

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**PHAN ANH PHONG**

**DỰ ĐOÁN SƠM 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

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2019**

**Công trình được hoàn thành tại:**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**1. PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh**

**2. PGS.TS. Vũ Đăng Lưu**

**Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Văn Chi**

**Phản biện 2: PGS.TS. Mai Xuân Hiên**

**Phản biện 3: PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn**

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường

Họp tại Trường Đại học Y Hà Nội

*Vào hồi: giờ phút, ngày tháng năm 2019*

**Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:**

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

intensive care centers, the specificities of which are very large patient flows. Therefore, it is possible to apply the model of early prediction of the occurrence of DCI complications after aneurysm subarachnoid hemorrhage that we built based on the factors easily collected in the early days after hospitalization can help the clinical to classify of patients at risk, from which to formulate strategies for monitoring the optimal treatment.

It is necessary to continue to study and perfect the model of early prediction of DCI complication of aneurysm subarachnoid hemorrhage after intensive therapy with large sample size, in both patients after intravascular intervention and micro surgery.

#### 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 Luru, 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 Luru, 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.

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Đặt vấn đề

Thiếu máu não cục bộ thứ phát là một trong những biến chứng đáng sợ nhất của bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình mạch

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. 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. 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. 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, 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.*

takes 62.82%. WFNS 4 takes 34.62% and WFNS 5 takes 10.26%

- The severity of subarachnoid hemorrhage classification according to Fisher: grade 4 takes 50%. The aneurysm size more than 5 mm takes 53.85%

### 2. The clinical and imaging features help early predicts delayed cerebral ischemia in aneurysm subarachnoid hemorrhage patients

Analyzing the clinical, imaging characteristics between the DCI and non DCI patients group, it showed that the factors: Age  $\geq 60$ , syncope at onset, GCS  $\leq 9$  points, hemiparesis, WFNS  $\geq 3$  points, APACHE II  $> 9$  points, ventricle hemorrhage, and rupture aneurysm size  $\geq 5$ mm appeared more in DCI group than non DCI. The risk of DCI complications increases 4.53 times if the aneurysm ruptures  $\geq 5$ mm in diameter. The early prediction DCI model built up by multi factors at the cut-off 4 could show the risk of DCI with OR = 8.31 (95% CI: 2.4-32.39), sensitivity 77.27%, specificity 70.97%, the AUC is 0.7867 (0.6836 – 0.8898).

## REQUEST

Intravascular interventions and post-intraoperative therapy of patients with aneurysm subarachnoid hemorrhage are only available in a number of

volume (modified Fisher 3-4), large ventricle hemorrhage.

The prediction model of Crobeddu E (2012) et al based on 3 factors: age more than 68 years old, WFNS from 1 to 3, and Fisher 1-2. Especially, in combination of three above, the specificity reached to 100%, and the positive confirmation was 100%, negative confirmation was 44%.

The prediction model of this thesis was more accurate, it might be more factors was enrolled

The current tendency was searching for easy detection factors at the admission point, to build up the model, in purpose of classification, effective treatment strategy.

The model of this thesis also based on the feasible collection factor. However the limited sample size, it need to have more data from multi centers for conclusion.

## CONCLUSIONS

After observation in 84 aneurysm subarachnoid hemorrhage patients at Emergency Dept of Bach Mai hospital, from January 2015 to April 2018, with the average age  $57.6 \pm 11.8$ ; 57.69% females, there are the conclusions:

### 1. The clinical and imaging characteristics of aneurysm subarachnoid hemorrhage patients

- The onset symptoms: headache 82.05%; syncope 11.54%

- The admission symptoms: GCS under 12 points takes 55.13%, hemiparesis 24.36%. APACHE II  $\leq 9$

### 2. Tính cấp thiết của đề tài

Mặc dù đã có rất nhiều nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh, theo dõi và tiếp cận chẩn đoán, dự phòng và điều trị nhưng nhìn chung, tỷ lệ tử vong và tàn phế do thiếu máu não cục bộ thứ phát sau xuất huyết dưới nhện vẫn chưa được cải thiện. Các hướng dẫn điều trị đều nhấn mạnh đến vai trò của xây dựng chiến lược theo dõi, dự phòng, điều trị được cá thể hóa phù hợp với từng người bệnh, vì vậy nghiên cứu các yếu tố giúp dự đoán sớm những bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát là hết sức cần thiết có giá trị khoa học và thực tiễn cao, phù hợp xung hướng nghiên cứu hiện nay trên thế giới.

### 3. Những đóng góp mới của luận án

Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam xây dựng mô hình dựa trên một số yếu tố lâm sàng và 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.

Mô hình dự đoán sớm biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát dựa vào sự kết hợp 8 yếu tố (mỗi yếu tố xuất hiện được tính là 1 điểm): Tuổi  $\geq 60$ , ngất khi khởi phát, hôn mê Glasgow  $\leq 9$  điểm, liệt nửa người, Độ WFNS  $\geq 3$ , Điểm APACHE II  $> 9$ , chảy máu vào não thất, và kích thước túi phình bị vỡ  $\geq 5\text{mm}$  có diện tích dưới đường cong 0,7867 (khoảng tin cậy 95%: 0,6836 – 0,8898), tại điểm cắt là 4 nguy cơ bệnh nhân xuất hiện biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát tăng 8,31 (khoảng tin cậy 95%: 2,4-32,39), độ nhạy 77,27%, độ đặc hiệu 70,97%.

### 4. Bố cục của luận án

Luận án gồm 112 trang: phần đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 34 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 14 trang, kết quả nghiên cứu 25 trang, bàn luận 34 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang. Có 26 hình, 7 biểu đồ, 40 bảng và 123 tài liệu tham khảo (06 tiếng Việt, 117 tiếng nước ngoài).

## Chương 1 TỔNG QUAN

### 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 (XHDN) do vỡ phình mạch. 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%. 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 XHDN, 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 2 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.

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. Tuy nhiên, nhiều bằng chứng cho thấy DCI có thể do nhiều yếu tố gây nên chứ không chỉ là co thắt mạch não.

