

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO** **BỘ QUỐC PHÒNG**  
**VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

=====

**NGUYỄN ĐÌNH DŨNG**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG, CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN VÀ  
KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HẠ NATRI MÁU  
Ở BỆNH NHÂN XUẤT HUYẾT NÃO**

**Chuyên ngành : Gây mê Hồi sức**

**Mã số : 62.72.01.22**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS.TS. Nguyễn Phương Đông**

## **HÀ NỘI - 2019**

### **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Tất cả các số liệu, nhận xét và kết quả trong luận án này là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Hà Nội, tháng      năm 2019

Nguyễn Đình Dũng

## MỤC LỤC

**Trang**

Lời cam đoan	
Mục lục	
Các chữ viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục hình	
Danh mục sơ đồ	
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN</b>	<b>3</b>
1.1. Chảy máu não	3
1.1.1. Đại cương	3
1.1.2. Chẩn đoán	5
1.1.3. Điều trị	6
1.2. Hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não	7
1.2.1. Sinh lí natri trong cơ thể	7
1.2.2. Hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não	14
1.3. Một số nghiên cứu liên quan	33
1.3.1. Nghiên cứu trên thế giới	33
1.3.2. Nghiên cứu tại Việt Nam	37
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b>	<b>40</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu.	40
2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	41

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	41
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu nghiên cứu	41
2.2.3. Trang thiết bị nghiên cứu	41
2.2.4. Nội dung nghiên cứu và các tiêu chí nghiên cứu	42
2.2.5. Quy trình nghiên cứu	46
2.2.6. Các tiêu chuẩn, định nghĩa, thang điểm áp dụng trong nghiên cứu	51
2.3. Xử lý số liệu	53
2.4. Đạo đức nghiên cứu	54
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b>	<b>56</b>
3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	56
3.1.1. Phân bố bệnh nhân chảy máu não theo giới và tuổi	56
3.1.2. Tiền sử bệnh và sự kiện tổn thương mạch máu não trước đó	57
3.1.3. Triệu chứng khởi phát	58
3.1.4. Triệu chứng lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường	59
3.1.5. Triệu chứng cận lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường	61
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân chảy máu não có hạ natri máu	62
3.2.1. Tình trạng natri máu	62
3.2.2. Thời điểm hạ natri máu	63
3.2.3. Thay đổi lâm sàng tại thời điểm hạ natri máu	64
3.2.4. Nguyên nhân hạ natri máu	65
3.2.5. Mức độ hạ natri máu	65
3.2.6. Đặc điểm lâm sàng hạ natri máu ở các nhóm nguyên nhân: CSWS, SIADH và chưa rõ nguyên nhân	67
3.2.7. Đặc điểm cận lâm sàng của các nhóm nguyên nhân hạ natri máu.	69

3.2.9. Áp lực thẩm thấu niệu của bệnh nhân hạ natri máu	71
3.2.10. Natri niệu của bệnh nhân	72
3.2.11. Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân hạ natri máu	73
3.2.12. Nồng độ NT-proBNP ở các nguyên nhân hạ natri	74
3.3. Một số yếu tố liên quan hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não	74
3.3.1. Liên quan tình trạng hạ natri với tuổi	74
3.3.2. Liên quan tình trạng hạ natri với giới	75
3.3.3. Liên quan tình trạng hạ natri với tiền sử bệnh	76
3.3.4. Liên quan tình trạng hạ natri với tổn thương não	77
3.3.5. Liên quan tình trạng hạ natri với biện pháp can thiệp mạch, phẫu thuật.	78
3.3.6. Liên quan tình trạng hạ natri với tri giác, biện pháp điều trị nội khoa	79
3.4. Kết quả điều trị	80
3.4.1. Phương pháp điều trị hạ natri máu	80
3.4.2. Thay đổi natri, ALTT máu trước và sau điều trị	81
3.4.3. Thời gian điều trị hạ natri	83
3.4.4. Thay đổi lâm sàng trước và sau điều trị hạ natri máu bằng NaCl 3%	84
3.4.5. Cải thiện tình trạng tri giác nhóm bệnh nhân hạ natri máu	87
3.4.6. Cải thiện tình trạng liệt nhóm bệnh nhân hạ natri máu	88
3.4.7. Cải thiện tình trạng đột quỵ theo điểm NISSH nhóm bệnh nhân hạ natri máu	89
3.4.8. Kết quả điều trị chung nhóm nghiên cứu	90
3.4.9. Kết quả điều trị chung theo nhóm nguyên nhân hạ natri máu	91
3.4.10. Thời gian nằm viện nhóm nghiên cứu	91
3.4.11 Thời gian nằm viện theo nguyên nhân hạ natri	92
3.4.12. Biến chứng trong quá trình nằm viện	92

