.10. Đặc điểm hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não lúc nhập viện.

Chụp cắt lớp vi tính	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (χ^2)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Máu trong khoang dưới nhện dày >1mm	22	100	53	85,48	75	89,29	0,059
Chảy máu vào nhu mô	4	18,18	5	8,06	9	10,71	0,187
Chảy máu vào não thất	17	77,27	24	38,71	41	48,81	0,002
Giãn não thất	8	36,36	14	22,58	22	26,19	0,207

Nhận xét: Tỷ lệ 89,29% bệnh nhân có máu trong khoang dưới nhện dày >1cm, 48,81% chảy máu vào não thất, 10,71% chảy máu vào nhu mô não. Bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có tỷ lệ chảy máu vào não thất cao hơn (77,27%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$.



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm hình ảnh chảy máu não thất

Nhận xét: Bệnh nhân càng chảy máu vào nhiều não thất, tỷ lệ xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ càng cao.

Bảng 3.11. Phân loại mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher.

Độ Fisher	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (χ^2)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Độ 1	0		0		0		0,005
Độ 2	0		11	17,74	11	13,1	
Độ 3	5	22,73	27	43,55	32	38,1	
Độ 4	17	77,27	24	38,71	41	48,81	
Trung vị (nhỏ nhất-lớn nhất)	4 (3-4)		3 (2-4)		3 (2-4)		0,0011

Nhận xét: Phân loại mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher độ 4 chiếm 48,81%. Bệnh nhân bị biến chứng DCI có mức độ xuất huyết dưới nhện nặng nề hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.12. Đặc điểm hình ảnh chụp mạch não

Chụp mạch não	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (Fisher)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Có 1 túi phình	21	95,45	55	88,71	76	90,48	0,784
Có 2 túi phình	1	4,55	5	8,06	6	7,14	
Có 3 túi phình	0		1	1,61	1	1,19	
Có 5 túi phình	0		1	1,61	1	1,19	

Nhận xét: Các bệnh nhân xuất huyết dưới nhện 90,48% có 1 túi phình.

Bảng 3.13. Vị trí túi phình

Vị trí túi phình	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (χ^2)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Vòng tuần hoàn não trước	14	63,64	48	77,42	62	73,81	0,207
<i>ĐM não trước</i>	0		4	6,45	4	4,76	
<i>ĐM thông trước</i>	5	22,73	16	25,81	21	25	
<i>ĐM não giữa</i>	5	22,73	12	19,35	17	20,24	
<i>ĐM cảnh trong</i>	4	18,18	16	25,81	20	23,81	
Vòng tuần hoàn não sau	8	36,36	14	22,58	22	26,19	
<i>ĐM thông sau</i>	5	22,73	6	9,68	11	13,10	
<i>ĐM thân nền</i>	3	13,64	6	9,68	9	10,71	
<i>ĐM tiểu não sau</i>	0		2	3,23	2	2,38	

Nhận xét: Vị trí túi phình mạch não gặp ở vòng tuần hoàn não trước chiếm tỷ lệ 73,81%.

Bảng 3.14. Kích thước túi phình

Kích thước túi phình	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (Fisher)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Kích thước túi phình <5mm	5	22,73	31	50	36	42,86	0,026
Kích thước túi phình ≥ 5mm	17	77,27	31	50	48	57,14	

Nhận xét: 42,86% bệnh nhân có phình mạch kích thước nhỏ hơn 5mm. Nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, tỷ lệ túi phình kích thước ≥5mm cao hơn nhóm không xuất hiện biến chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.15. Kết quả điều trị can thiệp nội mạch

Kết quả điều trị can thiệp nội mạch	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (χ^2)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Tắc hoàn toàn túi phình	19	86,36	48	77,42	67	79,76	0,378
Còn ít dòng chảy cổ túi phình	3	13,64	9	14,52	12	14,29	
Còn dòng chảy túi			5	8,06	5	5,95	

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân nghiên cứu được điều trị can thiệp nội mạch, 79,76% bệnh nhân tắc hoàn toàn túi phình, 14,29% tắc gần như hoàn toàn, còn ít dòng chảy cổ túi phình, chỉ có 5,95% bệnh nhân còn dòng chảy túi. Kết quả can thiệp mạch não dường như không liên quan đến tỷ lệ xuất hiện biến chứng DCI.

Bảng 3.16. Các biến chứng phát hiện trong quá trình theo dõi, điều trị

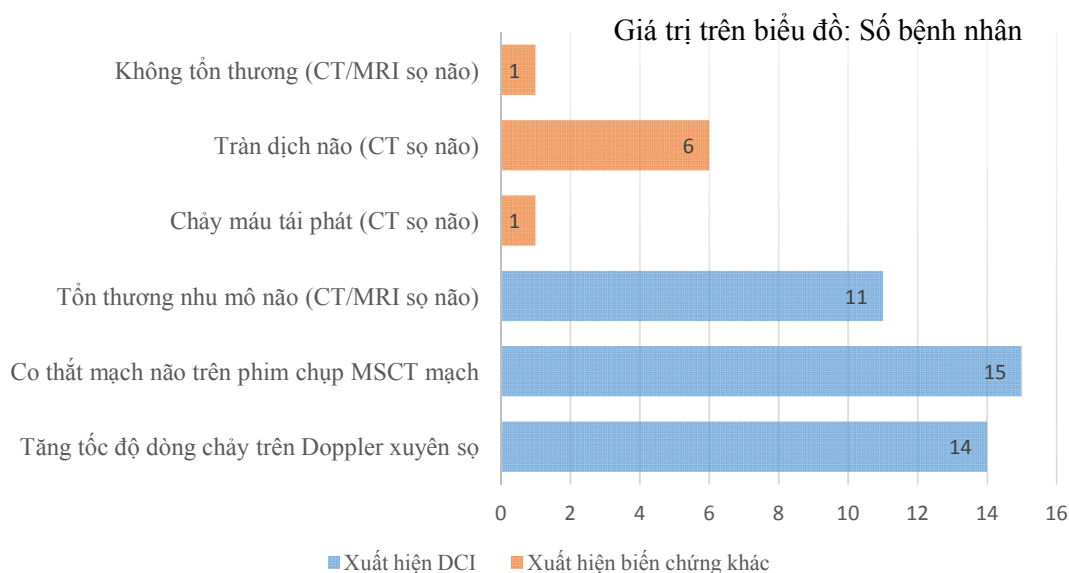
Biến chứng	Ngày xuất hiện						Tổng cộng
	1-3	3-6	7-9	10-12	12-15	>15	
DCI		12	7	2	1		22
Chảy máu tái phát		1					1
Ứ dịch não tủy		6					6
Hạ Na ⁺		1					1
Nhiễm trùng							

Nhận xét: Biến chứng DCI xuất hiện nhiều nhất vào ngày thứ 3 đến thứ 6 của bệnh.

Bảng 3.17. Biểu hiện lâm sàng bệnh nhân khi xuất hiện biến chứng

Triệu chứng lâm sàng	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (χ^2)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
Giảm 2 điểm hôn mê Glasgow	21	95,45	8	12,90	29	34,52	<0,001
Xuất hiện mới/ tăng nặng dấu hiệu TKKT	8	36,36	0		8	9,52	<0,001
Mất phản xạ đồng tử	2	9,09	5	8,06	7	8,33	0,881

Nhận xét: Dấu hiệu lâm sàng khi bệnh nhân xuất hiện biến chứng gặp nhiều nhất là tình trạng rối loạn ý thức nặng lên.



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm hình ảnh các bệnh nhân xuất hiện biến chứng.

Bảng 3.18. Kết cục điều trị đánh giá ở thời điểm ra viện.

Điểm Glasgow outcome	Xuất hiện DCI		Không xuất hiện DCI		Tổng cộng		p (Fisher)
	n ₁ =22	%	n ₂ =62	%	N=84	%	
5 điểm	3	13,64	29	46,77	32	38,1	<0,001
4 điểm	4	18,18	21	33,87	25	29,76	
3 điểm	8	36,36	4	6,45	12	14,29	
2 điểm	7	31,82	5	8,06	12	14,29	
1 điểm	0		3	4,84	3	3,57	

Nhận xét: Những bệnh nhân xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ có kết cục ở thời điểm ra viện tồi hơn những bệnh nhân không xuất hiện biến chứng DCI. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. Phân tích giá trị dự báo biến chứng DCI của một số đặc điểm lâm sàng hình ảnh trong 72 giờ đầu.

3.3.1. Giá trị dự báo biến chứng DCI của một số yếu tố nguy cơ khi phân tích độc lập.

Bảng 3.19. Giá trị dự báo của yếu tố tuổi

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Tuổi ≥ 60	13	20	33	2,23 (1,07 – 4,63)
Tuổi <60	9	42	51	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Khi bệnh nhân có tuổi ≥ 60 , nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 2,23 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,07-4,63). Độ nhạy 59,09%, độ đặc hiệu 67,74%.

Bảng 3.20. Giá trị dự báo của yếu tố ngất khi khởi phát.

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Ngất lúc khởi phát	6	4	10	2,77 (1,4 – 5,5)
Không có triệu chứng ngất	16	58	74	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Khi bệnh nhân có triệu chứng ngất lúc khởi phát, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 2,77 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,4-5,5). Độ nhạy 27,27%, độ đặc hiệu 93,55%.

Bảng 3.21. Giá trị dự báo của yếu tố điểm hôn mê GCS lúc nhập viện.

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Hôn mê GCS \leq 9 điểm	11	12	23	2,65 (1,3 – 5,3)
GCS > 9 điểm	11	50	61	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Nếu lúc nhập viện bệnh nhân hôn mê GCS \leq 9 điểm, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 2,65 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,3-5,3). Độ nhạy 50%, độ đặc hiệu 80,65%.

Bảng 3.22. Giá trị dự báo của yếu tố liệt nửa người.

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Liệt nửa người	9	10	19	2,3 (1,2 – 4,7)
Không liệt	13	52	65	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Nếu lúc nhập viện bệnh nhân có triệu chứng liệt nửa người, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 2,3 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,2-4,7). Độ nhạy 40,91%, độ đặc hiệu 83,87%.

Bảng 3.23. Giá trị dự báo của yếu tố phân loại theo WFNS \geq 3.

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Phân loại theo WFNS \geq 3	18	25	43	4,29 (1,58 – 11,61)
WFNS <3	4	37	41	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Lúc nhập viện bệnh nhân có mức độ nặng trên lâm sàng đánh giá theo phân loại WFNS \geq 3 điểm, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 4,29 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,58-11,61). Độ nhạy 81,82%, độ đặc hiệu 59,68%.

Bảng 3.24. Giá trị dự báo của yếu tố điểm APACHE II >9.

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Điểm APACHE II >9	12	18	30	2,16 (1,06 – 4,4)
Điểm APACHE II \leq 9	10	44	54	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Trong 72 giờ đầu bệnh nhân có mức độ nặng trên lâm sàng đánh giá theo thang điểm APACHE II >9 điểm, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 2,16 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,06-4,4). Độ nhạy 54,4%, độ đặc hiệu 70,97%.

Bảng 3.25. Giá trị dự báo của yếu tố chảy máu vào não thất

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Chảy máu vào não thất	17	24	41	3,56 (1,44 – 8,77)
Không chảy máu não thất	5	38	43	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Trong 72 giờ đầu trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não bệnh nhân có chảy máu vào não thất, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 3,56 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,44-8,77). Độ nhạy 77,27%, độ đặc hiệu 61,29%.

Bảng 3.26. Giá trị dự báo của yếu tố điểm Fisher ≥ 3

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Độ Fisher ≥ 3	22	51	73	n/s
Độ Fisher < 3	0	11	11	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI đều có mức độ xuất huyết dưới nhện của bệnh nhân trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não trong 72 giờ đầu phân loại theo thang điểm Fisher ≥ 3 .

Bảng 3.27. Giá trị dự báo của yếu tố điểm kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$

Yếu tố nguy cơ	Xuất hiện DCI	Không xuất hiện DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Kích thước túi phình bị vỡ $\geq 5\text{mm}$	17	31	48	2,55 (1,03 – 6,27)
Kích thước túi phình bị vỡ $< 5\text{mm}$	5	31	36	
Tổng cộng	22	62	84	

Nhận xét: Bệnh nhân có kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 2,55 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,03- 6,27). Độ nhạy 77,27%, độ đặc hiệu 50%.

3.3.2. Giá trị dự báo biến chứng DCI của một số yếu tố nguy cơ trong mô hình hồi quy Logistic

Bảng 3.28. Phân tích hồi quy Logistic với biến phụ thuộc là xuất hiện biến chứng DCI

Biến độc lập	OR	Khoảng tin cậy 95%
Tuổi ≥ 60 năm	2,41	0,689-8,430
Ngất khi khởi phát	3,53	0,620-20,101
Điểm GCS lúc nhập viện ≤ 9	4,45	0,357-55,389
Liệt nửa người	0,92	0,360-2,340
Phân loại theo WFNS ≥ 3 điểm	3,93	0,506-30,559
Điểm APACHE II > 9	0,17	0,011-2,516
Chảy máu não thất	3,45	0,584-20,357
Kích thước túi phình ≥ 5 mm	4,53	1,184-17,323

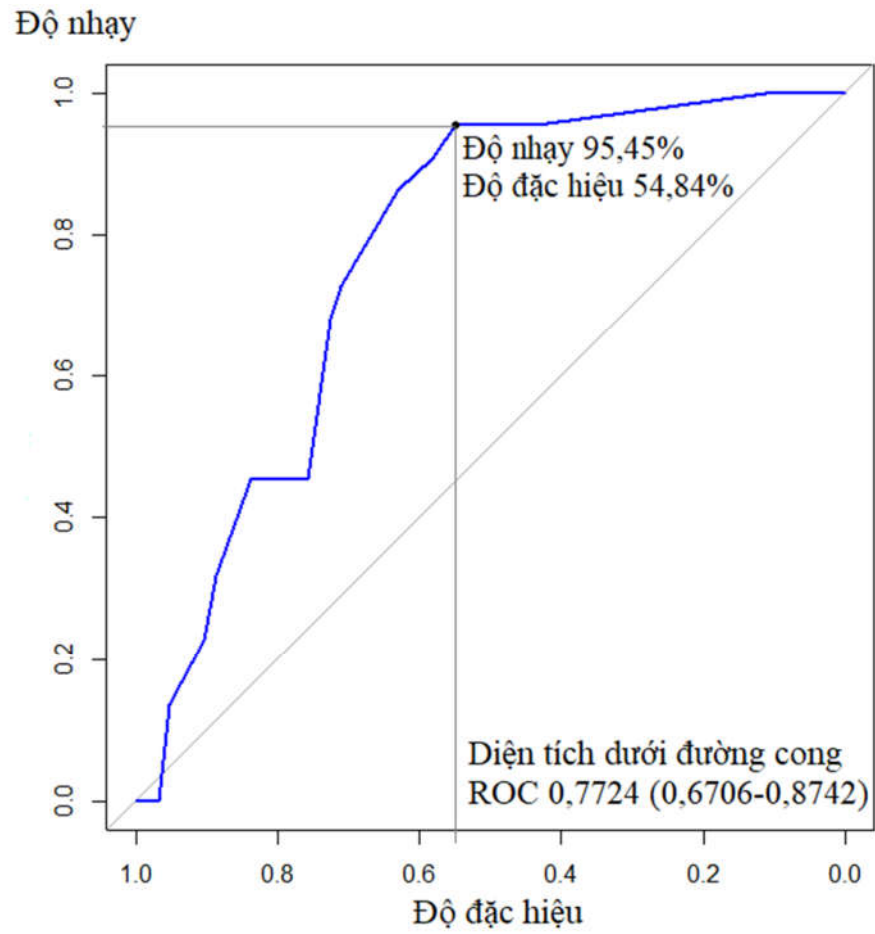
Nhận xét: Nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 4,53 lần nếu túi phình bị vỡ có đường kính lớn hơn 5mm.