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

ruptured aneurysm size  $\geq 5$ mm, OR of 2.5 (95% CI: 1.1–5.8). Thus, our analytical results are similar to the conclusions of Inagawa T and are also consistent with literature, severe complications: recurrent bleeding, DCI, hydrocephalus ... occurring more in patients with large ruptured aneurysm size.

### 4.3 The prediction model of DCI complication based on the clinical and imaging features in the first 72 hours.

The model was built up by the multi variances logistic regression: Age  $\geq 60$ , syncope at onset, GCS at admission  $\leq 9$ , hemiparesis, WFNS  $\geq 3$ , APACHE II  $> 9$ , ventricle hemorrhage, aneurysm size  $\geq 5$ mm, one point for each. The highest score was 8. With multi variances in table 3.30 and curve of ROC in table 3.13, according also Youden formulation, the cut-off was 4 with the specificity 70.97%, sensitivity 77.27%. The AUC of ROC was 0.7867 (CI 95%: from 0.6835 to 0.8898). The second model showed the good prediction of the cut-off value at 4 points, the AUC around 0.8.

The DCI prediction model of Rooij NK et al (2013) based on 4 factors: age, WFNS, blood volume in subarachnoid space and blood volume in ventricle. According to this model, 20% patients had low risk, and 20% patients had high risk of DCI. The prediction value in the average, the AUC of ROC 0.69. The risk of DCI increased (more than 40%) in case of: age  $< 55$  years old, WFNS 4-5, large subarachnoid blood

analyzing the cut-off 55 years old in this thesis, the differences between DCI or non DCI was no statistically significant.

Crobeddu E (2012) et al showed 3 factors could predict the DCI complication: more than 68 years old, WFNS at admission 1-3 and Fisher 1-2 in CT scan. Especially, in case of all above, the specificity reached to 100%, the confirmation of diagnosis was 100%, the elimination of diagnosis was 44%. There were also some similarities with this thesis, except the age. This problem need to be more investigated. Temporarily, the older patients were, the more prevalence of DCI complication.

The Logistic regression model with dependent variable that appears DCI complications, independent variables are: age  $\geq 60$ , syncope at onset, GCS point at admission  $\leq 9$ , hemiparesis, WFNS  $\geq 3$ , APACHE II  $> 9$ , intraventricular hemorrhage, ruptured aneurysm size  $\geq 5\text{mm}$ . Analysis results are presented in table 3.13. In this model, we found that the risk of DCI complications increased 4.53 times if the ruptured aneurysm size  $\geq 5\text{mm}$ . According to Inagawa T (2009), DCI complications appear more in patients with

vỏ não lan tỏa... 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...

### **1.2. Chẩn đoán thiếu máu não cục bộ thứ phát.**

Biến chứng thiếu máu não cục bộ thứ phát có bệnh cảnh lâm sàng nhiều khi ẩn dấu hoặc đan xen với các biến chứng khác. 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 thiếu máu não cục bộ thứ phát sau khi loại trừ các chẩn đoán phân biệt. Tuy nhiên, với các bệnh nhân có 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. Các phương pháp thăm dò hiện đại: Doppler xuyên sọ, CT scan, MRI, chụp mạch số hóa xóa nền, đánh giá tưới máu não, theo dõi điện não đồ liên tục, theo dõi thần kinh đa mô thức đã đóng góp vai trò quan trọng vào theo dõi, phát hiện thiếu máu não cục bộ thứ phát.

### **1.3. Nghiên cứu một số yếu tố dự đoán sớm thiếu máu não cục bộ thứ phát.**

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.

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 38°C trong 8 ngày đầu và co thắt mạch não có triệu chứng.

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.

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%.

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.

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

(Table 3.11); and rupture aneurysm  $\geq 5$ mm increases 3.73 times, CI 95% from 1.1 to 12.5 (Table 3.12)

Hijdra et al (1988), in research of DCI prediction factors of 176 subarachnoid patients with GCS < 12 points, Hunt and Hess classification from 3 to 5 (equal with WFNS 3-5), thick subarachnoid blood, ventricle hemorrhage, or Hydrocephalus. These results were similar with the others authors: GCS at admission, neurologic deficit, ventricle hemorrhage.

According to Ferguson S and Macdonald RL (2007), 26% of 2741 subarachnoid patients had cerebral infarction (consequence of DCI). After multivariate analysis, the relation factors were concluded: age, neurologic deficits severity, hypertension, diabetes, body temperature more than 38°C in the first 8 days and vasospasm. The similarities with this thesis were: age, neurologic deficit at admission and the large aneurysm.

In the research of de Rooij NK et al (2013), the risk of DCI increased in case of young patients (<55 years old), WFNS 4-5, subarachnoid blood volume (modified Fisher 3-4), blood volume in ventricle. However, the age of patients had the difference. When



Patients with WFNS more than 3 points was statistically significantly higher ( $p < 0.01$ )

- Patients with DCI had higher prevalence of ventricle hemorrhage (77.27% versus 38.71%)

- In DCI patients group, the proportion of aneurysm size  $\geq 5$ mm significantly higher than the non DCI (77.27% versus 50%,  $p < 0.05$ )

#### **4.2 The prediction value of DCI complication based on the clinical and imaging characteristics in the first 72 hours**

Base on the mono variance logistic regression, the DCI seems relate to the patients with: Age  $\geq 60$  increase 2.23 times, CI 95%: from 1.07 to 4.63 (Table 3.5); syncope at admission increase 2.77 times, CI 95%: from 1.4 to 5.5 (Table 3.6); GCS  $\leq 9$  increase 2.65 times, CI 95%: from 1.3 to 5.3 (Table 3.7), hemiparesis at admission increase 2.3, CI: from 1.2 to 4.7 (Table 3.8); WFNS  $\geq 3$  increases 4.29 times, CI 95%: from 1.58 to 11.61 (Table 3.9); APACHE II  $> 9$  increases 2.16 times, CI 95%: from 1.06 to 4.4 (Table 3.10), the ventricle hemorrhage in 72 first hours increases 3.56 times, CI 95%: from 1.44 to 8.77

chút với tốc độ dòng máu trung bình  $> 180$ cm/s. Khoảng 40% bệnh nhân DCI có giá trị tốc độ dòng máu trung bình không khi nào tăng quá 120cm/s.