<b>Chương 4: BÀN LUẬN</b>	<b>93</b>
4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	93
4.1.1. Phân bố bệnh nhân chảy máu não theo giới và tuổi	93
4.1.2. Tiền sử bệnh và tổn thương mạch máu trước đó	94
4.1.3. Triệu chứng khởi phát	94
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường	95
4.1.5. Triệu chứng cận lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường	97
4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân chảy máu não có hạ natri máu	97
4.2.1. Tình trạng natri máu	97
4.2.2. Thời điểm hạ natri máu	98
4.2.3. Thay đổi lâm sàng tại thời điểm hạ natri máu	99
4.2.4. Nguyên nhân hạ natri máu	101
4.2.5. Mức độ hạ natri máu	104
4.2.6. Đặc điểm lâm sàng hạ natri máu ở các nhóm nguyên nhân: CSWS, SIADH và chưa rõ nguyên nhân	105
4.2.7. Đặc điểm cận lâm sàng của các nhóm nguyên nhân hạ natri máu	107
4.2.8. Áp lực thẩm thấu máu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu	108
4.2.9. Áp lực thẩm thấu niệu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu	110
4.2.10. Natri niệu của bệnh nhân	112
4.2.11. Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân hạ natri máu	113
4.2.12. Nồng độ NT-proBNP ở các nhóm nguyên nhân hạ natri	114
4.3. Một số yếu tố liên quan hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não	117
4.3.1. Liên quan tình trạng hạ natri với tuổi và giới	117
4.3.2. Liên quan tình trạng hạ natri với tiền sử bệnh	117

4.3.3. Liên quan tình trạng hạ natri với tổn thương não	118
Liên quan hạ natri với kích thước tổn thương	119
4.3.4. Liên quan tình trạng hạ natri với tri giác và biện pháp điều trị	119
4.4. Kết quả điều trị	120
4.4.1. Phương pháp điều trị hạ natri máu	120
4.4.2. Thay đổi natri máu, ALTT máu trước và sau điều trị bằng natrchlorua 3%	121
4.4.3. Thời gian điều trị hạ natri máu bằng dung dịch natrchlorua 3%	122
4.4.4. Thay đổi lâm sàng trước và sau điều trị hạ natri máu bằng natrchlorua 3%	125
4.4.5. Cải thiện tình trạng tri giác, điểm NISSH, sức cơ nhóm bệnh nhân hạ natri máu khi ra viện.	126
4.4.6. Kết quả điều trị chung của nhóm nghiên cứu	126
4.4.7. Kết quả điều trị theo nguyên nhân hạ natri máu	128
4.4.8. Thời gian nằm viện bệnh nhân	128
4.4.9. Biến chứng trong quá trình nằm viện	129
<b>KẾT LUẬN</b>	<b>131</b>
<b>KIẾN NGHỊ</b>	<b>133</b>
<b>DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN</b>	
<b>ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phân viết tắt	Phân đầy đủ
1.	ALNS	Áp lực nội sọ
2.	ALTT	Áp lực thẩm thấu
3.	CSWS	Cerebral salt wasting syndrom Hội chứng mất muối não
4.	HSTC	Hội sức tích cực
5.	Na	Natri
6.	NaCl	Natri clorua
7.	NMN	Nhồi máu não
8.	SIADH	Syndrom of inappropriate antidiuretic hormon Hội chứng tăng tiết hormon chống bài niệu không tương xứng
9.	TTĐQ	Trung tâm đột quy
10.	TWQĐ	Trung ương quân đội
11.	VTH	Thể tích tuần hoàn
12.	CM	Chảy máu
13.	CMDN	Chảy máu dưới nhện
14.	CMN	Chảy máu não