3.3.3. Xác định giá trị của mô hình dự đoán sớm xây dựng dựa trên các yếu tố nguy cơ.

Chúng tôi xây dựng mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI dựa trên các yếu tố nguy cơ thì thu được 2 mô hình tối ưu nhất như sau:

Bảng 3.29. Mô hình 1

Biến tiên lượng	Giá trị	Điểm số
Tuổi	≥ 60 năm	1
	< 60 năm	0
Ngất khi khởi phát	có	1
	không	0
Điểm GCS lúc nhập viện	≤ 9	1
	> 9	0
Liệt nửa người	Có	1
	không	0
Phân loại theo WFNS	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
Điểm APACHE II	> 9	1
	≤ 9	0
Chảy máu não thất	không	0
	1 não thất	1
	2 não thất	2
	3 não thất	3
	4 não thất	4
Kích thước túi phình	≥ 5 mm	1
	< 5 mm	0
Tổng điểm		0 - 15



Biểu đồ 3.5. Mô tả đường cong ROC của mô hình 1

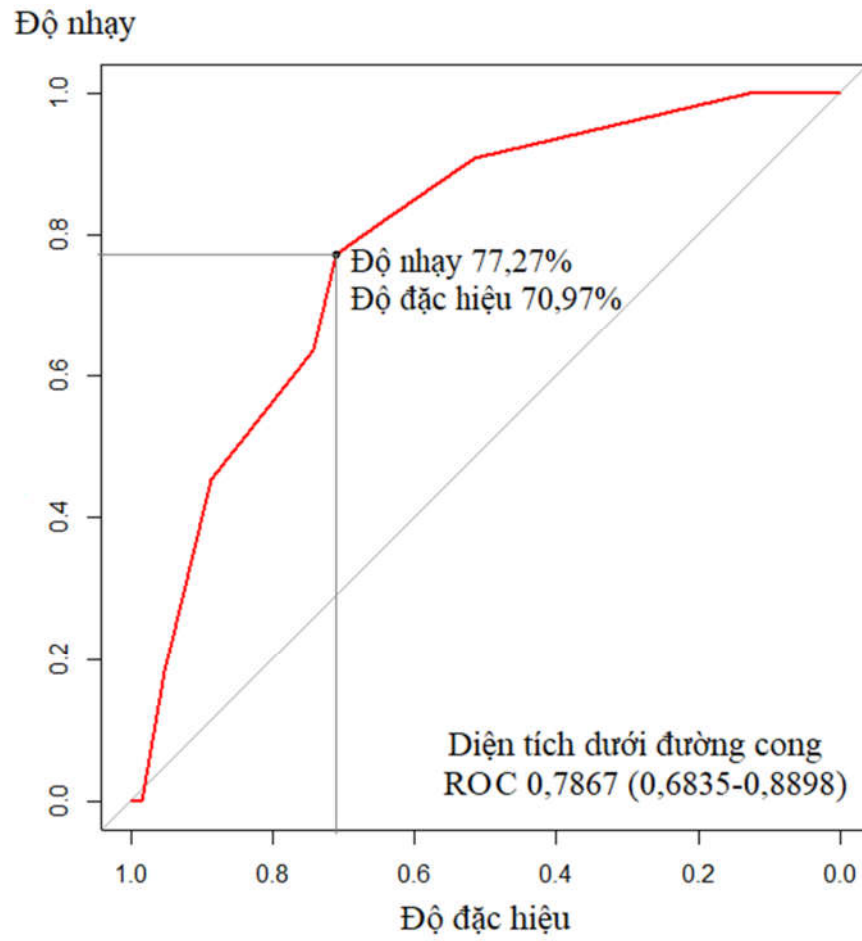
Bảng 3.30. Các điểm cắt của mô hình 1

Điểm	Độ nhạy (Khoảng tin cậy 95%)	Độ đặc hiệu (Khoảng tin cậy 95%)
0	100%	0%
1	100%	0%
2	100%	11,29% (4,83-19,35)
3	95,45% (86,36-100)	43,55% (30,65-56,45)
4	95,45% (86,36-100)	54,84% (43,55-67,74)
5	90,91% (77,27-100)	58,06% (45,16-70,97)
6	86,36% (72,73-100)	62,90% (50-62,9)
7	72,73% (54,55-90,91)	70,97% (59,68-82,26)
8	68,18% (50-86,36)	72,58% (61,29-83,87)
9	45,45% (27,27-63,64)	75,81% (64,52-85,48)
10	45,45% (27,27-63,64)	83,87% (74,19-91,94)
11	31,82% (13,64-50)	88,71% (80,65-95,16)
12	22,73% (9,09-40,91)	90,32% (82,26-96,77)
13	13,64% (0-27,27)	95,16% (88,71-100)
14	0%	96,77% (91,94-100)
15	0%	100%

Dựa theo công thức Youden: chúng tôi lựa chọn được cut-off là 4 điểm với độ nhạy là 95,45% và độ đặc hiệu là 54,84%. Diện tích dưới đường cong là 0,7724 (khoảng tin cậy 95% từ 0,6706 đến 0,8742).

Bảng 3.31. Mô hình 2

Biến tiên lượng	Giá trị	Điểm số
Tuổi	≥ 60 năm	1
	< 60 năm	0
Ngất khi khởi phát	Có	1
	Không	0
Điểm GCS lúc nhập viện	≤ 9	1
	> 9	0
Liệt nửa người	Có	1
	Không	0
Phân loại theo WFNS	≥ 3	1
	< 3	0
Điểm APACHE II	> 9	1
	≤ 9	0
Chảy máu não thất	có	1
	Không	0
Kích thước túi phình	$\geq 5\text{mm}$	1
	$< 5\text{mm}$	0
Tổng điểm		0 - 8

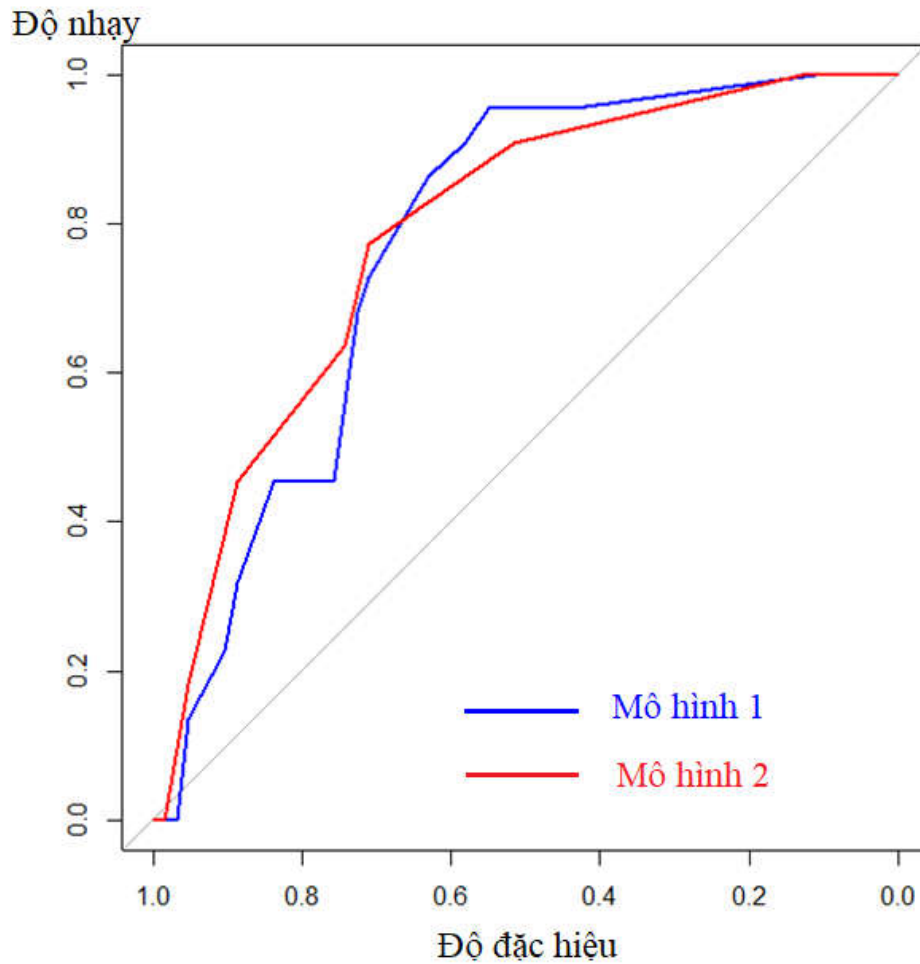


Biểu đồ 3.6. Mô tả đường cong ROC của mô hình 2

Bảng 3.32. Các điểm cắt mô hình 2

Điểm	Độ nhạy (Khoảng tin cậy 95%)	Độ đặc hiệu (Khoảng tin cậy 95%)
0	100%	0%
1	100%	12,90% (4,83-20,97)
2	90,91% (77,27-100)	51,61% (38,71-62,90)
3	81,82% (63,64-95,45)	64,52% (51,61-75,81)
4	77,27% (59,09-90,91)	70,97% (58,06-82,26)
5	63,64% (40,91-81,82)	74,19% (61,29-85,48)
6	45,45% (22,73-68,18)	88,71% (80,65-96,77)
7	18,18% (4,5-36,36)	95,16% (88,71-100)
8	0%	98,39% (95,16-100)

Dựa trên công thức Youden, chúng tôi lựa chọn giá trị cut-off là 4 điểm với độ nhạy 77,27% và độ đặc hiệu 70,97%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,7867 (khoảng tin cậy 95% từ 0,6836 đến 0,8898).



Biểu đồ 3.7. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của hai mô hình

Nhận xét: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của hai mô hình chúng tôi thấy diện tích dưới đường cong ROC của mô hình 2 lớn hơn mô hình 1. Như vậy, mô hình 2 dự báo khả năng xuất hiện biến chứng DCI tốt hơn.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Tuổi bệnh nhân nghiên cứu

Tổng số 84 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện trong nghiên cứu có tuổi trung bình là $56,7 \pm 12,1$ tuổi thấp nhất 29, tuổi cao nhất 89 (bảng 3.1), nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 50 đến 60 tuổi (biểu đồ 3.1). Lantigua H và cộng sự (2015) nghiên cứu 1200 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện điều trị tại đơn vị Hồi sức Thần kinh, Trung tâm Y tế Đại học Columbia, Hoa Kỳ trong hơn 10 năm thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân là 55 ± 15 tuổi [105]. de Rooij NK và cộng sự (2013) nghiên cứu xây dựng mô hình dự báo biến chứng DCI ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện có 371 bệnh nhân, giai đoạn từ tháng Giêng, năm 1999 đến tháng Sáu, năm 2007, tuổi trung bình là 55 thấp nhất 18, cao nhất 85 tuổi và 255 bệnh nhân, giai đoạn từ tháng Sáu, năm 2007 đến tháng Mười Hai, năm 2009, tuổi trung bình là 56 thấp nhất 15, cao nhất 87 tuổi [94]. Võ Hồng Khôi (2012), nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh Doppler xuyên sọ và cắt lớp vi tính 64 dãy ở 316 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện, tại Khoa Thần Kinh, Bệnh viện Bạch Mai, giai đoạn 2007-2012, gặp tuổi trung bình là $52,97 \pm 12,27$, thấp nhất là 18, cao nhất là 92 tuổi [102]. Trương Văn Hùng (2007), nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng của 89 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện tại Khoa Cấp Cứu, Bệnh viện Bạch Mai, giai đoạn 2002-2007, thấy tuổi trung bình là $53,3 \pm 14,6$ [106].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tuổi bệnh nhân tương đương với các tác giả Lantigua H và de Rooij NK nhưng cao hơn các tác giả Võ Hồng Khôi và Trương Văn Hùng. Lý giải cho điều này, chúng tôi nhận định rằng: trong 316 bệnh nhân nghiên cứu của tác giả Võ Hồng Khôi chỉ có 79,1% bệnh

nhân là xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch, còn lại là do vỡ dị dạng thông động tĩnh mạch não và nguyên nhân khác [102], có thể những bệnh nhân vỡ dị dạng thông động tĩnh mạch não có tuổi trẻ hơn do vậy khiến cho tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu thấp hơn. Còn khi so với nghiên cứu của Trương Văn Hùng chúng tôi thấy sự khác biệt có thể do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu khác nhau, chúng tôi loại ra khỏi nghiên cứu những bệnh nhân tử vong trong 72 giờ kể từ khi khởi phát. Hơn nữa, nghiên cứu của Nieuwkamp DJ (2009) công bố trên tạp chí Lancet, phân tích dữ liệu trên 8739 bệnh nhân được tổng hợp từ 33 nghiên cứu đã công bố từ 1995 đến 2007, cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân xuất huyết dưới nhện có xu hướng ngày càng tăng [107]. Nhìn chung, tuổi của những bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch thường gặp trong lứa tuổi từ 50 đến 60, trẻ hơn những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc chảy máu não, bởi các túi phình dù là có thể bẩm sinh hoặc hình thành trong quá trình phát triển và trưởng thành của đời người đến lứa tuổi này, nguy cơ vỡ phình mạch là cao nhất.

4.1.2. Giới tính

Biểu đồ 3.2 thể hiện sự phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo giới tính, chúng tôi thấy bệnh nhân nữ giới chiếm 55,95% (còn lại nam giới chiếm 44,05%), tương đương với kết quả đã được công bố của một số nghiên cứu gần đây ở Việt Nam: Võ Hồng Khôi (2012) gặp 52,2% [102], Trương Văn Hùng (2007) gặp 46,1% [106], Nguyễn Thị Kim Liên (2004) gặp 56% bệnh nhân là nữ giới [101]. Trong nghiên cứu của Lantigua H và cộng sự (2015) nữ giới chiếm 67% [105], còn tỷ lệ này ở nghiên cứu của de Rooij NK và cộng sự (2013) thay đổi từ 70% đến 73% [94]. Rincon F và cộng sự (2013) phân tích, tổng hợp dữ liệu của 612.500 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện trong 30 năm của Hoa Kỳ thấy nguy cơ xuất huyết dưới nhện ở nữ giới cao hơn nam giới 1,71 lần (95%CI: 1,7-1,72) [108]. Như vậy, các nghiên cứu với số lượng

bệnh nhân lớn đều cho thấy xu hướng xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch ở nữ giới cao hơn so với nam giới, trái ngược hoàn toàn với các thể đột quỵ khác (Thiếu máu não, chảy máu não-gặp nhiều hơn ở nam giới) mặc dù các yếu tố nguy cơ khác của xuất huyết dưới nhện thường gặp nhiều ở nam giới hơn như: tăng huyết áp, hút thuốc lá, lạm dụng rượu... Một số tác giả nêu giả thuyết: Tỷ lệ xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch ở nữ cao hơn chủ yếu ở nhóm tuổi trên 50, trùng hợp với giai đoạn mãn kinh của nữ giới, vì vậy, có thể liên quan đến sự giảm nồng độ hormone estrogen ở giai đoạn này, bởi estrogen có tác dụng ức chế sự tiến triển của túi phình và đồng thời hàm lượng collagen trong động mạch não của nữ giới cũng có thể giảm khi mãn kinh, tạo điều kiện thuận lợi cho hình thành phình mạch [109],[110].

4.1.3. Tiền sử bệnh tật

Chúng tôi thu thập các số liệu về tiền sử bệnh tật và được trình bày trong bảng 3.2. Kết quả cho thấy 47,62% bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp, 17,86% có tiền sử hút thuốc lá và 8,97% có tiền sử đái tháo đường. Nghiên cứu của Võ Hồng Khôi thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp chiếm 35,8%, hút thuốc lá 35,1%, đái tháo đường 1,3% [102]. Nguyễn Thị Kim Liên (2004) cũng gặp 49,2% bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp [101]. Nghiên cứu của Crobeddu E (2012) gặp tăng huyết áp 53,85% đến 55,28%, đái tháo đường 11,24% đến 11,38%, hút thuốc lá 51,48 đến 59,50% [95]. Số liệu của de Rooij NK và cộng sự (2013) thấy tỷ lệ tăng huyết áp là 27%, đái tháo đường 4%, hút thuốc lá 52% [94]. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp là 45%, đái tháo đường 7%, hút thuốc lá 56% trong phân tích tổng hợp của Lantigua H và cộng sự (2015) [105]. Tăng huyết áp, hút thuốc lá, tiểu đường được cho là một trong các yếu tố nguy cơ gây nên hoặc thúc đẩy sự tiến triển của phình mạch. Các nghiên cứu của tác giả nước ngoài thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá khá cao, từ 51,48% đến 59,5%. Trong khi, kết quả của

chúng tôi và một số tác giả trong nước gặp tỷ lệ này ít hơn 17,86% đến 35,8%. Sự khác biệt này có thể là do khác biệt về văn hóa, những nước phương tây phụ nữ cũng thường hút thuốc nhiều hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân bị biến chứng DCI tỷ lệ có tiền sử tăng huyết áp cao hơn, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ có tiền sử đái tháo đường và hút thuốc lá không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Nghiên cứu của Crobeddu E (2012) cũng thấy tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá không có sự khác biệt giữa nhóm xuất hiện biến chứng DCI và nhóm không xuất hiện biến chứng [95]. Kết quả của de Rooij NK và cộng sự (2013) thấy tỷ lệ đái tháo đường và hút thuốc lá ở nhóm xuất hiện biến chứng DCI cao hơn với tỷ suất chênh lần lượt là 1,10 (0,99–1,22) và 1,48 (0,90–2,42), mặc dù vậy khoảng tin cậy của hai tỷ suất này vẫn chứa 1 (không có ý nghĩa thống kê) [94].

4.2. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh trong 72 giờ đầu.

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng trong 72 giờ đầu.