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%.

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%.

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%.

## **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

### 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.

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

- Lâm sàng: 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 quỵ 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 đánh giá như sau:

+ Siêu âm Doppler xuyên sọ: Vận tốc dòng chảy của động mạch não giữa: trung bình >120ml/s hoặc tối đa >200ml/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.

imaginary characteristics of 72 first hours, there were some conclusions:

- Patients with DCI were higher, the prevalence of over 60 years old patients were statistically significant than non DCI.

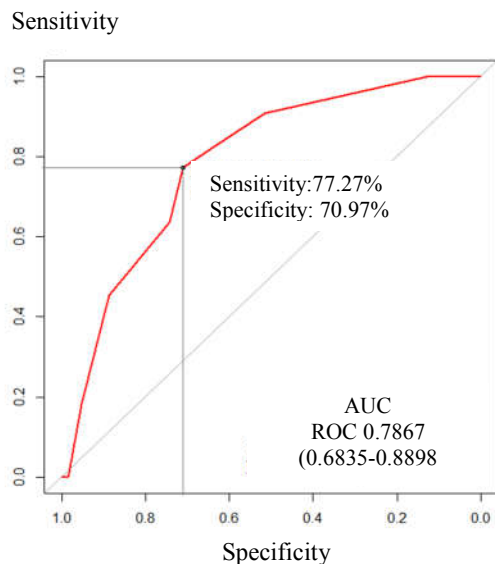
- Syncope at onset were more frequent in the DCI group than non DCI (27.27% and 6.45%, statistical significance  $p < 0.05$ )

- DCI patients also had lower GCS score (median 9 (5-15)) in comparison with non DCI (median 15 (5-15)). The GCS under 9 points was also higher in DCI group than non DCI group (50% versus 19.35%) ( $p < 0.05$ )

- Patients with hemiparesis took 40.91% of DCI complication group, more than non DCI group (16.13%),  $p < 0.05$ .

- Patients with DCI at admission had higher APACHE II score, APACHE II more than 9 points took 54.55% in DCI group, 29.03% in non DCI group,  $p = 0.032$ .

- The DCI patients at admission was classified in more severe group than non DCI according to WFNS.



Graph 3.1: The AUC of ROC

## CHAPTER 4. DISCUSSIONS

### 4.1 The clinical and imaging characteristics of DCI prediction in the first 72 hours

In the observation of 84 aneurysm subarachnoid hemorrhage patients after intervention at Department of Emergency, Bach Mai hospital, there were 84 enrolled patients, in which 22 patients had DCI complication (26.19%). In comparison between non DCI and DCI group in term of clinical, subclinical and

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

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.

- XHDN 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 XHDN nhập viện sau 72 giờ kể từ khi khởi phát.
- Bệnh nhân XHDN 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. Phương pháp nghiên cứu.

#### 2.2.1. 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 XHDN 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.

Point	Sensitivity (CI 95%)	Specificity (CI 95%)
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)
<b>4</b>	<b>77.27% (59.09-90.91)</b>	<b>70.97% (58.06-82.26)</b>
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)

According to Youden formulation, the cut-off was selected at 4 point, with sensitivity 77.27% and specificity 70.97%. The AUC of ROC was 0.7867 (CI 95% from 0.6836 to 0.8898)

The ruptured aneurysm size more than 5 mm, the risk of DCI could high up to 2.25 times (CI 95%: 1.03 – 6.27). Sensitivity 77.27%, Specificity (50%).

**Table 3.13. Logistic regression analysis of risk factors related to DCI.**

Independent variables	OR	95% CI
Age $\geq 60$	2.41	0.689-8.430
Syncope at onset	3.53	0.620-20.101
GCS $\leq 9$ points	4.45	0.357-55.389
Hemiparesis	0.92	0.360-2.340
WFNS $\geq 3$	3.93	0.506-30.559
APACHE II $>9$	0.17	0.011-2.516
Intraventricular hemorrhage	3.45	0.584-20.357
Ruptured aneurysm $\geq 5$ mm	<b>4.53</b>	<b>1.184-17.323</b>

The risk of DCI could high up to 4.53 times if the ruptured aneurysm size more than 5 mm.

### 3.3 The DCI prediction model

The prediction model was built up by Age  $\geq 60$  years old, admission GCS  $\leq 9$ , hemiparesis, WFNS  $\geq 3$ , APACHE II  $>9$ , ventricle hemorrhage and aneurysm size  $\geq 5$ mm. Each of above was graded 1 point.

**Table 3.12 The cut-off of model**

#### 2.2.2. Cỡ mẫu.

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

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

Trong đó:

Mức ý nghĩa thống kê  $\alpha = 0,05$ . Vậy  $Z_{(1-\alpha/2)}^2 = (1,96)^2 = 3,4816$ .

$p_1 = 0,4$ : Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển thành DCI

$p_0 = 0,06$ : Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ thấp tiến triển thành DCI

$\varepsilon = 0,5$ : 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.

### Chương 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 04 năm 2018, chúng tôi thu thập được 84 bệnh nhân XHDN 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 như sau:

##### 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng hình ảnh.

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $56,7 \pm 12,1$ , thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 89 tuổi.

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

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

Triệu chứng lúc nhập viện: Hôn mê Glasgow dưới 12 điểm 55,13%, liệt nửa người 24,36%. Mức độ nặng của bệnh nhân đánh giá theo thang điểm APACHE II  $\leq 9$  điểm chiếm 62,82%

**Bảng 3.1. Mức độ thương tổn thần kinh theo phân loại của WFNS**

Phân loại WFNS	Có DCI		Không có DCI		Tổng cộng		p
	n <sub>1</sub> =22	%	n <sub>2</sub> =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	
<b>Độ 3</b>	<b>5</b>	<b>22,73</b>	2	3,23	7	8,33	
<b>Độ 4</b>	<b>10</b>	<b>45,45</b>	17	27,42	27	32,14	
<b>Độ 5</b>	3	13,64	6	9,68	9	10,71	
<b>Trung vị</b> (nhỏ nhất-lớn nhất)	4(1-5)		1(1-5)		3(1-5)		Mann-Whitney 0,0082

Nhận xét: 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 3.2. Đặc điểm hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não lúc vào viện**

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính	Có DCI		Không có DCI		Tổng cộng		p ( $\chi^2$ )
	n <sub>1</sub> =22	%	n <sub>2</sub> =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
<b>Chảy máu vào não thất</b>	<b>17</b>	<b>77,27</b>	<b>24</b>	<b>38,71</b>	<b>41</b>	<b>48,81</b>	<b>0,002</b>
Giãn não thất	8	36,36	14	22,58	22	26,19	0,207

Nhận xét: 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  $p = 0,002$ .

Total	22	62	84	
-------	----	----	----	--

In the first 72 hours, if APACHE II more than 9 points, DCI risk increase 2.16 times (CI 95%: 1.06-4.4). Sensitivity 54.4% , specificity 70.97%

**Table 3.11 The prediction value of ventricle hemorrhage**

Risk factor	DCI	Non DCI	Total	OR (CI 95%)
Ventricle hemorrhage	17	24	41	3.56 (1.44 – 8.77)
Non ventricle hemorrhage	5	38	43	
Total	22	62	84	

In 72 first hours, patients with ventricle hemorrhage in CT scan had 3.56 times risk for DCI (CI 95%: 1.44-8.77). Sensitivity 77.27%, Specificity 61.29%

**Table 3.12 The prediction value of aneurysm size**

Risk factor	DCI	Non DCI	Total	OR (CI 95%)
Ruptured aneurysm $\geq 5$ mm	17	31	48	2.55 (1.03 – 6.27)
Ruptured aneurysm <5mm	5	31	36	
Total	22	62	84	

At the admission, in case of patients had hemiparesis, the risk of hemiparesis would increase 2.3 times (CI 95%: 1.2-4.7). The sensitivity 40.91%, specificity 83.87%

**Table 3.9 The prediction value of classification factors according WFNS  $\geq 3$**

Risk factor	DCI	Non DCI	Total	OR (CI 95%)
WFNS $\geq 3$	18	25	43	4.29
WFNS $< 3$	4	37	41	(1.58 –
Total	22	62	84	11.61)

At the admission, if patients had WFNS more than 3 points, the risk of DCI would increase 4.29 times (CI 95%: 1.58-11.61). Specificity 59.68%; sensitivity 81.82%.

**Table 3.10 The prediction value of APACHE II  $> 9$**

Risk factor	DCI	Non DCI	Total	OR (CI 95%)
APACHE II $> 9$	12	18	30	2.16 (1.06
APACHE II $\leq 9$	10	44	54	– 4.4)

**Bảng 3.3. Kích thước túi phình.**

Kích thước túi phình	Có DCI		Không có DCI		Tổng cộng		p (Fisher)
	n <sub>1</sub> =22	%	n <sub>2</sub> =62	%	N=84	%	
Kích thước túi phình $< 5\text{mm}$	5	22,73	31	50	36	42,86	0,026
Kích thước túi phình $\geq 5\text{mm}$	17	77,27	31	50	48	57,14	

Nhận xét: 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, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.4. 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 <sup>+</sup>		1					1
Nhiễm trùng							

Nhận xét: Có 22 bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI, biến chứng xuất hiện nhiều nhất vào ngày thứ 3 đến thứ 6 của bệnh.

**Bảng 3.5. Giá trị dự báo của yếu tố tuổi.**

Yếu tố nguy cơ	DCI	Không DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Tuổi $\geq 60$	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  $\geq 60$ , 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 3.6. Giá trị dự báo của yếu tố ngất khi khởi phát.**

Yếu tố nguy cơ	DCI	Không 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 3.7. Giá trị dự báo của yếu tố điểm hôn mê GCS lúc vào viện.**

Yếu tố nguy cơ	DCI	Không DCI	Tổng cộng	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Hôn mê GCS ≤ 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 ≤ 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 3.8. Giá trị dự báo của yếu tố liệt nửa người.**

Yếu tố nguy cơ	DCI	Không 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%.

		DCI		95%)
Syncope at onset	6	4	10	2.77 (1.4 – 5.5)
No syncope	16	58	74	
Total	22	62	84	

In patients with syncope at onset, the DCI risk increased 2.77 times (CI 95%: 1.4-5.5). Sensitivity 27.27%. specificity 93.55%.

**Table 3.7 The prediction value of GSC at the admission**

Risk factors	DCI	Non DCI	Total	OR (CI 95%)
GCS ≤ 9 points	11	12	23	2.65 (1.3 – 5.3)
GCS > 9 points	11	50	61	
Total	22	62	84	

If GSC was under 9 points at the admission, the risk factor of DCI would increase 2.65 times (CI 95%: 1.3-5.3). Sensitivity 50%, specificity 80.65%

**Table 3.8 The prediction value of hemiparesis**

Risk factor	DCI	Non DCI	Total	OR (CI 95%)
Hemiparesis	9	10	19	2.3 (1.2 – 4.7)
Non paralysis	13	52	65	
Total	22	62	84	



In the DCI group, the proportion of aneurysm size  $\geq 5\text{mm}$  higher than the non DCI group, statistical significant  $p < 0.05$

**Table 3.4. The complication in following up and treatment**

Complication	Day						Total
	1-3	3-6	7-9	10-12	12-15	>15	
DCI		12	7	2	1		22
Rebleeding		1					1
Hydrocephalus		6					6
Hyponatremia		1					1
Infection							

There was 22 patients with DCI complication, the most common in the third and sixth day from onset.

**Table 3.5 The prediction value of age**

Risk factor	DCI	Non DCI	Total	OR (CI 95%)
Age $\geq 60$	13	20	33	2.23 (1.07 – 4.63)
Age $< 60$	9	42	51	
Total	22	62	84	

In patients more than 60 years old, the risk of DCI increased 2.23 times (CI 95%: 1.07-4.63). Sensitivity 59.09%, specificity 67.74%.