4.2.1.1. Triệu chứng khởi phát.

Kết quả trình bày trong bảng 3.3 cho thấy triệu chứng lúc khởi phát hay gặp là đau đầu chiếm 83,33%, đa phần các bệnh nhân đều đau đầu đột ngột, dữ dội. Bởi khi túi phình bị vỡ máu trong động mạch phun, tràn vào khoang dưới nhện và/hoặc não thất và/hoặc nhu mô não khiến cho áp lực nội sọ đột ngột tăng cao gây nên triệu chứng đau đầu mà đôi khi được mô tả như là “sét đánh”, “cơn đau đầu dữ dội nhất trong đời”. Cùng với tăng áp lực nội sọ thì lưu lượng tưới máu não và áp lực tưới máu não cũng sụt giảm nhanh chóng gây nên tình trạng mất ý thức. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân, ngay sau đó, các cơ chế điều hòa lưu lượng máu não được kích hoạt để phục hồi lại lưu lượng máu não khiến cho bệnh nhân tỉnh lại. Đây chính là hiện tượng ngắt ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện khi khởi phát. Triệu chứng ngắt gặp ở 11,9%

tổng số bệnh nhân nghiên cứu, tuy nhiên gặp ở 27,27% bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, nhiều hơn nhóm không xuất hiện biến chứng DCI (6,45%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Triệu chứng nôn cũng gặp ở 29,76% bệnh nhân và không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Nghiên cứu của Võ Hồng Khôi (2012) gặp các triệu chứng khởi phát như sau: 95,6% bệnh nhân đau đầu, nôn và buồn nôn chiếm 91,1%, rối loạn ý thức 16,8% và co giật chiếm 7% [102]. Trương Văn Hùng (2007) gặp 92% bệnh nhân đau đầu [106]. Nói chung, các triệu chứng, bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân chảy máu dưới nhện biểu hiện rất phong phú, đa dạng nhiều hình thái, mức độ khác nhau tùy theo cơ địa và mức độ chảy máu của người bệnh.

4.2.1.2. Mức độ rối loạn ý thức

Chúng tôi đánh giá mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm hôn mê Glasgow (GCS – Glasgow coma scale), chia nhóm dựa trên các mốc phân độ của Liên đoàn phẫu thuật thần kinh thế giới (WFNS) là: 15 điểm, 13-14 điểm, 7-12 điểm và 3-6 điểm. Kết quả được trình bày trong bảng 3.4 cho thấy trung vị của điểm GCS khi nhập viện là 14 điểm với 53,57% bệnh nhân rối loạn ý thức, trong đó hôn mê sâu với GCS 6 điểm chiếm 10,71%, điểm GCS 7-12 chiếm 33,33%. Nghiên cứu của Võ Hồng Khôi (2012) gặp 13,6% bệnh nhân rối loạn ý thức ở giai đoạn toàn phát [102], của Trương Văn Hùng (2007) gặp 64,8% bệnh nhân hôn mê [106], của Nguyễn Thị Kim Liên (2004) tỷ lệ điểm GCS từ 3-6 và 7-12 lần lượt là 5,4% và 14,6% [101]. Bệnh nhân nghiên cứu của Lantigua H và cộng sự (2015) có điểm GCS trung bình là 14 và 15% hôn mê [105]. Tỷ lệ bệnh nhân có điểm GCS từ 3-6 điểm và 7-12 điểm trong nghiên cứu của de Rooij NK và cộng sự (2013) thay đổi từ 9% đến 14% và từ 14% đến 16% [94]. Mức độ rối loạn ý thức của bệnh nhân xuất huyết dưới nhện trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu của Võ Hồng Khôi, Nguyễn Thị Kim Liên, Lantigua H và de Rooij NK có thể do chúng tôi

thu thập dữ liệu bệnh nhân được điều trị tại khoa Cấp Cứu, nơi thu dung bệnh nhân có bệnh cảnh nặng nề hơn.

Bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có điểm GCS khi nhập viện thấp hơn khi so sánh với nhóm không xuất hiện biến chứng DCI (trung vị 9 so với 15, $p=0,0274$), đồng thời tỷ lệ không bị rối loạn ý thức cũng thấp hơn (27,27% với 53,23%). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Crobeddu E (2012), điểm GCS trung bình của nhóm xuất hiện biến chứng DCI là $11,12 \pm 4,54$ và nhóm không xuất hiện biến chứng là $12,85 \pm 3,71$ ($p<0,0001$) [95]. Nghiên cứu của Hijdar A và cộng sự (1988) cũng gặp 54% bệnh nhân lúc nhập viện có điểm GCS dưới 12 ở nhóm xuất hiện biến chứng DCI [92]. Ngay sau khi túi phình mạch não bị vỡ, hàng loạt quá trình rối loạn sinh bệnh học diễn ra: tăng áp lực nội sọ, giảm lưu lượng máu não, giảm áp lực tưới máu não, ứ nước não tủy, rối loạn vi tuần hoàn trong nhu mô não, giải phóng các yếu tố viêm, rối loạn điện giải và hoạt động điện thế màng của não... gây nên tình trạng thiếu máu não cấp tính và những tổn thương não sớm. Phần nhiều bệnh nhân, các cơ chế bảo vệ não được kích hoạt giúp phục hồi các rối loạn này, tuy nhiên một số trường hợp các tổn thương sớm nặng nề không thể phục hồi sớm, hậu quả những tổn thương này biểu hiện bằng rối loạn ý thức và thương tổn thần kinh trên lâm sàng thậm chí tử vong. Hơn thế nữa, các rối loạn sinh bệnh học ở giai đoạn sớm này tiếp tục kích hoạt hàng loạt cơ chế phức tạp khác: co thắt mạch não, khử cực vỏ não lan tỏa, thuyên tắc vi mạch... hậu quả là xuất hiện biến chứng DCI [14],[15]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả khác cho thấy có sự liên quan giữa tình trạng rối loạn ý thức khi nhập viện và sự xuất hiện biến chứng DCI.

4.2.1.3. Một số dấu hiệu sinh tồn.

Bảng 3.5 mô tả một số dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân nghiên cứu mà chúng tôi thu thập được lúc nhập viện. Các bệnh nhân có nhịp tim $87,1 \pm$

16,08 chu kỳ/phút, nhịp thở $19,9 \pm 1,57$ chu kỳ/phút, thân nhiệt $36,9 \pm 0,52$ độ C, huyết áp trung bình $104,5 \pm 17,48$ mmHg. Không có sự khác biệt về các dấu hiệu sinh tồn này giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Chúng tôi cũng phân chia chỉ số huyết áp tâm thu lúc nhập viện theo nhóm, được trình bày trong bảng 3.6. Kết quả cho thấy chỉ số huyết áp tâm thu dưới 180 mmHg chiếm 88,1% số bệnh nhân lúc nhập viện và không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân. Mặc dù vậy, huyết áp trung bình ở nhóm xuất hiện biến chứng DCI có xu hướng cao hơn ($106,7 \pm 17,53$ với $103,8 \pm 17,55$, $p=0,2513$), kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Ferguson S và cộng sự (2007), không có sự khác biệt [93].

4.2.1.4. Một số triệu chứng thần kinh.

Ngoài gây các triệu chứng đau đầu, ngất, rối loạn ý thức... xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch còn gây ra hàng loạt các triệu chứng thần kinh khác. Bảng 3.7 mô tả các triệu chứng thần kinh mà chúng tôi phát hiện và thu thập được trên bệnh nhân nghiên cứu lúc nhập viện, triệu chứng thường gặp là rối loạn cơ tròn 46,43%, cứng gáy 39,29%, liệt nửa người 22,62%, liệt dây thần kinh sọ số VII 19,05% và chỉ có 3,57% bệnh nhân co giật. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Liên (2004) cũng gặp 21% bệnh nhân có dấu hiệu thần kinh khu trú, 17,1% tổn thương thần kinh sọ và 7% bệnh nhân co giật [101]. Trương Văn Hùng (2007) cũng gặp 35,2% liệt nửa người, 10,2% liệt thần kinh sọ, bệnh nhân co giật chiếm 9,1% [106]. Nghiên cứu của Võ Hồng Khôi (2012) chỉ gặp 8,5% bệnh nhân liệt nửa người và liệt dây VII cùng bên, 14,6% bệnh nhân co giật [102].

Triệu chứng liệt nửa người gặp ở 40,91% bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, nhiều hơn nhóm không xuất hiện biến chứng DCI (16,13%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, có thể có sự liên quan giữa triệu chứng liệt ở giai đoạn sớm với sự xuất hiện biến chứng DCI.

4.2.1.5. Mức độ nặng theo thang điểm APACHE II.

Mức độ nặng của bệnh nhân nghiên cứu đánh giá theo thang điểm APACHE II được phân chia theo mức độ từ 0 đến 9 điểm chiếm 62,82%, từ 10 đến 15 điểm chiếm 30,95% và chỉ có 4,76% bệnh nhân trên 15 điểm (bảng 3.8). Thang điểm APACHE II thường được sử dụng để lượng giá tình trạng nặng của các bệnh nhân hồi sức nói chung dựa trên rất nhiều chỉ số: các dấu hiệu sinh tồn, mức độ hôn mê theo thang điểm GCS, khí máu động mạch, điện giải đồ, đường huyết, creatinin, bệnh mạn tính... điểm càng cao thì bệnh nhân càng nặng và nguy cơ tử vong càng cao.

Những bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI khi nhập viện có mức độ nặng đánh giá theo thang điểm APACHE II cao hơn (trung vị 11 so với 5, $p=0,0271$), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân có điểm APACHE II trên 9 điểm ở nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI cũng cao hơn (54,55% với 29,03%). Như vậy, mức độ nặng của bệnh nhân đánh giá theo thang điểm APACHE II có thể liên quan đến biến chứng DCI.

4.2.1.6. Thương tổn thần kinh đánh giá theo thang điểm WFNS.

Mức độ nặng của thương tổn thần kinh đánh giá theo thang điểm WFNS của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.9: mức độ 1 chiếm 42,86%, độ 2 chiếm 5,95%, độ 3 chiếm 8,33%, độ 4 chiếm 32,14% và độ 5 chiếm 10,71%. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Liên (2004) gặp độ 4 và độ 5 theo thang điểm WFNS lần lượt là 14,6% và 5,4% [101]. Tỷ lệ bệnh nhân độ 1 theo thang điểm WFNS trong nghiên cứu của de Rooij NK và cộng sự (2013) thay đổi từ 40% (giai đoạn 1999-2007) đến 42% (giai đoạn 2007-2009) [94]. Thang điểm WFNS phân chia mức độ thương tổn thần kinh của bệnh nhân xuất huyết dưới nhện dựa vào mức độ hôn mê theo thang điểm GCS và dấu hiệu thần kinh khu trú. Mặc dù còn nhiều ý kiến tranh luận, nhưng bảng phân loại này có ưu điểm là đơn giản, dễ sử dụng, dựa trên các

triệu chứng khách quan. Độ WFNS càng cao thì tiên lượng bệnh nhân càng nặng. Những bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI trong nghiên cứu của chúng tôi, khi nhập viện, có mức độ thương tổn thần kinh đánh giá theo thang điểm WFNS cao hơn nhóm bệnh nhân không xuất hiện biến chứng (trung vị 4 so với 1, $p=0,0082$), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Tỷ lệ gặp bệnh nhân có mức độ 3,4,5 theo phân loại WFNS cũng cao hơn ở nhóm xuất hiện biến chứng DCI, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của de Rooij NK và cộng sự (2013) [94], Crobeddu E và cộng sự (2012) [95]. Vì vậy, mức độ nặng của thương tổn thần kinh phân loại theo WFNS có thể là yếu tố dự đoán nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện.

4.2.2. Một số đặc điểm hình ảnh học trong 72 giờ

4.2.2.1. Hình ảnh cắt lớp vi tính sọ não thường quy

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não thường quy được sử dụng như là bước thăm dò đầu tiên để tiếp cận chẩn đoán xác định xuất huyết dưới nhện, trong 72 giờ đầu sau khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên độ nhạy của chụp cắt lớp vi tính sọ não gần như đạt 100% [6]. Biểu hiện hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não có thể là chảy máu vào khoang dưới nhện, vào nhu mô não, vào các não thất. Bên cạnh đó, có thể đánh giá tình trạng phù não, giãn não thất, hoặc hiệu ứng khối... Nếu hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não chưa thể khẳng định bệnh nhân bị xuất huyết dưới nhện, mà lâm sàng vẫn nghi ngờ cần làm thêm những thăm dò khác như chọc dịch não tủy, chụp cộng hưởng từ sọ não...

Nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ 89,29% bệnh nhân có máu trong khoang dưới nhện dày, 48,81% chảy máu vào não thất, 26,19% giãn não thất và 10,71% chảy máu vào nhu mô não (bảng 3.10). Nguyễn Thị Kim Liên cũng gặp 43% bệnh nhân xuất huyết dưới nhện kèm chảy máu vào não thất, 23,3% kèm chảy máu vào nhu mô não và 33% giãn não thất [101]. Hijdra A và cộng sự (1988) nghiên cứu 176 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện gặp 145

bệnh nhân (82,39%) có máu trong khoang dưới nhện dày, 97 bệnh nhân (55,11%) chảy máu vào não thất và 34 bệnh nhân (19,32%) giãn não thất [92]. Tỷ lệ chảy máu vào não thất gặp từ 57% đến 61% trong nghiên cứu của de Rooij NK và cộng sự (2013) [94]. Lantigua H và cộng sự (2015) thấy tỷ lệ chảy máu vào não thất 30%, chảy máu vào nhu mô não 17% và 29% bệnh nhân có giãn não thất [105].

Bệnh nhân bị biến chứng DCI có tỷ lệ chảy máu vào não thất cao hơn (77,27%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Hijdra A và cộng sự (1988) thấy ở những bệnh nhân xuất huyết dưới nhện xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ gặp 55/57 bệnh nhân có máu trong khoang dưới nhện dày, 41/57 bệnh nhân (%) chảy máu vào não thất và 17/57 bệnh nhân (%) giãn não thất [92]. Theo Ferguson S và cộng sự (2007), nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng nhồi máu não (được cho là hậu quả của thiếu máu não cục bộ thứ phát) có tỷ lệ chảy máu vào não thất 357/707, chảy máu vào nhu mô 167/707, giãn não thất 343/707 cao hơn nhóm không xuất hiện biến chứng nhồi máu não lần lượt là 867/2034, 410/2034 và 798/2034 [93]. Còn trong nghiên cứu của Crobeddu E và cộng sự (2012), nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ có tỷ lệ chảy máu vào não thất 54,47%, chảy máu vào nhu mô 30,08% cao hơn nhóm không xuất hiện biến chứng với tỷ lệ lần lượt là 42,6% và 15,98% [95]. Nghiên cứu chúng tôi cũng gặp bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có tỷ lệ chảy máu vào não thất, chảy máu vào nhu mô và giãn não thất cao hơn nhóm không xuất hiện biến chứng, tuy nhiên chỉ có tỷ lệ chảy máu vào não thất là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Phân tích sâu hơn hình ảnh chảy máu vào não thất chúng tôi thấy bệnh nhân càng chảy máu vào nhiều não thất, tỷ lệ xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ càng cao (biểu đồ 3.3). Điều này cũng phù hợp với một số giả thuyết cho rằng máu ra khỏi lòng mạch tràn vào khoang dưới nhện, nhu mô não và não thất sẽ giải phóng hàng loạt các yếu tố tiền viêm và vận mạch như:

các cytokine bao gồm TNF- α , interleukin-6 và yếu tố kháng thụ thể interleukin-1 gây nên tổn thương não sớm, tham gia vào cơ chế bệnh sinh DCI gây tiên lượng tồi [44],[45],[46].

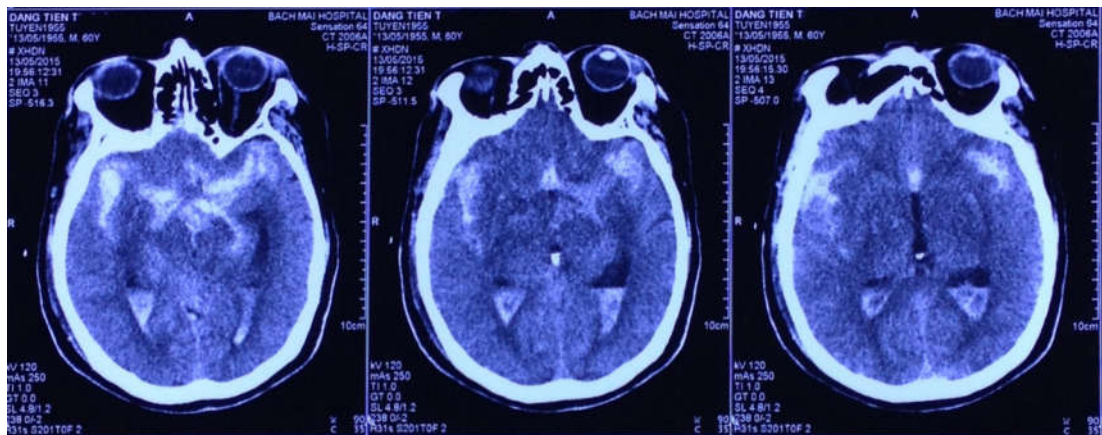
Phân loại mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher chúng tôi không gặp độ 1 (không phát hiện máu trong khoang dưới nhện), độ 2 (máu lắng đọng thành lớp mỏng <1mm trong khoang dưới nhện) chiếm 13,1%, độ 3 (máu lắng đọng thành lớp dày >1mm trong khoang dưới nhện) chiếm 38,1%, độ 4 (chảy máu trong khoang dưới nhện kèm theo tràn máu não thất và/hoặc chảy máu vào nhu mô não) chiếm 48,81% (bảng 3.11).