**Table 3.6 The prediction value of syncope at onset**

Risk factor	DCI	Non	Total	OR (CI
-------------	-----	-----	-------	--------

**Bảng 3.9. Giá trị dự báo của yếu tố phân loại theo WFNS  $\geq 3$ .**

Yếu tố nguy cơ	DCI	Không 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 3.10. Giá trị dự báo của yếu tố điểm APACHE II  $> 9$ .**

Yếu tố nguy cơ	DCI	Không 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 3.11. Giá trị dự báo của yếu tố chảy máu vào não thất.**

Yếu tố nguy cơ	DCI	Không 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 vào 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 3.12. Giá trị dự báo của yếu tố kích thước túi phình  $\geq 5\text{mm}$ .**

Yếu tố nguy cơ	DCI	Không 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%.

**Bảng 3.13. Phân tích hồi quy Logistic với biến phụ thuộc là xuất hiện biến chứng DCI.**

Biến độc lập	OR	Khoảng tin cậy 95%
Tuổi $\geq 60$ năm	2,41	0,689-8,430
Ngất khi khởi phát	3,53	0,620-20,101
Điểm GCS lúc nhập viện $\leq 9$	4,45	0,357-55,389
Liệt nửa người	0,92	0,360-2,340
Phân loại theo WFNS $\geq 3$ 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 $\geq 5$ mm	<b>4,53</b>	<b>1,184-17,323</b>

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

**Table 3.1 The neurologic deficits according to WFNS classification**

WFNS	DCI		non DCI		Total		P
	n <sub>1</sub> =22	%	n <sub>2</sub> =62	%	N=84	%	
<b>Level 1</b>	3	13.64	33	53.23	36	42.86	Fisher 0.002
<b>Level 2</b>	1	4.55	4	6.45	5	5.95	
<b>Level 3</b>	<b>5</b>	<b>22.73</b>	2	3.23	7	8.33	
<b>Level 4</b>	<b>10</b>	<b>45.45</b>	17	27.42	27	32.14	
<b>Level 5</b>	3	13.64	6	9.68	9	10.71	
<b>Median (Max-Min)</b>	4(1-5)		1(1-5)		3(1-5)		Mann-Whitney 0.0082

DCI complication patients had higher WFNS, statistical significance  $p < 0.01$

**Table 3.2 The characteristics of cerebral computed tomography at the admission**

Computed tomography	DCI		Non DCI		Total		p ( $\chi^2$ )
	n <sub>1</sub> =22	%	n <sub>2</sub> =62	%	N=84	%	
The thickness of subarachnoid blood $> 1\text{mm}$	22	100	53	85.48	75	89.29	0.059
Parenchyma hemorrhage	4	18.18	5	8.06	9	10.71	0.187
<b>Ventricle hemorrhage</b>	<b>17</b>	<b>77.27</b>	<b>24</b>	<b>38.71</b>	<b>41</b>	<b>48.81</b>	<b>0.002</b>
Ventricle dilation	8	36.36	14	22.58	22	26.19	0.207

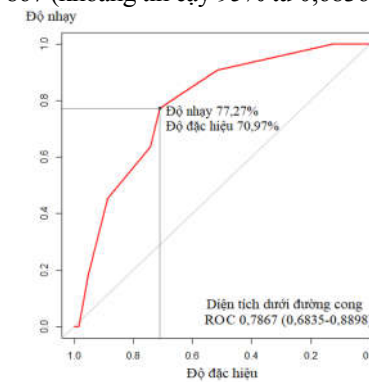
### 3.3. Mô hình dự đoán sớm DCI

Chúng tôi xây dựng mô hình dự đoán sớm DCI dựa trên các yếu tố: Tuổi  $\geq 60$ , ngất khi khởi phát, điểm GCS lúc nhập viện  $\leq 9$ , liệt nửa người, phân loại theo WFNS  $\geq 3$ , 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

**Bảng 3.14. Các điểm cắt mô hình**

Điểm	Độ nhạy (Khoảng tin cậy 95%)	Độ đặc hiệu (Khoảng tin cậy 95%)
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)
<b>4</b>	<b>77,27% (59,09-90,91)</b>	<b>70,97% (58,06-82,26)</b>
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 3.1: Mô tả đường cong ROC của mô hình

## Chương 4 BÀN LUẬN

### 4.1. Một số đặc điểm lâm sàng hình ảnh có giá trị dự báo biến chứng DCI 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:

- 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  $p < 0,05$ .

- 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 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  $p < 0,05$ .

- 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%,  $p < 0,05$ .

$p_1 = 0.4$ : The proportion of high risk patient

$p_0 = 0.06$ : The proportion of low risk patient

$\epsilon = 0.5$ : The exact

$n = 21.83$ , therefore 22 patients should be enrolled for DCI evaluation.

The patients was selected till enough 22 patients DCI. Consequently, 84 patients

## CHAPTER 3 RESULTS

From January 2015 to April 2018, 84 patients of aneurysm subarachnoid hemorrhage fulfilled all criteria was enrolled in the study. After observation, 22 patients with DCI complication was found, these are the result:

### 3.1 Imaginary diagnosis characteristics

The average age was  $56.7 \pm 12.1$ ; the youngest and oldest was 29 and 89 years old.

Male patient 44.05% and female patient 55.95%

The onset symptoms: headache 82.05%, syncope 11.54%

The admission symptoms: GCS under 12 points 55.13%, hemiparesis 24.36%. APACHE II  $\leq 9$  in 62.82 % patients

build up the prediction models. Through multi variances linear regression, the prediction value of each model could be validated, then conclusion the most effective model.

The DCI confirmation protocol:

The warning signs: The impairment of conscious, new or additional neurologic deficit. The conscious and paralysis level was independently evaluated by two doctors. The vital index, serum glucose, electrolyte, blood gases were analyzed. If the conscious and neurologic negatively developed, the others lab test could be run such as: CRP, Procalcitonin ... were indicated. The transcranial Doppler ultrasound was performed at the patient ward. Brain MSCT with angiography, or MRI were also indicated in 12 hours to evaluate the parenchyma, ventricle, perfusion.

### 2.2.2 Sample size

The formulation

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

Statistical significance if  $\alpha = 0.05$ . Hence  $Z_{(1-\alpha/2)}^2 = (1.96)^2 = 3.4816$

- 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%,  $p=0,032$ ).

- 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  $\geq 3$  cao hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

- Bệnh nhân xuất hiện biến chứng DCI có tỷ lệ chảy máu vào não thất cao hơn (77,27% với 38,71%).

- 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%,  $p < 0,05$ ).

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

Đưa 8 yếu tố trên vào phân tích theo mô hình Hồi quy đơn biến, chúng tôi thấy, nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI khi bệnh nhân có một trong các yếu tố: Tuổi  $\geq 60$  tăng 2,23 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,07 đến 4,63 (bảng 3.5), ngất khi khởi phát tăng 2,77 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,4 đến 5,5 (bảng 3.6), lúc nhập viện hôn mê GCS  $\leq 9$  điểm tăng 2,65 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,3 đến 5,3 (bảng 3.7), khi nhập viện có triệu chứng liệt nửa người tăng 2,3 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,2 đến 4,7 (bảng 3.8), mức độ nặng trên lâm sàng phân loại theo WFNS  $\geq 3$  tăng 4,29 lần, khoảng tin cậy 95%: từ 1,58 đến 11,61 (bảng 3.9), 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 3.10), 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 3.11), 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 3.12).

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. 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 38°C trong 8 ngày đầu và co thắt mạch não có triệu chứng. 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 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. 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 XHDN 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

Design: Prospective, cross section, description study

Protocol: Aneurysm subarachnoid hemorrhage patients admission in Emergency Department of Bach Mai hospital, who fulfilled the selection criteria, and had consent, was enrolled into study.

- Patients chart: patient history, clinical status, lab tests, imaginary diagnosis at the admission. Received treatment such as intervention or surgery according to the guideline of American Heart Association/American Stroke Association 2012.

- Following up in Emergency Department in clinical, vital signs until discharge.

- Base on the clinical presentation, neurologic deficits, hypoperfusion evidences, patients were classified into two groups: DCI and non DCI complication. The comparison was conducted between two groups in term of clinical and subclinical characteristics and imaginary diagnosis. Then the differences were concluded in domain of early prediction of DCI complication by odd ratio, sensitivity, specificity. Analyzing its possibility through mono variance linear regression, it could

CT/MRI scans or CT/MRI perfusion scans that were reviewed independently by a radiologist. Cerebral angiography was independently performed and evaluated with narrowing >25% indicating significant vasospasm. The diagnosis of DCI was made when a subject had both neurologic deterioration and one or more indicator of impaired cerebral blood flow.

### 2.1.2 The exclusion criteria

- The subarachnoid hemorrhage after trauma, the anticoagulant medication, rupture of arteriovenous malformation.

- Pregnancy
- History of stroke or psychology disease
- Severe heart, liver failure.
- Subarachnoid hemorrhage patient admission after 72 hours of onset
- Subarachnoid hemorrhage patient death after 72 hours of onset
- Under 18 years old
- Non consent

## 2.2 Methodology

### 2.2.1 Design and Protocol

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 XHDN 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%. 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 XHDN phân loại theo Fisher, nhưng trái ngược về yếu tố tuổi. Chúng tôi thấy rằng tuổi  $\geq 60$  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.

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  $\geq 60$ , ngất khi khởi phát, điểm GCS lúc nhập viện  $\leq 9$ , liệt nửa người, phân loại theo WFNS  $\geq 3$ , 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 3.13. Trong mô hình này, chúng tôi thấy nguy cơ xuất hiện biến chứng DCI tăng 4,53 lần 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). 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.

#### **4.3. Mô hình dự đoán sớm biến chứng DCI dựa vào một số đặc điểm lâm sàng hình ảnh trong 72 giờ đầu.**

Chúng tôi 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 bằng phân tích hồi quy đa biến, thu được mô hình tối ưu nhất dựa vào các yếu tố: Tuổi  $\geq 60$ , ngất khi khởi phát, điểm GCS lúc nhập viện  $\leq 9$ , liệt nửa người, phân loại theo WFNS  $\geq 3$ , 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 được trình bày trong bảng 3.14 và thể hiện bằng đường cong ROC trong trình bày trên biểu đồ 3.1. 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.

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.

The DCI confirmation: Yousef KM et al criteria (2014), DCI was defined as the presence of focal or global neurological deterioration, not attributable to rebleeding, seizures, hydrocephalus, fever or cerebral oedema, accompanied by the evidence of impaired cerebral blood flow. Neurologic deterioration criteria were as follows: 1) deterioration in level of consciousness measured by Glasgow coma scale, 2) new focal neurologic deficit, 3) deterioration in pupillary reaction 4) deterioration in the NIH Stroke Scale. Cerebral blood flow was indirectly assessed using the following measures: transcranial Doppler (TCD), CT/MRI or CT/MRI perfusion scan and/or MSCT/digital subtraction angiography. Cerebral blood flow assessments that were performed within 12 hours (before, after or both) window of the observed neurologic deterioration were considered in the DCI criteria. Indications for impaired cerebral blood flow using TCD included mean middle cerebral artery velocity  $>120$  ml/second, systolic middle cerebral artery velocity  $>200$  ml/second or Lindegaard ratio  $>3.0$ . Cerebral ischaemia, infarction and cerebral blood flow asymmetry were evaluated on head



and coincidence with ischemic region in CT scan, specificity 67%, sensitivity 93%.

Lagares et al (2012) in research of 39 subarachnoid patients who were indicated CT scan at admission, it showed that the perfusion disturbance was coincidence with the severity of patients. Especially, if the MTI > 5,9 s, the positive prediction of DCI was 100%, and mortal outcome 90%.

## **CHAPTER 2. SUBJECTS AND METHODOLOGY**

### **2.1. Subjects**

The aneurysm subarachnoid hemorrhage patients in Emergency Department of Bach Mai hospital.

#### **2.1.1. The selection criteria**

The confirmation of diagnosis was:

- Clinical examination: Sudden headache, vomit, meningitis signs and/or neurologic deficits.
- The cerebral computed tomography: subarachnoid blood, or CSF collection with un-coagulated blood (un-detectable of blood in CT scan)
- Digital subtraction angiography or CT scan 64 slices

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 <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.