Nghiên cứu của Trương Văn Hùng (2007) gặp độ 1, 2, 3, 4 theo thang điểm Fisher lần lượt là 2,3%, 28,1%, 24,7%, 44,9% [106].

Võ Hồng Khôi (2012) gặp độ 1, 2, 3, 4 theo thang điểm Fisher lần lượt là: 8,9%, 9,8%, 15,8% và 65,5% [102].

Nguyễn Thị Kim Liên (2004) gặp độ 1, 2, 3, 4 theo thang điểm Fisher lần lượt 4%, 36%, 13%, 45% [101].

de Rooij NK và cộng sự (2013) độ 1 từ 8% đến 11%, độ 2 từ 5-7%, độ 3 từ 30-21%, độ 4 từ 57 đến 61% [94].



*Hình 4.1. Xuất huyết dưới nhện độ 4 theo phân loại Fisher
Bệnh nhân Đặng Tiến T, mã số 15-02-13376.*

Như vậy mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, tỷ lệ Fisher độ 4 thay đổi từ 45% đến 65%.

Thang điểm này được Fisher CM mô tả và sử dụng lần đầu tiên vào năm 1977, tác giả đã đề xuất phân loại XHDN dựa vào lượng máu được nhìn thấy trong khoang dưới nhện trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ thường quy của bệnh nhân XHDN và phát hiện ra có sự liên quan giữa lượng máu trong khoang dưới nhện với mức độ nặng co thắt mạch não. Báo cáo của ông cũng ghi nhận một phần ba số bệnh nhân XHDN có dấu hiệu thương tổn thần kinh và xảy ra nhiều nhất vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 4 sau chảy máu [49]. Fisher CM cũng thấy, co thắt mạch não không xuất hiện ở bệnh nhân có ít máu trong khoang dưới nhện [48]. Từ đó thang điểm này được sử dụng rất rộng rãi trong nghiên cứu cũng như thực hành lâm sàng để lượng giá mức độ nặng của chảy máu trên phim chụp cắt lớp vi tính và tiên lượng tình trạng co thắt mạch não, cũng kết cục của bệnh nhân XHDN.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy: bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có mức độ xuất huyết dưới nhện nặng nề hơn, tỷ lệ độ 4 cao hơn (77,27% với 38,71%, $p=0,005$) và có trung vị cao hơn (4 so với 3), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,0011$.

Nghiên cứu của Crobeddu E và cộng sự (2012) nhóm không xuất hiện biến chứng DCI tỷ lệ Fisher độ 1-2 chiếm 30,77% cao hơn nhóm xuất hiện biến chứng 15,45%, $p=0,0021$ [95].

Như vậy, mức độ nặng của xuất huyết dưới nhện phân loại theo Fisher có thể có liên quan đến sự xuất hiện của biến chứng DCI.

4.2.2.2. Hình ảnh thương tổn mạch não

Chúng tôi đánh giá tổn thương mạch não để tìm nguyên nhân xuất huyết dưới nhện bằng máy chụp cắt lớp vi tính 64 hoặc 256 dãy đầu dò dựng hình

mạch não và/hoặc chụp mạch não số hóa xóa nền, chỉ những bệnh nhân có túi phình mạch não liên quan với xuất huyết dưới nhện mới được đưa vào nghiên cứu, các trường hợp xuất huyết dưới nhện do các nguyên nhân khác: dị dạng thông động tĩnh mạch não, dị dạng tĩnh mạch não... bị loại ra khỏi nghiên cứu. Kết quả phân tích hình ảnh thu được, trình bày trong bảng 3.12, chúng tôi thấy 90,48% bệnh nhân nghiên cứu có 1 túi phình, 7,14% bệnh nhân có 2 túi phình và một vài trường hợp có 3 túi phình (1,19%), thậm chí 5 túi phình (1,19%). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu của Võ Hồng Khôi (2012): 1 túi 91,9%, 2 túi 6,4%, 3 túi 0,9%, trên 3 túi chiếm 0,9% hay nghiên cứu của Đào Văn Nhân và cộng sự (2014): 1 túi 87,8%, 2 túi 10,8%, 3 túi 1,4% [102],[111]. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả tương tự: từ 10% đến 18% bệnh nhân có nhiều túi phình [dẫn theo 6].

So sánh tần suất gặp số lượng túi phình mạch não giữa hai nhóm, chúng tôi thấy không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân xuất hiện và không xuất hiện biến chứng DCI. Tìm hiểu y văn chúng tôi cũng chưa thấy nghiên cứu nào đề cập đến mối liên hệ giữa số lượng phình mạch trên bệnh nhân với khả năng xuất hiện biến chứng DCI.

Đánh giá vị trí phình mạch liên quan đến xuất huyết dưới nhện, đó là những túi phình mà hình ảnh trên phim chụp mạch số hóa xóa nền có bờ không liên tục hoặc có nóm, kết quả được trình bày trong bảng 3.13, chúng tôi thấy túi phình ở động mạch thông trước chiếm 25%, động mạch cảnh trong 23,81%, động mạch não giữa 20,24%, động mạch thông sau 13,10%, động mạch thân nền 10,71%, còn lại ở các động mạch não trước (4,76%) và tiểu não sau (2,38%). Trong nghiên cứu của Võ Hồng Khôi (2012) cũng gặp túi phình ở động mạch thông trước nhiều nhất với tỷ lệ 42,3%, tiếp đến là động mạch não giữa 23,9% và thông sau 21,4%, vị trí túi phình ở các động mạch thân nền 4,7%, não sau 4,3% và não trước 3,4% [102]. Đào Văn Nhân

và cộng sự (2014) cũng gặp túi phình ở động mạch thông trước chiếm 44%, thông sau 27,4% và não giữa 17,8% [111]. Số liệu của de Rooij NK và cộng sự (2013) thấy túi phình ở động mạch thông trước 39%, động mạch não trước chiếm tỷ lệ 24-22%, động mạch não giữa 13-17%, động mạch cảnh trong 5-7%, động mạch thân nền 4-12%, động mạch não sau 3-4% [94]. Theo Ferguson S và cộng sự (2007) túi phình ở hệ động mạch não trước (thông trước và não trước) 1015/2741, động mạch cảnh trong gặp 794/2741 bệnh nhân, động mạch não giữa 537/2741, hệ động mạch não sau 365/2741 những động mạch khác 30/2741 [93]. Nghiên cứu của Bijlenga P và cộng sự (2017), nhóm 243 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do phình mạch não gặp túi phình động mạch thông trước hoặc não trước chiếm 35%, não giữa 22%, thông sau 18%, thân nền 15% cảnh trong chiếm 10% [112]. Nhìn chung kết quả các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ túi phình vỡ ở động mạch thông trước gặp với tỷ lệ cao nhất, thay đổi trong khoảng 30%, sau đó là các động mạch não giữa, thông sau và cảnh trong, tỷ lệ gặp túi phình ở động mạch thân nền ít hơn, trong khoảng 10%.

So sánh vị trí túi phình giữa hai nhóm xuất hiện biến chứng DCI và nhóm không xuất hiện biến chứng, chúng tôi thấy sự phân bố tỷ lệ gặp túi phình ở các vị trí động mạch quanh đa giác Willis là như nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tương tự như kết quả nghiên cứu của Ferguson S và cộng sự (2007) và của de Rooij NK và cộng sự (2013) [93],[94].

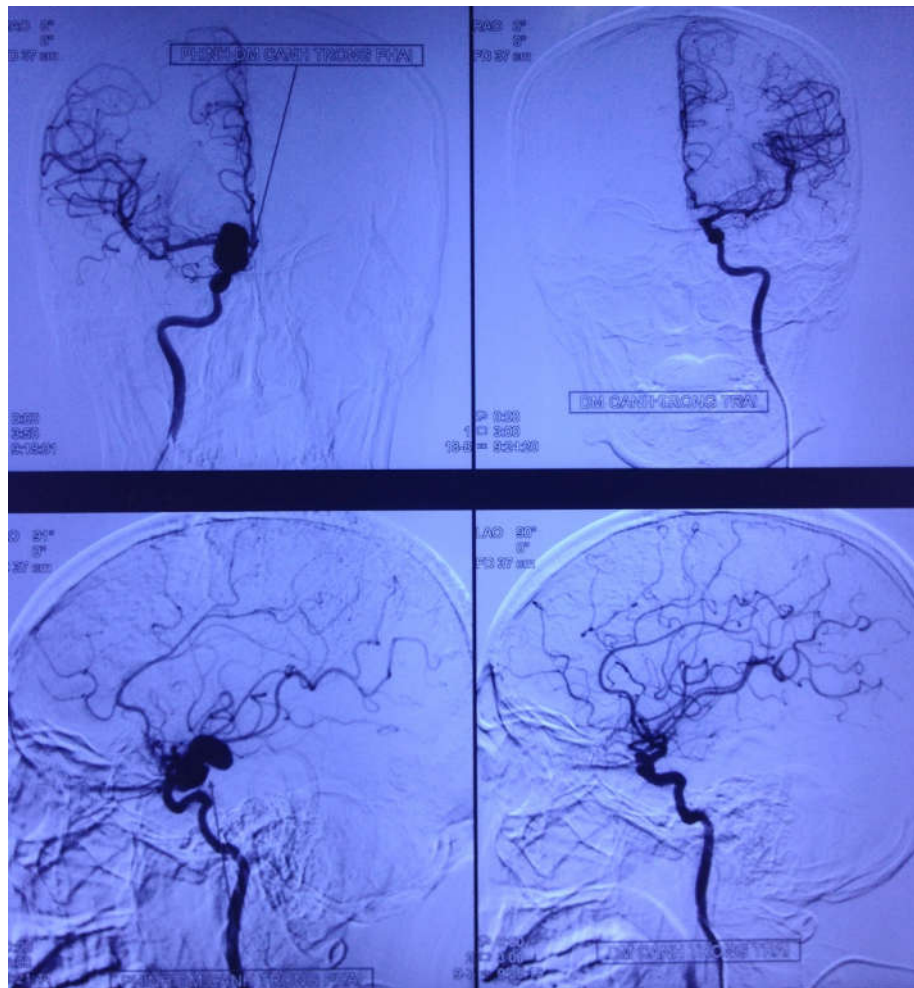
Đánh giá kích thước túi phình mạch não bị vỡ chúng tôi thấy có 36 túi phình có kích thước nhỏ hơn 5mm chiếm 42,86%, 48 túi có kích thước lớn hơn hoặc bằng 5mm chiếm 57,14% (bảng 3.14). Chúng tôi không gặp túi phình khổng lồ (kích thước trên 25mm). Kích thước túi phình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu Vũ Đăng Lưu (2012), túi

phình nhỏ dưới 5mm chiếm 38,6%, túi phình lớn từ 5 đến 15mm chiếm 60,7% [113], có lẽ vì cách chọn mẫu tương tự nhau, đó là những bệnh nhân được can thiệp mạch não. Còn trong nghiên cứu của Đào Văn Nhân và cộng sự (2014) ở 74 bệnh nhân vi phẫu kẹp điều trị túi phình mạch não lại chỉ gặp 17,9% túi phình có kích thước <5 mm và 25% túi phình kích thước lớn hơn 10mm [111].

Trong báo cáo tổng quan về điều trị can thiệp túi phình trên tạp chí Stroke của Pierot L (2013), tỷ lệ túi phình có kích thước <5mm chiếm 66%, từ 5 đến 9mm chiếm 27% [114]. Jeong YG và cộng sự (2009) thấy kích thước trung bình túi phình ở động mạch não trước là $5,47 \pm 2,536$ mm, cảnh trong $6,84 \pm 3,941$ mm, não giữa $7,09 \pm 3,652$ mm, đốt sống, thân nền $6,21 \pm 3,697$. Tác giả nhận thấy túi phình mạch não vỡ ở động mạch não trước thông nhỏ hơn ở động mạch não giữa. Kích thước túi phình từ 3 đến 6 mm ở động mạch não giữa chiếm 55,73%, từ 3 đến 6 mm ở động mạch thông trước chiếm 57,57% và từ 4 đến 6 mm ở động mạch thông sau chiếm 42,30% [115].

Korja M và cộng sự (2017) nghiên cứu kích thước và vị trí túi phình động mạch não vỡ ở 1993 bệnh nhân nhập viện đại học Helsinki từ năm 1995 đến 2009, kết quả cho thấy tỷ lệ nữ 61%, vị trí túi phình thường gặp nhất trên 4 động mạch là não giữa 32%, thông trước 32%, thông sau 14% và thân nền 5%. Tuy nhiên, phân bố túi phình khác nhau đáng kể theo giới tính, như túi phình của động mạch thông trước thường gặp ở nam giới hơn ở nữ. Kích thước trung bình của tất cả các túi phình là 7 mm (khoảng từ 1 đến 43 mm), nhưng kích thước thay đổi đáng kể theo vị trí. Ví dụ, túi phình của động mạch mắt (nhánh của động mạch não trước) có kích thước trung bình là 11 mm, trong khi kích thước trung bình của túi phình của động mạch ngoại thất (nhánh của động mạch não giữa) là 6 mm. Trong tất cả các túi phình, 68% có kích thước nhỏ hơn 10 mm [116]. Froelich JJ và cộng sự (2016) nghiên cứu

131 túi phình mạch não vỡ thấy kích thước túi phình trung bình là $6,4 \pm 3,7$ mm, tỷ lệ đáy cổ $2 \pm 0,8$, thể tích trung bình 156 ± 372 mm³, nữ chiếm 53,4%. Vị trí túi phình hay gặp là: động mạch thông trước 37,4%. Kích thước túi phình ≤ 5 mm chiếm 49%, ≤ 7 mm chiếm 73% và ≤ 10 mm chiếm 90%. Như vậy phình mạch kích thước nhỏ hay gặp hơn [117].



*Hình 4.2. Túi phình gốc động mạch cảnh trong phải kích thước 21x12mm
(Túi phình lớn nhất trong nghiên cứu của chúng tôi)*

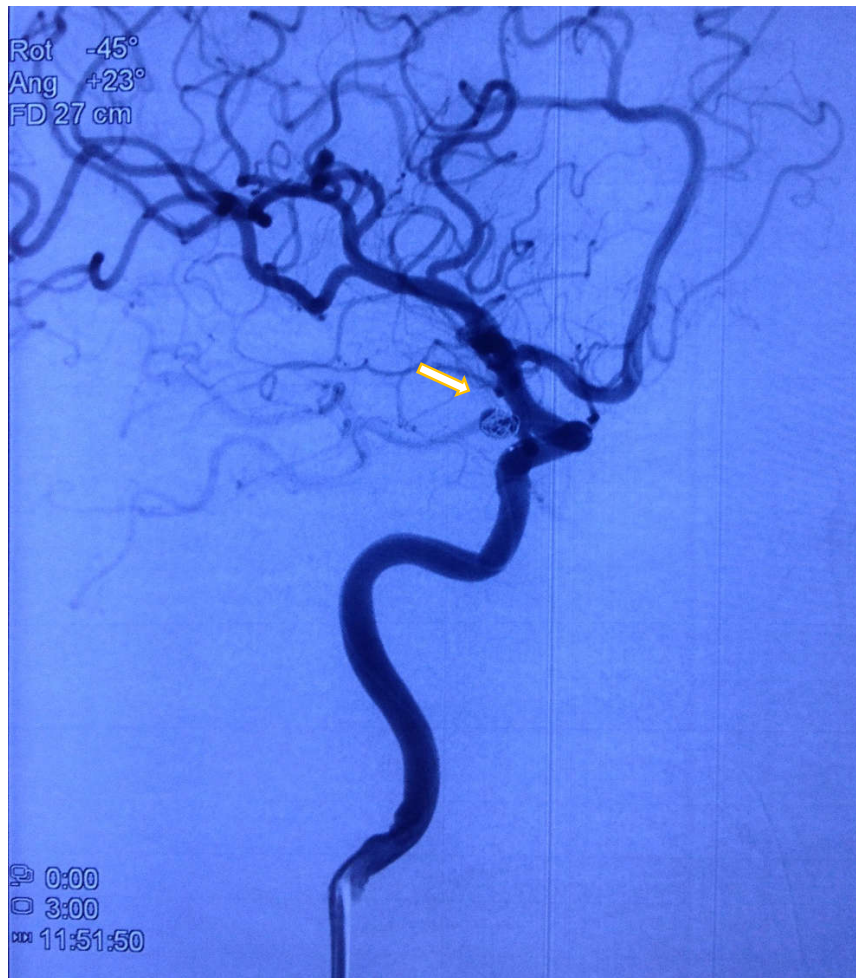
BN Phạm Văn S, mã hồ sơ 15-02-11158.