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 XHDN 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%.

Mô hình dự đoán sớm khả năng xuất hiện biến chứng DCI mà chúng tôi xây dựng có giá trị dự đoán tốt 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.

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.

Mô hình mà chúng tôi đề xuất, 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. Tuy nhiên, do cỡ mẫu không lớn, số liệu của một trung tâm do vậy cần phải kiểm chứng giá trị với cỡ mẫu lớn hơn và từ nhiều trung tâm khác nhau.

## 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 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%

- Triệu chứng lúc nhập viện: Hôn mê Glasgow dưới 12 điểm 55,13%, liệt nửa người 24,36%. Mức độ nặng của bệnh nhân đánh giá theo thang điểm APACHE II  $\leq 9$  điểm chiếm 62,82%. Mức độ nặng của thương tổn thần kinh đánh giá theo thang điểm WFNS: độ 4 chiếm 34,62% và độ 5 chiếm 10,26%.

- Phân loại mức độ xuất huyết dưới nhện theo thang điểm Fisher: độ 4 chiếm 50%. Kích thước túi phình mạch não bị vỡ lớn hơn 5mm chiếm 53,85%.

### 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  $\geq 60$ , ngất khi khởi phát, hôn mê GCS  $\leq 9$  điểm, liệt nửa người, Độ WFNS  $\geq 3$ , Điểm APACHE II  $> 9$ , chảy máu vào não thất và kích thước túi phình bị vỡ  $\geq 5$ 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  $\geq 5$ mm. Mô hình dự đoán sớm biến chứng DCI dựa vào sự kết hợp các yếu tố trên tại

the abnormal in DWI was earlier and coincidence with ischemic region.

Carrera et al (2009), in retrospective study in 441 subarachnoid patients with 1877 transcranial Doppler ultrasound, it is showed that the average velocity was  $> 120$  cm/s, specificity 63% in DCI prediction, the positive diagnosis value was 22% in patients with Hunt-Hess from I-III and 36% in individuals with Hunt-Hess IV-V. The positive value was slightly higher with average velocity  $> 180$  cm/s. There was 40% patients DCI with average velocity under 120 cm/s.

Etminan N et al (2013) researched in 51 subarachnoid hemorrhage patients, classified the risk of DCI according to the subarachnoid blood volume, and the mean transit time (MTT). Results: the blood volume  $< 50$  ml and MTT  $> 4,2$ s patients had 11,045 times risk of DCI (CI 95%: from 2,828 to 43,137), LR index was 5,455, specificity 85%, specificity 81,8%.

Pham M et al (2007) researched the value of CTP in DCI prediction of 38 subarachnoid hemorrhage patients. The varieties of cerebral perfusion according to time map reached the peak earlier (from 2-5 days)

body temperature more than 38° in 8 first days and vasospasm with symptoms.

In 2013, do Rooij NK et al analyzed the data from 626 patients (in 10 years, from 1999 to 2009) to build up the model to predict DCI in subarachnoid patients, based on 4 factors: age, clinical classification according to WFNS, subarachnoid and ventricle blood volume. The risk of DCI complication increases with young patients (<55 years old), WFNS 4-5, subarachnoid blood volume (modified Fisher grade 3-4), blood volume in ventricle.

Corbeddu E (2012) et al showed the 3 factors could predict the non-complication: under 68 years old (specificity 89%, PPV 78%, NPV 47%), WFSNS at admission 1-3 (specificity 35%, PPV 63%, NPV 60%) and the bleeding severity in CT scan from 1-2 according to modified Fisher score 1-2 (specificity 85%, PPV 73%, NPV 47%). Especially, in combination of three previous factors the specificity 100%, PPV 100%, NPV 44%.

Hadeishi H et al (2002), in research of MRI in 32 subarachnoid hemorrhage patients, it was proved that

điểm cắt là 4 có khả năng tiên đoán nguy cơ bệnh nhân xuất hiện DCI với OR là 8,31 (95% CI:2,4-32,39), độ nhạy 77,27%, độ đặc hiệu 70,97%, diện tích dưới đường cong 0,7867 (0,6836 – 0,8898).

### **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.

MINISTRY OF EDUCATION      MINISTRY OF  
HEALTH  
AND TRAINING  
**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**



**PHAN ANH PHONG**

**PREDICTION OF DELAYED CEREBRAL  
ISCHEMIA AFTER ANEURYSM  
SUBARACHNOID HEMORRHAGE**

**Speciality: EMERGENCY AND CRITICAL CARE  
MEDICINE**

**Code: 62720122**

**SUMMARY OF DOCTORAL THESIS**

However, for patients with severe clinical conditions from the onset (coma) or sedation, clinical judgment is very difficult. Modern methods of exploration include: Transcranial Doppler, CT scan, MRI, cerebral perfusion, DSA, continuous electroencephalography, multidisciplinary neuroimaging contributed role significant on detection of DCI.

**1.3. The researches of early detection of delayed cerebral ischemia**

In 1988, Hijdra A et al researched the prognostic factors DCI in 176 subarachnoid hemorrhage patients, showed that the proportion of DCI complication was higher in individuals with GCS <12, Hunt and Hess from 3-5, thick blood, ventricular hemorrhaging or spinal fluid obstruction at the admission.

Ferguson S and Macdonal RL (2007) analyzed multi variences based the data of 2741 subarachnoid hemorrhaging patients, 707 (26%) individuals with ischemia (DCI consequence – confirmed by CT scan from 3 days to 6 weeks after hemorrhage), the ischemia closely relates to age, severity of neurologic deficit at admission, hypertension, diabetes mellitus, large aneurysm, blood pressure control medication,

emerging body of evidence now suggests that DCI is likely to have a multifactorial aetiology beyond pure cerebral arterial constriction.

Current knowledge of pathophysiological phenomena that occur after aneurysm rupture shows that DCI can be caused by many factors, including: Early brain injury, cerebral vasospasm, microthrombosis, cortical spreading depression... In addition, some factors related to the patient's property also play a role: age, history of hypertension, clinical severity, level of neurological damage, size of aneurysm.

This has significant implications on the identification of patients at risk, diagnosis, and therapeutic interventions currently available for prophylaxis and treatment of DCI.