So sánh giữa hai nhóm bệnh nhân chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, tỷ lệ túi phình kích thước <5mm thấp hơn nhóm không xuất hiện biến chứng (22,73% với 50%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,026$. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Rabinstein AA và cộng sự (2004), kích thước túi phình ở nhóm xuất hiện biến chứng nhồi máu não có trung vị cao hơn nhóm không xuất hiện biến chứng là 8mm (3-26) với 7mm (2-25) [118].

4.3. Kết quả can thiệp, theo dõi, điều trị

Tất cả bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi được điều trị can thiệp nội mạch, kết quả được trình bày trong bảng 3.15, cụ thể như sau: 79,76% bệnh nhân tắc hoàn toàn túi phình, 14,29% tắc gần như hoàn toàn, còn ít dòng chảy cổ túi phình, chỉ có 5,95% bệnh nhân còn dòng chảy túi. Chúng tôi không gặp các biến chứng liên quan trực tiếp đến thủ thuật can thiệp như: rách động mạch, tắc động mạch, huyết khối... trong nghiên cứu của mình. Kết quả này cao hơn với công bố của Vũ Đăng Lưu (2012), nghiên cứu kết quả điều trị can thiệp phình động mạch não cũng tại bệnh viện Bạch Mai, giai đoạn từ 2007-2009, tỷ lệ tắc hoàn toàn là 55%, tắc gần như hoàn toàn 41,43%, còn dòng chảy túi 3,57%. Trong nghiên cứu CLARITY tỷ lệ tắc hoàn toàn thay đổi từ 41,4% đến 61,2%, còn ít dòng chảy cổ thay đổi từ 29,9% đến 46,4%, còn dòng chảy túi thay đổi từ 9,0% đến 15,2%, kết quả thay đổi tùy theo vị trí, kích thước, tỷ lệ đáy/cổ túi phình [119].

Kết quả can thiệp mạch não dường như không liên quan đến tỷ lệ xuất hiện biến chứng DCI. Sự khác biệt giữa hai nhóm đánh giá theo kết quả can thiệp mạch não không có ý nghĩa thống kê.



Hình 4.3. Can thiệp lắp hoàn toàn túi phình gốc động mạch thông sau bên phải bằng vòng xoắn kim loại

Bệnh nhân: Đinh Thị D, mã số: 15-02-03493

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, sau can thiệp nội mạch tiếp tục theo dõi điều trị tại Khoa Cấp cứu, bệnh viện Bạch Mai. Bệnh nhân được điều trị để giữ ổn định các chức năng sống: đường thở, hô hấp, tuần hoàn, giảm đau, nuôi dưỡng, giữ cân bằng nước, điện giải... Các chức năng thần kinh được theo dõi, đánh giá thường xuyên, các xét nghiệm thường quy, đặc biệt là điện giải đồ được làm định kỳ.

Khi bệnh nhân có biểu hiện rối loạn ý thức tăng lên, xuất hiện mới hoặc thêm các dấu hiệu thần kinh khu trú, lập tức quy trình tiếp cận biến chứng sau xuất huyết dưới nhện được khởi động. Tình trạng ý thức, mức độ liệt và các dấu hiệu thần kinh được đánh giá bởi hai bác sĩ độc lập. Dữ liệu về các chức năng sống của bệnh nhân, các xét nghiệm đường huyết, sinh hóa, huyết học, khí máu, đặc biệt là điện giải đồ được phân tích. Nếu khẳng định bệnh nhân có thay đổi về ý thức hoặc thương tổn thần kinh, các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, đường huyết, ure, creatin, điện giải đồ, các chỉ dấu về nhiễm trùng: protein C phản ứng, calcitonin được chỉ định. Bệnh nhân sẽ được siêu âm Doppler xuyên sọ tại giường, được chụp MSCT sọ não, có dựng hình mạch não hoặc cộng hưởng từ tưới máu não, trong vòng 12 giờ, để đánh giá nhu mô não, não thất, mạch não, tình trạng tưới máu não từ đó xác định nguyên nhân gây ra rối loạn ý thức, tổn thương thần kinh: chảy máu tái phát, DCI, tràn dịch não tủy, rối loạn điện giải, nhiễm trùng.

Nếu bệnh nhân có chảy máu tái phát sẽ được hội chẩn chuyên khoa chấn đoán hình ảnh ngay tại phòng chụp để xét chụp mạch não số hóa xóa nền và can thiệp mạch. Nếu có tình trạng tràn dịch não tủy, bệnh nhân được phẫu thuật dẫn lưu não thất ra ngoài. Các rối loạn nước điện giải, thăng bằng kiềm toan nếu có sẽ được điều chỉnh. Kháng sinh theo kinh nghiệm hoặc theo kháng sinh đồ được chỉ định nếu có bằng chứng của nhiễm trùng. Biến chứng DCI được xác định nếu các biến chứng: chảy máu tái phát, DCI, tràn dịch não tủy, rối loạn điện giải, nhiễm trùng không được xác định hoặc không giải thích hết được tình trạng người bệnh và có bằng chứng của giảm tưới máu não được xác định gián tiếp qua siêu âm Doppler xuyên sọ, chụp cắt lớp vi tính sọ não hoặc chụp cộng hưởng từ tưới máu não và/hoặc chụp mạch não số

hóa xóa nền. Giảm tưới máu não được đánh giá theo tiêu chuẩn đã mô tả trong phương pháp nghiên cứu. Đây là phương thức tiếp cận chẩn đoán DCI mới được khuyến cáo trong thời gian từ 2011 trở lại đây bởi Hội hội sức thần kinh thế giới.

Quá trình điều trị, theo dõi 84 bệnh nhân sau can thiệp chúng tôi phát hiện có 30 bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ xuất hiện biến chứng DCI, trong đó, 29 bệnh nhân (34,52%) biểu hiện ý thức xấu hơn (giảm 2 điểm theo thang điểm hôn mê Glasgow), 8 bệnh nhân (9,52%) xuất hiện thêm các dấu hiệu thần kinh khu trú: liệt nửa người, liệt dây thần kinh sọ... và 7 bệnh nhân (8,33%) mất phản xạ đồng tử (Bảng 3.17). Hầu hết bệnh nhân xuất hiện các biến chứng thần kinh đều có biểu hiện suy giảm ý thức. Chúng tôi nhận thấy triệu chứng giãn đồng tử thường gặp hơn ở bệnh nhân xuất hiện các biến chứng chảy máu tái phát và tràn dịch não tủy, tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng bệnh nhân còn ít. Dấu hiệu thần kinh khu trú chúng tôi chỉ gặp ở các bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI. Các bước tiếp cận chẩn đoán các bệnh nhân này được trình bày trong Sơ đồ nghiên cứu và ở biểu đồ 3.4, cả 30 bệnh nhân được siêu âm Doppler xuyên sọ, chúng tôi thấy 14 bệnh nhân tăng tốc độ dòng chảy qua động mạch não giữa. Những bệnh nhân này được chụp cắt lớp vi tính đa dãy đầu dò để đánh giá tổn thương não và dựng hình mạch não, kết quả 15 bệnh nhân có thắt mạch não, 5 bệnh nhân tổn thương thiếu máu não, 1 bệnh nhân chảy máu tái phát, 6 bệnh nhân tràn dịch não và 7 bệnh nhân không thấy tổn thương. Những bệnh nhân này được chụp cộng hưởng từ sọ não, phát hiện 6 trường hợp có tổn thương thiếu máu não, còn 1 trường hợp không phát hiện bất thường.

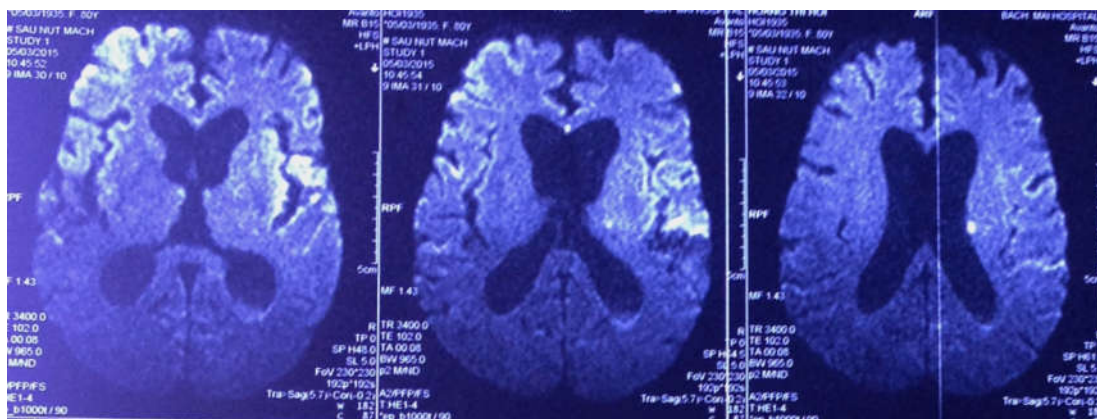
Căn cứ vào các tiêu chuẩn chẩn đoán và loại trừ chúng tôi đánh giá các biến chứng gặp trong quá trình theo dõi bệnh nhân như sau (Bảng 3.16):

Có 6 bệnh nhân tràn dịch não tủy chiếm 7,14%, những bệnh nhân này được phẫu thuật dẫn lưu não thất ra ngoài và theo dõi áp lực nội sọ liên tục, mặc dù vậy vẫn có 2 bệnh nhân ý thức tiếp tục xấu đi. 4 bệnh nhân tình trạng lâm sàng được cải thiện ngay sau dẫn lưu, những ngày sau có 2 bệnh nhân lại xuất hiện thêm biến chứng DCI, mặc dù áp lực nội sọ đã được kiểm soát. Theo thống kê tỷ lệ giãn não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não thay đổi từ 15 đến 85%, tuy nhiên đa phần không có biểu hiện lâm sàng, chỉ một số gây rối loạn ý thức thì cần phẫu thuật dẫn lưu não thất ra ngoài hoặc dẫn lưu não thất ổ bụng [6].

1 bệnh nhân chảy máu tái phát, sau đó tình trạng tiếp tục xấu đi nhanh và tử vong. Mặc dù hiếm gặp nhưng sau can thiệp mạch nội mạch lấp túi phình mạch não vẫn có tỷ lệ nhỏ bệnh nhân bị chảy máu tái phát. Vũ Đăng Lưu (2012) nghiên cứu kết quả điều trị can thiệp nội mạch của 135 bệnh nhân XHDN tỷ lệ chảy máu tái phát là 2,2% (2 bệnh nhân) [113].

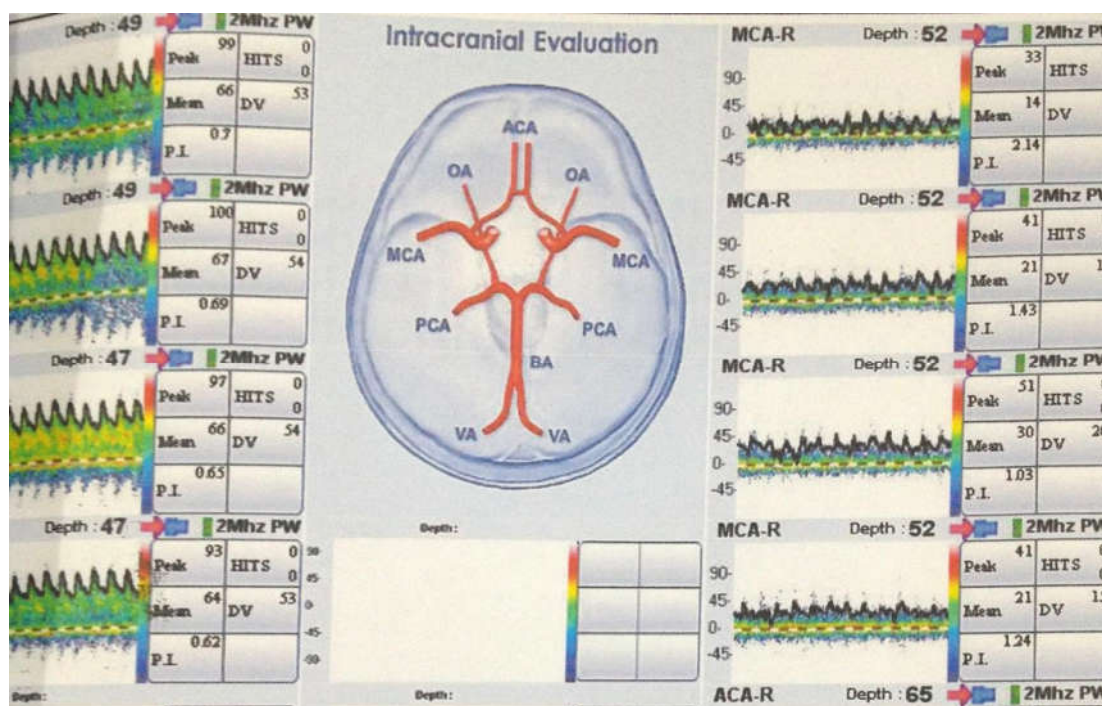
Chúng tôi chỉ gặp 1 bệnh nhân hạ natri máu, tuy nhiên ở bệnh nhân này, sau khi chúng tôi điều chỉnh natri máu trở về trị số bình thường thì tình trạng ý thức của bệnh nhân cũng được cải thiện, không gây nên tổn thương thần kinh. Tỷ lệ hạ natri máu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác như của Võ Hồng Khôi (12,3%) [102], Nguyễn Văn Vĩ (14/55 bệnh nhân) [120], chúng tôi cho rằng có lẽ việc theo dõi và kiểm soát chặt chẽ thăng bằng nước và điện giải ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện đã hạn chế hiệu quả biến chứng này.

Có 22 bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, biến chứng xuất hiện nhiều nhất vào ngày thứ 5, thứ 6, thứ 7 của bệnh, trường hợp xuất hiện biến chứng muộn nhất là vào ngày thứ 15.



Hình 4.4. Hình ảnh tăng tín hiệu trên xung DWI giúp chẩn đoán DCI.

Bệnh nhân Hoang Thi H, mã số 15-02-05413



Hình 4.5. Hình ảnh tăng tốc độ dòng chảy qua động mạch não giữa trái

Bệnh nhân Nguyễn Thị Ngh., mã số 15-02-18558.

Trong khuôn khổ nghiên cứu này chúng tôi chỉ đánh giá kết cục của bệnh nhân ở thời điểm ra viện, kết quả được trình bày trong bảng 3.18:

Có 3 trường hợp bệnh nhân tử vong (3,57%), 1 trong đó do chảy máu tái phát, 2 trường hợp tình trạng bệnh nhân nặng ngay từ đầu (GCS 6 điểm), sau đó xuất hiện thêm tràn dịch não tủy, mặc dù đã được phẫu thuật dẫn lưu não thất ra ngoài nhưng tình trạng không cải thiện. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả của Đào Văn Nhân (4,5%) và Vũ Đăng Lưu (3,7%) [111],[113].

12 bệnh nhân (14,29%) phải nằm liệt giường, trong đó có 7 bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI. Những bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có kết cục ở thời điểm ra viện tồi hơn những bệnh nhân không xuất hiện biến chứng DCI. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này cũng phù hợp với y văn, khi DCI là một trong những biến chứng đáng sợ nhất xảy ra sau xuất huyết dưới nhện, phần lớn di chứng thần kinh ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện được cho là hậu quả của biến chứng này.

4.4. Giá trị dự báo biến chứng DCI của một số đặc điểm lâm sàng hình ảnh trong 72 giờ đầu.

Quá trình theo dõi điều trị 84 bệnh nhân XHDN sau can thiệp tại khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai chúng tôi gặp 22 bệnh nhân (chiếm 26,19%) xuất hiện biến chứng DCI. Căn cứ vào kết quả so sánh đối chiếu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh thu thập được trong 72 giờ đầu giữa nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI và nhóm bệnh nhân không xuất hiện biến chứng, chúng tôi thấy các yếu tố có sự khác biệt giữa hai nhóm là:

1. Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm xuất hiện biến chứng DCI cao hơn, đặc biệt tỷ lệ bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên lớn hơn nhóm không xuất hiện biến chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Vì vậy chúng tôi chọn biến Tuổi ≥ 60 .

2. Ngất khi khởi phát gặp nhiều hơn nhóm không xuất hiện biến chứng DCI (27,27% với 6,45%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$). Chúng tôi chọn biến Ngất khi khởi phát.
3. Chúng tôi cũng nhận thấy những bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có điểm Glasgow thấp hơn, trung vị là 9 (5-15) so với 15 (5-15), tỷ lệ điểm Glasgow dưới 9 điểm cao hơn (50% với 19,35%), khác biệt có ý nghĩa khi so với nhóm xuất hiện biến chứng với $p < 0,05$. Chúng tôi chọn biến GCS lúc nhập viện ≤ 9 điểm.
4. Triệu chứng liệt nửa người gặp ở 40,91% bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, nhiều hơn nhóm không xuất hiện biến chứng là 16,13%, $p < 0,05$. Chúng tôi chọn biến Liệt nửa người.
5. Bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI khi nhập viện có điểm APACHE II cao hơn, tỷ lệ bệnh nhân có điểm APACHE II trên 9 điểm là 54,55% với 29,03%, $p = 0,032$), chúng tôi chọn biến Điểm APACHE II > 9 .
6. Bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI khi nhập viện có mức độ nặng phân loại theo WFNS cao hơn, tỷ lệ bệnh nhân được phân loại theo WFNS ≥ 3 cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Chúng tôi chọn biến Phân loại theo WFNS ≥ 3 .
7. Bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có tỷ lệ chảy máu vào não thất cao hơn (77,27% với 38,71%). Chúng tôi chọn biến Chảy máu vào não thất.
8. Bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher nặng nề hơn, tỷ lệ phân độ theo Fisher ≥ 3 cao hơn, vì vậy chúng tôi chọn biến Độ Fisher ≥ 3 .
9. Nhóm bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, tỷ lệ túi phình kích thước $\geq 5\text{mm}$ cao hơn nhóm không xuất hiện biến chứng (77,27% với 50%, $p < 0,05$). Chúng tôi chọn biến Kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$.

4.4.1. Giá trị dự báo biến chứng DCI của các biến khi phân tích độc lập.

Đánh giá giá trị dự báo của 9 yếu tố trên bằng phân tích độc lập, chúng tôi thấy, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI khi bệnh nhân có một trong các yếu tố: tuổi ≥ 60 tăng 2,23 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,07 đến 4,63 (bảng 3.19), ngất khi khởi phát tăng 2,77 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,4 đến 5,5 (bảng 3.20), lúc nhập viện hôn mê GCS ≤ 9 điểm tăng 2,65 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,3 đến 5,3 (bảng 3.21), khi nhập viện có triệu chứng liệt nửa người tăng 2,3 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,2 đến 4,7 (bảng 3.22), mức độ nặng trên lâm sàng phân loại theo WFNS ≥ 3 tăng 4,29 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,58 đến 11,61 (bảng 3.23), mức độ nặng của bệnh nhân theo thang điểm APACHE II >9 tăng 2,16 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,06 đến 4,4 (bảng 3.24), trên phim chụp cắt lớp vi tính trong 72 giờ đầu có chảy máu vào não thất tăng 3,56 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,44 đến 8,77 (bảng 3.25) và kích thước túi phình bị vỡ $\geq 5\text{mm}$ tăng 3,73 lần, khoảng tin cậy 95% từ 1,1 đến 12,5 (bảng 3.27), tất cả bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI đều có mức độ xuất huyết dưới nhện trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não phân loại theo thang điểm Fisher ≥ 3 (bảng 3.26), tuy nhiên chúng tôi không tính được OR do một ô thành phần trong bảng tính có giá trị bằng “0”.

Tác giả Hijdra A và cộng sự (1988), nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng DCI ở 176 bệnh nhân XHDN nhận thấy tỷ lệ xuất hiện biến chứng DCI cao hơn ở những bệnh nhân mà lúc nhập viện có GCS < 12 điểm, phân loại theo Hunt và Hess ở mức từ 3 đến 5 (tương đương với WFNS 3-5), máu trong khoang dưới nhện dày, chảy máu não thất hoặc tràn dịch não tủy [92]. Kết quả của chúng tôi tương đương với tác giả Hijdra ở các yếu tố: điểm hôn mê lúc nhập viện, mức độ thương tổn thần kinh của bệnh nhân, chảy máu vào não thất.

Theo Ferguson S và Macdonald RL (2007) có 26% bệnh nhân trong tổng số 2741 bệnh nhân XHDN, xuất hiện biến chứng nhồi máu não (hậu quả của DCI), khi phân tích đa biến nhóm tác giả kết luận rằng nhồi máu não liên quan đến sự tăng lên của tuổi bệnh nhân, mức độ nặng của tổn thương thần kinh lúc nhập viện, tiền sử tăng huyết áp hoặc tiểu đường, kích thước túi phình lớn, phải dùng thuốc kiểm soát tăng huyết áp, thân nhiệt trên 38⁰C trong 8 ngày đầu và co thắt mạch não có triệu chứng [93]. Kết quả của chúng tôi có các yếu tố tương đồng là: tuổi bệnh nhân, mức độ nặng của tổn thương thần kinh lúc nhập viện và kích thước túi phình lớn.

Nghiên cứu của de Rooij NK và cộng sự (2013) thấy nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng lên khi bệnh nhân có tuổi <55 tuổi, mức độ nặng trên lâm sàng theo WFNS 4-5, lượng máu trong khoang dưới nhện nhiều (modified Fisher độ 3-4), máu trong não thất nhiều [94]. Kết quả của chúng tôi tương đồng ở các yếu tố: mức độ nặng trên lâm sàng theo WFNS 4-5, phân loại mức độ xuất huyết dưới nhện theo Fisher độ 3-4, chảy máu vào não thất. Tuy nhiên, yếu tố tuổi bệnh nhân có sự khác biệt, chúng tôi và một số tác giả khác như Ferguson S và Macdonald RL thấy tuổi càng cao nguy cơ xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ cũng tăng lên, nhưng phân tích của de Rooij NK lại thấy nguy cơ xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ cũng tăng lên khi tuổi bệnh nhân dưới 55. Khi phân tích liên quan yếu tố tuổi với sự xuất hiện biến chứng DCI chúng tôi thấy ở điểm cắt tuổi 55, sự khác biệt giữa nhóm xuất hiện biến chứng và không xuất hiện biến chứng không có ý nghĩa thống kê.

Crobeddu E (2012) và cộng sự nhận thấy 3 yếu tố có khả năng dự đoán bệnh nhân không bị biến chứng DCI là tuổi không nhỏ hơn 68, phân loại WFNS khi nhập viện từ 1 đến 3 và mức độ xuất huyết dưới nhện trên phim

chụp cắt lớp vi tính phân loại theo Fisher độ 1 đến 2. Đặc biệt khi kết hợp cả 3 yếu tố trên thì độ đặc hiệu đạt 100%, giá trị chẩn đoán dương tính 100%, giá trị chẩn đoán âm tính 44% [95]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của Crobeddu E ở các yếu tố: mức độ nặng trên lâm sàng phân loại theo WFNS, mức độ xuất huyết dưới nhện phân loại theo Fisher, nhưng trái ngược về yếu tố tuổi. Chúng tôi thấy rằng tuổi ≥ 60 nguy cơ xuất hiện biến chứng tăng lên, còn của Crobeddu E thì tuổi dưới 68 thì biến chứng ít xuất hiện hơn. Sự khác biệt về yếu tố tuổi có sự khác biệt này cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để đánh giá, tuy nhiên các tác giả đều thống nhất ở điểm tuổi bệnh nhân càng cao, tiên lượng bệnh nhân càng nặng, mà sự xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ cũng là yếu tố tiên lượng nặng với bệnh nhân.

4.4.2. Giá trị dự báo biến chứng DCI của một số yếu tố nguy cơ trong mô hình hồi quy Logistic.

Chúng tôi xây dựng mô hình hồi quy Logistic với biến phụ thuộc là xuất hiện biến chứng DCI, các biến độc lập lần lượt là: tuổi ≥ 60 , ngất khi khởi phát, điểm GCS lúc nhập viện ≤ 9 , liệt nửa người, phân loại theo WFNS ≥ 3 , điểm APACHE II > 9 , chảy máu não thất, kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$. Kết quả phân tích được trình bày trong bảng 3.28. Trong mô hình này, chúng tôi thấy nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 4,53 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,184-17,323) nếu túi phình bị vỡ có đường kính $\geq 5\text{mm}$. Theo Inagawa T (2009), biến chứng DCI xuất hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân có kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$ với OR là 2,5 (khoảng tin cậy 95%: 1,1-5,8) [121]. Như vậy, kết quả phân tích của chúng tôi tương tự như kết luận của Inagawa T và cũng phù hợp với y văn, các biến chứng nặng nề: chảy máu tái phát, DCI, tràn dịch não... xảy ra nhiều hơn ở những bệnh nhân có kích thước phình mạch bị vỡ lớn.

4.4.3. Giá trị mô hình dự đoán biến chứng DCI xây dựng dựa trên các yếu tố nguy cơ.

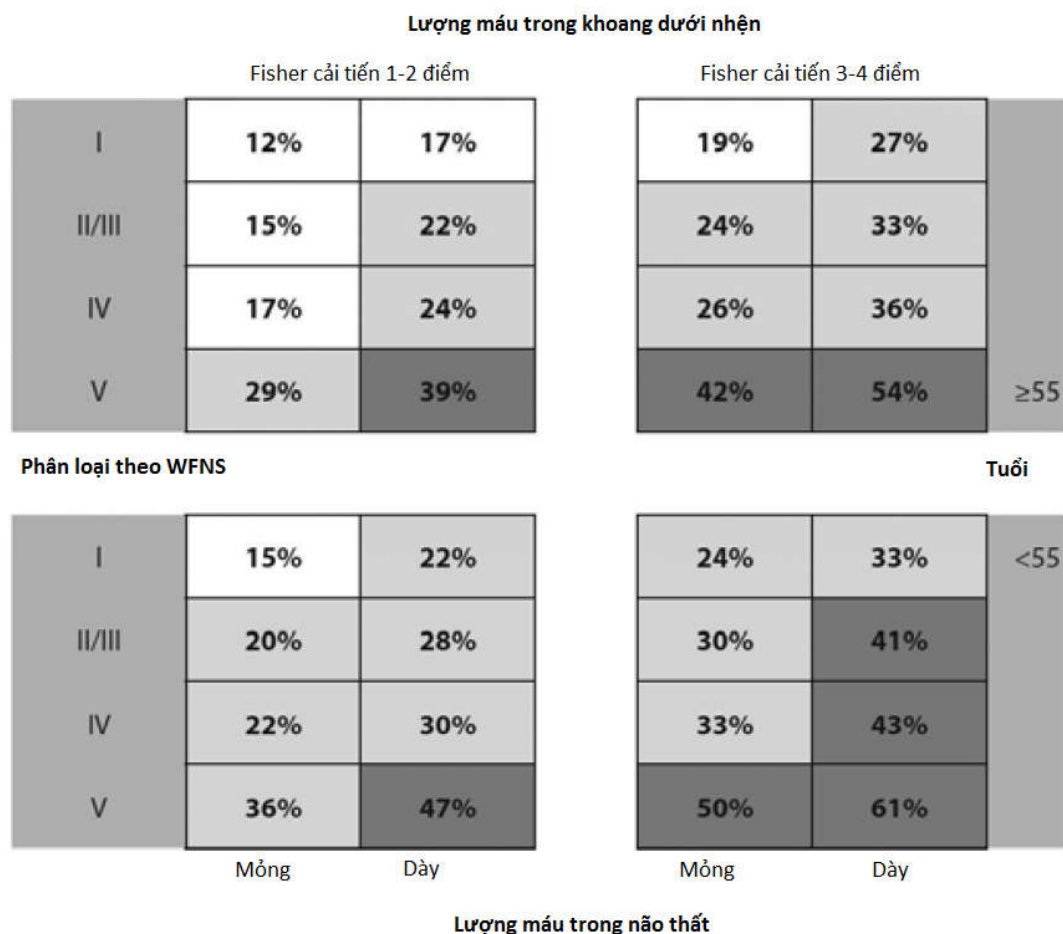
Chúng tôi xây dựng mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI dựa trên các yếu tố có sự khác biệt giữa hai nhóm xuất hiện biến chứng DCI và không xuất hiện biến chứng DCI: tuổi, ngất khi khởi phát, mức độ hôn mê theo thang điểm GCS lúc nhập viện, liệt nửa người, phân loại theo WFNS, điểm APACHE II, chảy máu não thất và kích thước túi phình, thu được 2 mô hình tối ưu nhất như sau:

Mô hình 1 (Bảng 3.29, dựa vào các yếu tố: tuổi ≥ 60 , ngất khi khởi phát, điểm GCS lúc nhập viện ≤ 9 , liệt nửa người, phân loại theo WFNS, điểm APACHE II > 9 , chảy máu não thất, kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$): khi xuất hiện mỗi yếu tố: tuổi ≥ 60 , ngất khi khởi phát, điểm GCS lúc nhập viện ≤ 9 , liệt nửa người, điểm APACHE II > 9 , kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$ được tính là 1 điểm cộng vào mô hình, mỗi mức độ phân loại theo WFNS được tính số điểm tương ứng vào mô hình (mức độ WFNS 1,2,3,4,5 tương ứng 1,2,3,4,5 điểm cộng trong mô hình) và chảy máu vào não thất, mỗi não thất được tính 1 điểm (chảy máu vào 0,1,2,3,4 não thất được tính tương ứng 0,1,2,3,4 điểm cộng trong mô hình). Như vậy điểm tối đa mô hình đạt được là 15 điểm. Kết quả phân tích hồi quy đa biến mô hình được trình bày trong bảng 3.30 và thể hiện bằng đường cong ROC trình bày trên biểu đồ 3.5. Dựa theo công thức Youden, lựa chọn được cut-off là 4 điểm với độ nhạy là 95,45% và độ đặc hiệu là 54,84%. Diện tích dưới đường cong là 0,7724 (khoảng tin cậy 95%: từ 0,6706 đến 0,8742). Với kết quả này, mô hình 1 cho thấy khả năng tiên lượng sự xuất hiện của biến chứng DCI là khá tốt ở điểm cắt 4 điểm, với diện tích dưới đường cong gần với 0,8.

Mô hình 2 (Bảng 3.31, dựa vào các yếu tố: tuổi ≥ 60 , ngất khi khởi phát, điểm GCS lúc nhập viện ≤ 9 , liệt nửa người, phân loại theo WFNS ≥ 3 , điểm APACHE II > 9 , có chảy máu não thất, kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$): khi xuất hiện mỗi yếu tố trên được tính 1 điểm vào mô hình. Như vậy điểm tối đa mô hình đạt được là 8 điểm. Kết quả phân tích hồi quy đa biến mô hình 2 được trình bày trong bảng 3.32 và thể hiện bằng đường cong ROC trong trình bày trên biểu đồ 3.6. Dựa theo công thức Youden, lựa chọn được cut-off là 4 điểm với độ nhạy 77,27% và độ đặc hiệu 70,97%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,7867 (khoảng tin cậy 95%: từ 0,6835 đến 0,8898). Với kết quả này, mô hình 2 cho thấy khả năng tiên lượng sự xuất hiện của biến chứng DCI là rất tốt ở điểm cắt 4 điểm, với diện tích dưới đường cong xấp xỉ 0,8.

So sánh diện tích dưới đường cong của 2 mô hình (biểu đồ 3.7), chúng tôi thấy mô hình 2 có thể dự đoán sớm biến chứng DCI tốt hơn mô hình 1 bởi: mô hình 2 ít điểm gấp khúc hơn và ở điểm cắt được chọn theo công thức Youden, diện tích dưới đường cong lớn hơn và tiệm cận 0,8 (mức rất tốt).

Mô hình dự báo DCI ở bệnh nhân XHDN của de Rooij NK và cộng sự (2013) xây dựng dựa trên 4 yếu tố tuổi, phân loại lâm sàng theo WFNS, lượng máu trong khoang dưới nhện và lượng máu trong não thất. Theo mô hình này khoảng 20% bệnh nhân có nguy cơ thấp và khoảng 20% bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI cao. Giá trị dự báo của mô hình ở mức khá với diện tích dưới đường cong ROC 0,69. Nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng lên (trên 40%) khi bệnh nhân có tuổi trẻ (< 55 tuổi), mức độ nặng trên lâm sàng theo WFNS 4-5, lượng máu trong khoang dưới nhện nhiều (modified Fisher độ 3-4), máu trong não thất nhiều [94].



Hình 4.6. Mô hình dự báo DCI ở bệnh nhân XHDN

** Nguồn: de Rooij NK et al (2013) [94].*

Chúng tôi cũng đã thử áp dụng mô hình của de Rooij NK trên dữ liệu các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, kết quả được trình bày trong Bảng 4.1. Phân tích cho thấy cho thấy diện tích dưới đường cong của mô hình là 0,6474, chỉ ở mức trung bình.

Bảng 4.1. Giá trị mô hình dự đoán sớm biến chứng DCI của de Rooij khi áp dụng trên bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi.