### **1.2. Diagnosis of DCI**

DCI events have clinical manifestations that often hide or intermingle with other complications. Close monitoring of clinical status, assessment of progression of consciousness, and new focal neurological impairment may identify patients with DCI after exclusion of differential diagnosis.

**HA NOI – 2019**

**The Thesis is completed at:**

**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

**Advisors:**

- 1. Associate Prof. PhD. Nguyen Dat Anh.**
- 2. Associate Prof. PhD. Vu Dang Luu.**

**Criticizer 1: Associate Prof. PhD. Nguyen Van Chi**

**Criticizer 2: Associate Prof. PhD. Mai Xuan Hien**

**Criticizer 3: Associate Prof. PhD. Dang Quoc**

**Tuan**

This thesis presented at the Hanoi Medical University's Doctoral Degree granting Committee as a fulfillment of the Doctor of Science degree in Medicine

This session will be held at Hanoi Medical University

Time:      Date:

**More information of the thesis will be available at:**

- National Library
- Library of Hanoi Medical University

**1.1. Overview of delayed cerebral ischemia after aneurysm subarachnoid hemorrhage**

Delayed cerebral ischaemia (DCI) is a clinical syndrome of focal neurological, cognitive deficits, or both that occurs unpredictably in about 30% of patients unpredictably 3<sup>rd</sup> – 14<sup>th</sup> days after the initial haemorrhage. While aneurysmal re-bleeding is still a significant complication in the hours following the initial bleed, DCI remains the single most important cause of mortality and morbidity in those patients who survive to definitive aneurysm treatment.

Historically, it was widely considered that the primary mechanism underlying delayed neurological deterioration after aneurysm subarachnoid hemorrhage (aSAH) was narrowing of cerebral blood vessels (due to endothelial hypertrophy and vasoconstriction), leading to tissue ischaemia. This process was thought to be mediated by the presence of extravasated blood in the subarachnoid space. Arterial constriction visualized angiographically, in association with neurological deterioration seen clinically soon led to the use of the term ‘vasospasm’ to describe both the clinical and radiological changes. However, an

features that help early predict delayed cerebral ischemia after aneurysm subarachnoid hemorrhage.

The model to early predict delayed cerebral ischemia based on a combination of eight factors (each occurring counts as one point): Age  $\geq 60$ , syncope at onset, Glasgow coma scale  $\leq 9$  points, WFNS  $\geq 3$ , APACHE II  $> 9$ , intraventricular haemorrhage, and ruptured aneurysm size  $\geq 5$  mm, area under curve 0.7867 (95% confidence interval: 0.6836 - 0.8898), at the cut-off point of 4, the risk of patients presenting delayed cerebral ischemia was increased by 8.31 (95% confidence interval: 2.4-32.39) with sensitivity was 77.27% and specificity was 70.97%.

#### **4. Structure of the assignment**

The assignment includes 112 pages: 2 pages of introduction, 34 pages of overview, 14 pages of subjects and study method, 25 pages of study results, 34 pages of discussion, conclusion and recommendations: 3 pages. There are 26 figures, 7 graphs, 40 tables and 123 references (06 Vietnamese and 117 international references).

## **Chapter 1. OVERVIEW**

### **THE LIST OF PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE THESIS**

1. Phan Anh Phong, Mai Duy Ton, Nguyen Dat Anh (2016). Pronotics factors of clinical and image features to early prediction delayed cerebral ischemia after aneurysm subarachnoid hemorrhage. VietNam Medical Journal, Special issue 3-2016, pages 118-123.
2. Phan Anh Phong, Mai Duy Ton, Vu Dang Luu, Nguyen Dat Anh (2017). Prognosis model on prediction of delayed cerebral ischemia after aneurysm subarachnoid hemorrhage. VietNam Medical Journal, Special issue 12-2017, pages 127-132.
3. Phan Anh Phong, Mai Duy Ton, Vu Dang Luu, Nguyen Dat Anh (2018). Prediction of delayed cerebral ischemia after aneurysm subarachnoid hemorrhage. VietNam Medical Journal, Special issue 11-2018, pages 70-77.

## INTRODUCTION TO THESIS

### 1. Background

Delayed cerebral ischemia is a serious complication of aneurysm subarachnoid hemorrhage. Delayed cerebral ischemia affects up to 30 % of patients, and leaves the majority of survivors with motor deficits, cognitive dysfunction and reduced quality of life.

Delayed cerebral ischemia may be a consequence of a series of pathologic mechanisms that arise after aneurysm rupture. These mechanisms interact, exerting mutual influence: global cerebral atrophy and/or delayed cerebral ischemia. These processes can be reversed if early detection and treatment on time, else delayed cerebral ischemia will continue to process progresses to cerebral infarction. However, there are not many effective therapies for all patients to prevent and treatment. Therefore, the early predict of high-risk patients with delayed cerebral ischemia will help clinicians to classify patients at risk level, thereby building the best prevention and treatment plans for each patients. Individualized follow-up, prevention and treatment plans can improve the outcomes of patients with aneurysm subarachnoid hemorrhage.

In Vietnam, there was no study on this complication, so we conducted the study: "***Prediction of delayed cerebral ischemia after aneurysm***

***subarachnoid hemorrhage***" for the following purposes:

1. *Describe some clinical and imaging features in patients with aneurysm subarachnoid hemorrhage.*
2. *Analyzes of some clinical and imaging features to early predict delayed cerebral ischemia after aneurysm subarachnoid hemorrhage.*

### 2. The necessity of the thesis

Although there have been numerous studies on the mechanisms of pathogenesis, monitoring and access to diagnostic, prophylaxis and treatment of delayed cerebral ischemia, the overall mortality and morbidity of this complication have not been improved. Existing guidelines emphasize the role of developing plan for monitoring, prevention and treatment delayed cerebral ischemia for each patient, especially high-risk patients. So research a model based on a number of clinical and imaging features that help early predict delayed cerebral ischemia after aneurysm subarachnoid hemorrhage to be required and fit with the trend on the world.

### 3. New contributions of the thesis

This is the first study in Vietnam to develop a model based on a number of clinical and imaging