Mô hình của de Rooij	Số bệnh nhân n=84	Tỷ lệ %	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
0 điểm	4	4,76	100%	0%
1 điểm	20	23,81	100%	6,45%
2 điểm	29	34,52	90,91%	35,48%
3 điểm	22	26,19	50%	67,74%
4 điểm	9	10,71	13,64%	90,32%

Điểm cắt của mô hình 2 điểm, độ nhạy 90,91%, độ đặc hiệu 35,48%, diện tích dưới đường cong 0,6474 (khoảng tin cậy 95%: từ 0,52893 đến 0,76579).

Mô hình dự đoán sớm khả năng không xuất hiện biến chứng DCI của Crobeddu E (2012) và cộng sự dựa trên 3 yếu tố là tuổi không nhỏ hơn 68, phân loại WFNS khi nhập viện từ 1 đến 3 và mức độ xuất huyết dưới nhện trên phim chụp cắt lớp vi tính phân loại theo Fisher độ 1 đến 2. [95].

Bảng 4.2. Giá trị mô hình dự đoán khả năng không xuất hiện biến chứng DCI của Crobeddu E khi áp dụng trên bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi.

Mô hình của Crobeddu	Số bệnh nhân n=84	Tỷ lệ %	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
0 điểm	31	36,90	100%	0%
1 điểm	41	48,81	70,97%	59,09%
2 điểm	11	13,10	19,35%	100%
3 điểm	1	1,19	1,61%	100%

Điểm cắt của mô hình 1 điểm, độ nhạy 70,97%, độ đặc hiệu 59,09%, diện tích dưới đường cong 0,6899 (khoảng tin cậy 95%: từ 0,58233 đến 0,79744).

Áp dụng mô hình của Crobeddu E trên dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi được trình bày trong bảng 4.2. Như vậy, khi áp dụng mô hình của Crobeddu E vào phân tích dữ liệu bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, khả năng dự đoán không xuất hiện biến chứng DCI không cao (diện tích dưới đường cong $<0,6$) và chỉ có 1 bệnh nhân kết hợp cả 3 yếu tố (Tuổi không nhỏ hơn 68, phân loại WFNS khi nhập viện từ 1 đến 3 và mức độ xuất huyết dưới nhện trên phim chụp cắt lớp vi tính phân loại theo Fisher độ 1 đến 2).

Diện tích dưới đường cong của mô hình dự đoán sớm biến chứng DCI mà chúng tôi xây dựng lớn hơn các mô hình của de Rooij và mô hình của Crobeddu E có thể do chúng tôi sử dụng nhiều biến tiên lượng hơn.

Mô hình của Qureshi AI và cộng sự (2000) dựa trên các yếu tố: độ dày của máu trong khoang dưới nhện, tốc độ trung bình dòng máu chảy qua động mạch não giữa đo được trên Doppler xuyên sọ cao, hôn mê theo GCS <14 điểm, vỡ phình mạch ở vòng tuần hoàn não trước và cảnh trong để tiên lượng DCI. Tuy nhiên mô hình này không thể áp dụng giai đoạn bệnh nhân nhập viện bởi chỉ số Doppler xuyên sọ được đo lường đến ngày thứ 5 của bệnh [122].

Một số mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI ở bệnh nhân XHDN sử dụng kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính tưới máu thực hiện trong giai đoạn sớm của bệnh như: Etminan N và cộng sự (2013), phân tầng nguy cơ bị biến chứng DCI dựa vào lượng máu trong khoang dưới nhện (chụp cắt lớp vi tính thường quy) và chỉ số thời gian di chuyển trung bình đo được bằng kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính tưới máu thực hiện trong 12 giờ kể từ khi khởi phát ở 51 bệnh nhân XHDN, kết quả là những bệnh nhân có lượng máu trong khoang dưới nhện nhiều hơn 50ml và thời gian di chuyển trung bình lớn hơn 4,2 giây nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI cao hơn gấp 11,045 lần (khoảng tin cậy 95%: từ 2,828 đến 43.137), chỉ số Likelihood là 5,455, độ nhạy 81,8%, độ đặc hiệu 85% [98]. Pham M và cộng sự (2007) nghiên cứu 38

bệnh nhân XHDN, thấy những thay đổi tưới máu não trên bản đồ thời gian đạt đỉnh đến trước (từ 2 đến 5 ngày) và tương xứng với tổn thương nhồi máu não nhìn thấy được trên chụp cắt lớp vi tính sọ não thường quy với độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 67% [99]. Lagares A và cộng sự (2012) nghiên cứu 39 bệnh nhân XHDN được chụp cắt lớp vi tính tưới máu ở thời điểm nhập viện, thấy mức độ rối loạn tưới máu não tương xứng với mức độ nặng của bệnh nhân trên lâm sàng cũng như mức độ chảy máu trong sọ, đặc biệt nếu thời gian di chuyển trung bình trung bình $>5,9$ giây thì giá trị tiên đoán dương tính với DCI là 100%, kết cục xấu là 90% [100]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên đều là nghiên cứu đơn trung tâm, cỡ mẫu còn nhỏ. Khi phân tích dữ liệu tổng hợp từ 11 nghiên cứu với 570 bệnh nhân với tiêu chuẩn đầu ra là biến chứng DCI, được chụp cắt lớp vi tính tưới máu não ở thời điểm trước 72 giờ kể từ khi khởi phát, Cremers CHP và cộng sự (2014) nhận thấy các chỉ số lưu lượng máu não, thể tích máu não, thời gian di chuyển trung bình, thời gian đạt đỉnh đo được ở giai đoạn nhập viện không có sự khác biệt giữa hai nhóm xuất hiện và không xuất hiện biến chứng DCI [84]. Mặc dù vậy, đây vẫn là hướng nghiên cứu đầy tiềm năng.

Một số mô hình dự đoán, tiên lượng khác được đề xuất dựa trên những kỹ thuật thăm dò tưới máu hiện đại dựa trên đánh giá độ thanh thải Xenon có Giá trị dự báo rất tốt với diện tích dưới đường cong lên đến 0,90. Tuy nhiên kỹ thuật này hiện còn chưa phổ biến để áp dụng rộng rãi và tiêu chuẩn đầu ra nhóm tác giả sử dụng lại là “co thắt mạch não”. Hay mô hình của Dumont TM khá phức tạp với 15 yếu tố, cho diện tích dưới đường cong lên đến 0,96, tuy nhiên tác giả đưa nhiều biến không thể thu thập lúc nhập viện như tốc độ dòng máu qua Doppler xuyên sọ đến ngày thứ 5, phương pháp điều trị phình mạch, dẫn lưu não thất [123].

Như vậy xu hướng ngày nay, các nhà nghiên cứu đang cố gắng xây dựng một mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI sau XHDN với các yếu tố dễ thu thập đánh giá ở thời điểm ban đầu khi bệnh nhân mới nhập viện, để giúp các nhà lâm sàng có thể phân loại bệnh nhân theo nguy cơ, từ đó hoạch định chiến lược theo dõi điều trị tối ưu nhất.

Hai mô hình mà chúng tôi đề xuất, đặc biệt mô hình 2 với các yếu tố đơn giản, dễ thu thập, phân loại, Giá trị dự báo sự xuất hiện biến chứng DCI cũng khá cao (diện tích dưới đường cong tiệm cận 0,8) có thể áp dụng vào thực tế.

4.5. Những hạn chế của đề tài.

Đề tài thực hiện ở 1 trung tâm, cỡ mẫu chỉ đáp ứng được mức tối thiểu của công thức tính, do vậy cần phải kiểm chứng giá trị với cỡ mẫu lớn hơn và từ nhiều trung tâm khác nhau.

Đối tượng nghiên cứu của đề tài mới chỉ thực hiện ở bệnh nhân sau can thiệp nội mạch lấp phình động mạch bằng coil, trong khi còn có những bệnh nhân được điều trị vi phẫu thuật kẹp phình mạch. Vì vậy nên có nghiên cứu xây dựng mô hình dự báo sớm biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát trên đối tượng là những bệnh nhân xuất huyết dưới nhện sau điều trị vi phẫu thuật.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 84 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch tại Khoa Cấp Cứu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01 năm 2015 đến hết tháng 04 năm 2018, có tuổi trung bình là $57,6 \pm 11,8$, nữ giới chiếm 57,69%, chúng tôi thấy:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.

- Triệu chứng lúc khởi phát: đau đầu chiếm 82,05%, ngất 11,54%

- Tình trạng bệnh nhân lúc vào viện: hôn mê theo thang điểm Glasgow dưới 12 điểm 55,13%, liệt nửa người 24,36%. Mức độ nặng đánh giá theo thang điểm APACHE II ≤ 9 điểm chiếm 62,82%. Mức độ thương tổn thần kinh đánh giá theo thang điểm WFNS: độ 4 chiếm 34,62% và độ 5 chiếm 10,26%.

- Đặc điểm hình ảnh học: mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher độ 4 chiếm 50%. 89,74% bệnh nhân nghiên cứu có 1 túi phình, kích thước túi phình mạch não bị vỡ lớn hơn 5mm chiếm 53,85%.

- Tất cả các bệnh nhân được điều trị can thiệp nội mạch: 78,21% bệnh nhân tắc hoàn toàn túi phình. Có 22 bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, biến chứng xuất hiện nhiều nhất vào ngày thứ 3 đến thứ 6 của bệnh. Có 6 bệnh nhân tràn dịch não tủy, 1 bệnh nhân chảy máu tái phát.

- Kết cục lúc ra viện: 80,77 % hồi phục tốt, 15,38% mang di chứng nặng, tỷ lệ tử vong 3,85%.

2. Một số yếu tố lâm sàng, hình ảnh học giúp dự đoán sớm thiếu máu não cục bộ thứ phát ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch.

Qua phân tích, so sánh một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh giữa những bệnh nhân có biến chứng và không có biến chứng DCI chúng tôi thấy yếu tố: tuổi ≥ 60 , ngất khi khởi phát, hôn mê GCS ≤ 9 điểm, liệt nửa người, Độ

WFNS ≥ 3 , Điểm APACHE II > 9 , chảy máu vào não thất và kích thước túi phình bị vỡ $\geq 5\text{mm}$ xuất hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân có biến chứng DCI. Nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 4,53 lần nếu túi phình bị vỡ có đường kính $\geq 5\text{mm}$.

Mô hình dự đoán sớm biến chứng DCI dựa vào sự kết hợp các yếu tố trên tại điểm cắt là 4 có khả năng dự đoán nguy cơ bệnh nhân xuất hiện DCI với OR là 8,31, độ nhạy 77,27%, độ đặc hiệu 70,97%, diện tích dưới đường cong 0,7867.

KIẾN NGHỊ

Can thiệp nội mạch và điều trị sau can thiệp nội mạch bệnh nhân xuất huyết dưới nhện chỉ thực hiện được ở một số trung tâm khám chữa bệnh chuyên sâu, đặc thù của những trung tâm này là lưu lượng bệnh nhân thường rất lớn, do vậy, có thể áp dụng mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI sau XHDN mà chúng tôi xây dựng dựa trên các yếu tố dễ thu thập đánh giá trong những ngày đầu sau khi bệnh nhân nhập viện có thể giúp các nhà lâm sàng phân loại bệnh nhân XHDN theo nguy cơ, từ đó hoạch định chiến lược theo dõi điều trị tối ưu nhất.

Cần tiếp tục nghiên cứu, hoàn thiện mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI sau XHDN với cỡ mẫu lớn, đa trung tâm, trên cả bệnh nhân sau can thiệp nội mạch và vi phẫu thuật.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phan Anh Phong, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh (2016). Một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học giúp dự đoán sớm biến chứng thiếu máu não cục bộ sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch, *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 439 (03/2016), 118-123.
2. Phan Anh Phong, Mai Duy Tôn, Vũ Đăng Lư, Nguyễn Đạt Anh (2017). Mô hình tiên lượng biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát ở bệnh nhân chảy máu dưới nhện do vỡ phình mạch, *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 461 (12/2017), 128-132.
3. Phan Anh Phong, Mai Duy Tôn, Vũ Đăng Lư, Nguyễn Đạt Anh (2018). Dự đoán sớm biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát sau chảy máu dưới nhện do vỡ phình mạch dựa vào lâm sàng, hình ảnh học, *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 472 (11/2018), 70-77.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A et al (1997). Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 28, 660-664.
2. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE et al (1994). Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25, 1342-1347.
3. Johnston SC, Selvin S, Gress DR (1998). The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 50, 1413-1418.
4. Jonathan LB, Joon KS, David WN (2006). Cerebral Aneurysms. *NEJM*, 355, 928-939.
5. Jose IS, Robert WT, Warren RS (2006). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *NEJM*, 354, 387-396.
6. Solomon CG, Lawton MT, Vates GE (2017). Subarachnoid hemorrhage, *NEJM*, 377, 257-266.
7. Karol PB, Marek C, Peter JK et al (2013). Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nature Reviews Neurology*, 9, 152-163.
8. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M et al (2012). Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *British Journal of Anaesthesia*, 109(3), 315–329.
9. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J et al (2010). Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*, 41, 2391–2395.

10. Kassell NF (1993). The role of vasospasm overall outcome from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebral vasospasm*, Elsevier, Amsterdam, 27–28.
11. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR et al (1985). Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 16, 562-572.
12. Macdonald RL, Weir B (1997). Cerebral vasospasm: prevention and treatment. *Cerebrovascular disease*, Lippincott Raven, Philadelphia, 1111–1121.
13. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O et al (1996). Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 84, 35–42.
14. Macdonald RL (2015). Vasospasm: My first 25 years - What work? What didn't? What next? *Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage*, vol 120, Acta Neurochirurgica Supplementum, New York, 1-10.
15. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR et al (2016). The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Critical Care*, 20:21.
16. Nornes H (1973). The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg*, 39, 226–234.
17. Grote E, Hassler W (1988). The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 22, 654.
18. Bederson JB, Germano IM, Guarino L (1995). Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new non-craniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke*, 26, 1086–1091.
19. Bederson JB, Levy AL, Ding WH et al (1998). Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 42, 352–360.

20. Schmieder K, Moller F, Engelhardt M et al (2006). Dynamic cerebral autoregulation in patients with ruptured and unruptured aneurysms after induction of general anesthesia. *Zentralbl Neurochir*, 67, 81–87. [PubMed: 16673240]
21. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn HM (2001). Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Crit Care Med*, 29, 158–163. [PubMed: 11176177]
22. Alkan T, Tureyen K, Ulutas M et al (2001). Acute and delayed vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage: local cerebral blood flow, histopathology, and morphology in the rat basilar artery. *Arch Physiol Biochem*, 109, 145–153. [PubMed: 11780775]
23. Pennings FA, Bouma GJ, Ince C (2004). Direct observation of the human cerebral microcirculation during aneurysm surgery reveals increased arteriolar contractility. *Stroke*, 35, 1284–1288. [PubMed: 15087565]
24. Uhl E, Lehmborg J, Steiger HJ, Messmer K (2003). Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery*, 52, 1307–1315. [PubMed: 12762876]
25. Mohammed S, Jinglu A, Katarina L et al (2013). Mechanisms of microthrombosis and microcirculatory constriction after experimental subarachnoid hemorrhage. *Cerebral Vasospasm: Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage*, vol 115, Acta Neurochirurgica Supplementum, Wien, 185-192.
26. Fatima AS, Jack H, Ryszard MP et al (2012). The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*, 97(1), 14–37.

27. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG (2009). Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*, 40, 331–339. [PubMed: 19182083]
28. Cunningham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD (1994). Serum neurone-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta*, 230, 117–124. [PubMed: 7834863]
29. Kuroiwa T, Tanabe H, Arai M, Ohta T (1994). Measurement of serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage and intracerebral hemorrhage. *No Shinkei Geka*, 22, 531–535. [PubMed: 8015673]
30. Mabe H, Suzuki S, Mase M, Umemura A, Nagai H (1991). Serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*, 36, 170–174. [PubMed: 1876966]
31. Sehba FA, Schwartz AY, Cheresnev I et al (2000). Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20, 604–611. [PubMed: 10724124]
32. Durmaz R, Ozkara E, Kanbak G et al (2008). Nitric oxide level and adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Turkish neurosurgery*, 18, 157–164. [PubMed: 18597230]
33. Petzold A, Rejdak K, Belli A et al (2005). Axonal pathology in subarachnoid and intracerebral hemorrhage. *J Neurotrauma*, 22, 407–414. [PubMed: 15785235]
34. Petzold GC, Haack S, von Bohlen Und Halbach O et al (2008). Nitric oxide modulates spreading depolarization threshold in the human and rodent cortex. *Stroke*, 39, 1292–1299. [PubMed: 18309156]

35. Levin ER (1995). Endothelins, *NEJM*, 333, 356–363. [PubMed: 7609754]
36. Rothoerl RD, Ringel F (2007). Molecular mechanisms of cerebral vasospasm following aneurysmal SAH. *Neurol Res*, 29, 636–642. [PubMed: 18173899]
37. Kramer A, Fletcher J (2009). Do endothelin-receptor antagonists prevent delayed neurological deficits and poor outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage?: a meta-analysis. *Stroke*, 40, 3403–3406. [PubMed: 19679843]
38. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S et al (2008). Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*, 39, 3015–3021. [PubMed: 18688013]
39. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E et al (2011). Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*, 10, 618–625. [PubMed: 21640651]
40. Nogueira RG, Bodock MJ, Koroshetz WJ et al (2007). High-dose bosentan in the prevention and treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: an open-label feasibility study. *Neurocrit Care*, 7, 194–202. [PubMed: 17901934]
41. Vergouwen MD (2009). Effect of Endothelin-Receptor Antagonists on Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Remains Unclear. *Stroke*, 40, 714. [PubMed: 19875735]

42. Guo Z, Sun X, He Z, et al (2010). Matrix metalloproteinase-9 potentiates early brain injury after subarachnoid hemorrhage, *Neurol Res*, 32, 715–720. [PubMed: 19703360]
43. Zhang S, Wang L, Liu M et al (2010). Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2:CD006778. [PubMed: 20166088]
44. Ayer R, Zhang J (2010). Connecting the early brain injury of aneurysmal subarachnoid hemorrhage to clinical practice. *Turk Neurosurg*, 20, 159–166.
45. Osuka K, Suzuki Y, Tanazawa T et al (1998). Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*, 140, 943–951
46. Mathiesen T, Edner G, Ulfarsson E et al (1997). Cerebrospinal fluid interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 87, 215–220.
47. Reuben J, Hilary M (2008). Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *ACNR*, 2(8), 26-29.
48. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6, 1–9.
49. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG (1977). Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm - the clinical manifestations. *Neurosurgery*, 1, 245-248.
50. Weir B, Grace M, Hansen J et al (1978). Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*, 48, 173–178.
51. Dorsch NW (2011). A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture, *Acta Neurochir Suppl*, 110(1), 5–6.

52. Dorsch NW, King MT (1994). A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: incidence and effects”, *J Clin Neurosci*, 1, 19–26.
53. Naidech AM, Drescher J, Tamul P et al (2006). Acute physiological derangement is associated with early radiographic cerebral infarction after subarachnoid haemorrhage, *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 77, 1340–1344.
54. Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL (2011). Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and - independent effects, *Stroke*, 42, 924–929.
55. Minhas PS, Menon DK, Smielewski P et al (2003). Positron emission tomographic cerebral perfusion disturbances and transcranial Doppler findings among patients with neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery*, 52, 1017–1024.
56. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A et al (1998). Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review, *Neurology*, 50, 876–883.
57. Petruk KC, West M, Mohr G et al (1988). Nimodipine treatment in poorgrade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial, *J. Neurosurg*, 68, 505–517.
58. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA et al (2000). Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *J Neurosurg*, 92, 284–290.
59. Jens PD, Sebastian M, Andrew M et al (2009). Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*, 132, pp1866–1881.

60. Hirashima Y, Nakamura S, Endo S et al (1997). Elevation of platelet activating factor, inflammatory cytokines, and coagulation factors in the internal jugular vein of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurochem Res*, 22, 1249–1255.
61. Frijns CJM, Fijnheer R, Algra A et al (2006). Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 77, 77–83.
62. Hirashima Y, Nakamura S, Suzuki M et al (1997). Cerebrospinal fluid tissue factor and thrombin–antithrombin III complex as indicators of tissue injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 28, 1666–1670.
63. Ikeda K, Asakura H, Futami K et al (1997). Coagulative and fibrinolytic activation in cerebrospinal fluid and plasma after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 41, 344–349.
64. Peltonen S, Juvela S, Kaste M et al (1997). Hemostasis and fibrinolysis activation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 87, 207–214.
65. Suzuki S, Kimura M, Souma M et al (1990). Cerebral microthrombosis in symptomatic cerebral vasospasm - a quantitative histological study in autopsy cases. *Neurol Med Chir*, 30, 309–316.
66. Stein SC, Browne KD, Chen XH et al (2006). Thrombo-embolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. *Neurosurgery*, 59, 781–787.
67. Bang OY, Saver JL, Buck BH et al (2008). Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 79, 625–629.
68. Macdonald RL (2013). History and definition of delayed cerebral ischemia. *Cerebral Vasospasm: Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage*, vol 115, Acta Neurochirurgica Supplementum, New York, 185-192.

69. Sanelli PC, Kishore S, Gupta A et al (2013). Delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: proposal of an evidence-based combined clinical and imaging reference standard. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(12), 2209-2214
70. Jawad N, Kok HY, Gulraiz A et al (2013). Transcranial Doppler Ultrasound: A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care. *International journal of vascular medicine* 2013(6), Article ID 629378.
71. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC et al (2001). Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke*, 32, 2292–2298.
72. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DF et al (1999). Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 44(6), 1237–1248.
73. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH et al (2004). Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment transcranial Doppler ultrasonography: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 62(9),1468-1481.
74. Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA et al (1994). Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25(11), 2187–2197.
75. Soustiel JF, Shik V, Shreiber R et al (2002). Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified “Lindegaard index” based on imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery. *Stroke*, 33(1), 72–77.

76. Wozniak MA, Sloan MA, Rothman MI et al (1996). Detection of vasospasm by transcranial Doppler sonography: the challenges of the anterior and posterior cerebral arteries. *Journal of Neuroimaging*, 6(2), 87–93.
77. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM et al (2009). Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke*, 40(6),1963-1968.
78. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR (2015). Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 1–8.
79. Pierre B, Jean-Francois P, Ilaria A et al (2016). Noninvasive Vascular Methods for Detection of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Neurophysiol*, 33, 260–267.
80. Janjua N, Mayer SA (2003). Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care*, 9(2), 113–119.
81. Jena NM, Vivek M, Jonathan R et al (2013). Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm. *Neurology Research International*, Article ID 415960.
82. Mortimer AM, Steinfort B, Faulder K et al (2016). Delayed infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Can the role of severe angiographic vasospasm really be dismissed? *J Neuro Intervent Surg*, 0, 1–7.
83. Greenberg ED, Gold R, Reichman M et al (2010). Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 31(10), 1853–1860.

84. Cremers CHP, van der Schaaf IC, Wensink E et al (2014). CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34, 200–207.
85. Cremers CHP, Jan WD, Vergouwen MD et al (2015). Different CT perfusion algorithms in the detection of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*, 57, 469–474.
86. Wintermark M, Ko NU, Smith WS et al (2006). Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Utility of Perfusion CT and CT Angiography on Diagnosis and Management. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27, 26–34.
87. Frank H, Christof W, Martin B et al (2005). Perfusion weighted magnetic resonance imaging in patients with vasospasm: A useful new tool in the management of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 56, 28-35.
88. Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA et al (1999). Diffusion- and perfusion-weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 30(3), 599–605.
89. Oliveira M, Alberto G, Tom RM et al (2016). The critical care management of poorgrade subarachnoid haemorrhage. *Critical Care*, 20(21), 1-19.
90. Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT et al (2004). Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol*, 115(12), 2699-2710.

91. Yousef KM, Balzer JR, Cragoc EA (2014). Transcranial regional cerebral oxygen desaturation predicts delayed cerebral ischaemia and poor outcomes after subarachnoid haemorrhage: A correlational study, *Intensive Crit Care Nurs*, 30(6), 346–352.
92. Hijdra A, vanGijn J, Nagelkerke NJ et al (1988). Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Stroke*, 19, 1250-1256.
93. Fergusen S, Macdonald RL (2007). Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 60(4), 658-667.
94. de Rooij NK, Greving JP, Rinkel GJE et al (2013). Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage - Development and validation of a practical risk chart. *Stroke*, 44, 1288-1294.
95. Crobeddu E, Mittal MK, Dupont S et al (2012). Predicting the lack of development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 43, 697-701.
96. Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N et al (2002). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 50(4), 741–748.
97. Carrera E, Schmidt JM, Oddo M et al (2009). Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 65(2), 316-323.
98. Etminan N, Beseoglu K, Heiroth HJ et al (2013). Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 44(5), 1260-1266.

99. Pham M, Johnson A, Bartsch AJ et al (2007). CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 69(8), 762-765.
100. Lagares A, Cicuendez M, Ramos A et al (2012). Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study. *Acta Neurochir*, 154(3), 405-411.
101. Nguyễn Thị Kim Liên (2004). Các yếu tố tiên lượng khi nhập viện sau xuất huyết khoang dưới nhện tự phát, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 8, phụ bản 1, 27 – 32.
102. Võ Hồng Khôi (2012). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh Doppler xuyên sọ và cắt lớp vi tính 64 dãy ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện, *Luận án tiến sĩ y học*, Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
103. Trương Việt Dũng (2017). Đối tượng nghiên cứu. *Phương pháp nghiên cứu khoa học- Thiết kế nghiên cứu lâm sàng*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 57-75.
104. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd et al (2011). Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocritical Care*, 15, 211–240.
105. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM et al (2015). Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Critical Care*, 19 (1), 309-319.
106. Trương Văn Hùng (2007). Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và xử trí xuất huyết dưới nhện tại bệnh viện Bạch Mai, *Luận văn thạc sĩ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.

107. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A et al (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis, *Lancet Neurol*, 8(7), 635-642.
108. Rincon F, Rosenwasser RH, Dumont A (2013). The epidemiology of admissions of non-traumatic subarachnoid hemorrhage in the United States, *Neurosurg*, 73, 217–222.
109. Ghods AJ, Lopes D, Michael C (2012). Gender differences in cerebral aneurysm location, *Frontiers in Neurology*, 78(3), 1-6.
110. Juvola S, Poussa K, Porras M (2001). Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a longterm follow-up study, *Stroke*, 32, 485–491.
111. Đào Văn Nhân, Nguyễn Văn Trung, Đỗ Anh Vũ và cộng sự (2014). Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và kết quả vi phẫu thuật bệnh nhân túi phình động mạch não. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 18, Phụ bản của Số 6, 192-197.
112. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S et al (2017), PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study, *Stroke*, 48(8), 2105-2112.
113. Vũ Đăng Lưu (2012). Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phình động mạch não vỡ bằng can thiệp nội mạch, *Luận án tiến sĩ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
114. Pierot L, Wakhloo AK (2013). Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms Current Status, *Stroke*, 44, 2046-2054.
115. Jeong YG, Jung YT, Kim MS et al (2009). Size and location of ruptured intracranial aneurysms, *J Korean Neurosurg Soc*, 45(1), 11–15.

116. Korja M, Kivisaari R, Jahromi BR et al (2017). Size and location of ruptured intracranial aneurysms: consecutive series of 1993 hospital-admitted patients, *Journal of Neurosurgery*, 127(4), 748-753.
117. Froelich JJ, Neilson S, Peters-Wilke J et al (2016). Size and location of ruptured intracranial aneurysms: A 5-year clinical survey, *World Neurosurg*, 91, 260-265.
118. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD et al (2004). Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Stroke*, 35(8), 1862-1866.
119. Pierot L, Cognard C, Ricolfi F et al (2010). CLARITY Investigators Immediate anatomic results after the endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: analysis in the CLARITY series, *AJNR Am J Neuroradiol*, 31, 907-911.
120. Nguyễn Văn Vỹ (2010). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và một số biến chứng của bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch thông trước, *Luận văn thạc sĩ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
121. Inagawa T (2010). Size of ruptured intracranial saccular aneurysms in patients in Izumo City, Japan, *World Neurosurg*, 73, 84-92.
122. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY et al (2000). Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Crit Care Med*, 28, 984-990.
123. Dumont TM, Rughani AI, Tranmer BI (2011). Prediction of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with an artificial neural network: feasibility and comparison with logistic regression models, *World Neurosurg*, 75, 57-63.

PHỤ LỤC

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Họ và tên bệnh nhân:.....

Tuổi: Giới tính: 1. Nam 2. Nữ. Điện thoại liên hệ:

Địa chỉ:.....

Vào viện: giờ..... ngày..... tháng năm 201....

Số bệnh án:.....

TIỀN SỬ BỆNH

1. Tăng huyết áp: Thời gian:năm. Con số HA cao nhất:/.....

Điều trị: 1. Thường xuyên. 2. Không thường xuyên. 3. Không điều trị.

2. Hút thuốc lá

Thời gian:..... Số lượng: điều/ngày.

3. Uống rượu

Thời gian:..... Số lượng: ml/ngày.

4. Tiểu đường: 1. Có 2. Không.

5. Đau nửa đầu: 1. Có 2. Không.

6. Động kinh: 1. Có 2. Không.

7. Bệnh lý khác

TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH

8. Triệu chứng khởi phát

1. Đau đầu 2. Co giật 3. Ngất 4. Liệt 5. Hôn mê 6. Nôn

9. Triệu chứng lúc nhập viện

Điểm Glasgow: Mắt... Nói: ... Vận động:... Tổng điểm:.....

Dấu hiệu màng não: 1. Đau đầu 2. Nôn 3. Gáy cứng
4. Dấu hiệu Kernig 5. Vạch màng não

Tình trạng cơ tròn: 1. Không rối loạn 2. Bí tiểu
3. Tiểu không tự chủ 4. Tiểu dầm dề

Liệt nửa người: 1. Có 2. Không.
Liệt VII trung ương: 1. Có 2. Không.
Liệt dây VI: 1. Có 2. Không.
Liệt dây IV: 1. Có 2. Không.
Thất ngôn: 1. Có 2. Không.
Rối loạn nuốt: 1. Có 2. Không.
Đồng tử: 1. Phải: mm 2. Trái: mm
Nhịp tim: ck/phút Huyết áp:/..... mmHg
Thân nhiệt: °C Nhịp thở: ck/phút

10. Khí máu động mạch

PH: PO₂: PCO₂: HCO₃⁻:

11. Xét nghiệm khác:

Hb: Hematocrit: Bạch cầu:
Tiểu cầu: Na⁺: K⁺:
Cl⁻: Calci: Calci ion hóa:
Glucose: Ure: Creatinin:
PT: INR: ATTP:

12. Kết quả chụp CT Scan sọ thường quy lúc nhập viện

Thời điểm chụp: Sau khởi phát: giờ.

Xuất huyết dưới nhện: Vị trí:

1. Dày >1mm 2. Dày <1mm 3. Không thấy máu

Chảy máu vào nhu mô não 1. Có 2. Không Vị trí:

Chảy máu vào não thất: 1. nt 1 2. nt 2 3. nt 3 4. nt 4

Giãn não thất: 1. Có 2. Không

Phù não: 1. Có 2. Không

Nhồi máu não: 1. Có 2. Không

13. Chụp mạch não

Thời điểm chụp: *Sau khởi phát:..... giờ.*
Phương pháp chụp: 1. DSA 2. MSCT 3. MRI
Số lượng túi phình:
Vị trí túi phình:
Kích thước:
Hình dạng:
Co thắt mạch não: 1. Có 2. Không

14. Điều trị can thiệp

Can thiệp nội mạch: *Sau khởi phát:..... giờ.*
Phương pháp can thiệp:.....
Kết quả: Biến chứng;.....
Phẫu thuật: *Sau khởi phát:..... giờ*
Phương pháp:.....
Kết quả: Biến chứng;.....

15. Biến chứng DCI. 1. Có 2. Không

Thời điểm xuất hiện: *Sau khởi phát:..... giờ*
Điểm Glasgow: M... N... V... *Giảm điểm Glasgow.*
Liệt nửa người: 1. Mới 2. Tăng lên 3. Không
Liệt VII trung ương: 1. Mới 2. Tăng lên 3. Không
Liệt dây VI: 1. Mới 2. Tăng lên 3. Không
Liệt dây IV: 1. Mới 2. Tăng lên 3. Không
Thất ngôn: 1. Mới 2. Tăng lên 3. Không
Rối loạn nuốt: 1. Mới 2. Tăng lên 3. Không
Đồng tử: 1. Phải:..... mm 2. Trái:..... mm
Nhịp tim: ck/phút *Huyết áp:/..... mmHg*
Thân nhiệt: °C *Nhịp thở: ck/phút*
Độ bão hòa oxy nhu mô não: Phải..... mmHg. Trái..... mmHg

16. Bảng chứng phát hiện DCI. Thời điểm phát hiện: ngày thứ

1. Chụp cắt lớp vi tính thường quy.

.....

2. Chụp mạch não số hóa xóa nền.

.....

3. Siêu âm Doppler xuyên sọ.

.....

4. Chụp cộng hưởng từ tưới máu não.

	Khu vực tổn thương	Mức độ tổn thương	Giá trị trung bình
CBF			
CBV			
MTT			
TTP			

17. Biến chứng khác

Chảy máu tái phát 1. Có 2. Không

Não úng thủy cấp 1. Có 2. Không

Hạ Na⁺ 1. Có 2. Không

Tổn thương phổi cấp 1. Có 2. Không

Loạn nhịp tim 1. Có 2. Không

Biến chứng khác:.....

.....

18. Kết quả điều trị

GOS

Ra viện ngày thứ.....

Tử vong ngày thứ.....