## DANH MỤC BẢNG

<b>Bảng</b>	<b>Tên bảng</b>	<b>Trang</b>
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân chảy máu não theo tuổi	56
Bảng 3.2.	Tiền sử bệnh và sự kiện tổn thương mạch máu não trước đó	57
Bảng 3.3.	Triệu chứng khởi phát của bệnh nhân chảy máu não	58
Bảng 3.4.	Triệu chứng lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường	59
Bảng 3.5.	Triệu chứng lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri và natri máu bình thường	60
Bảng 3. 6.	Triệu chứng cận lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường	61
Bảng 3.7.	Thời điểm hạ natri ở các nhóm nguyên nhân	63
Bảng 3.8.	Đặc điểm lâm sàng của các nhóm nguyên nhân hạ natri	67
Bảng 3.9.	Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân hạ natri máu theo các nhóm nguyên nhân	68
Bảng 3.10.	Đặc điểm cận lâm sàng của các nhóm nguyên nhân hạ natri máu	69
Bảng 3.11.	Áp lực thẩm thấu máu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu	70
Bảng 3.12.	ALTT máu theo nguyên nhân hạ natri	70
Bảng 3.13.	Áp lực thẩm thấu niệu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu	71
Bảng 3.14.	ALTT niệu theo nguyên nhân hạ natri	71
Bảng 3.15.	Natri niệu của bệnh nhân	72
Bảng 3.16.	Natri niệu theo nguyên nhân	72
Bảng 3.17.	Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân hạ natri máu	73
Bảng 3.18.	Nồng độ NT-proBNP ở các nguyên nhân hạ natri	74
Bảng 3.19.	Liên quan tình trạng hạ natri với tuổi	74

Bảng 3.20.	Liên quan nguyên nhân hạ natri máu với tuổi	75
Bảng 3.21.	Liên quan tình trạng hạ natri với giới	75
Bảng 3.22.	Liên quan tình trạng hạ natri với tiền sử bệnh	76
Bảng 3.23.	Liên quan hạ natri máu vị trí tổn thương	77
Bảng 3.24.	Liên quan hạ natri với kích thước tổn thương	78
Bảng 3.25.	Liên quan can thiệp mạch và tình trạng hạ natri	78
Bảng 3.26.	Liên quan tình trạng hạ natri với tri giác và biện pháp điều trị	79
Bảng 3.27.	Phương pháp điều trị hạ natri máu	80
Bảng 3.28.	Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị natri bằng NaCl 3%	81
Bảng 3.29.	Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị natri bằng bổ sung muối ăn	81
Bảng 3.30.	Biến đổi natri trước và sau điều trị	82
Bảng 3.31.	Biến đổi ALTT máu trước và sau điều trị	82
Bảng 3.32.	Biến chứng trong quá trình điều trị bằng NaCl 3%	83
Bảng 3.33.	Thời gian điều trị hạ natri bằng dung dịch NaCl 3%	83
Bảng 3.34.	Thay đổi một số triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị bằng NaCl 3%	85
Bảng 3.35.	Kết quả điều trị chung nhóm nghiên cứu	90
Bảng 3.36.	Kết quả điều trị theo nguyên nhân hạ natri máu	91
Bảng 3.37.	Thời gian nằm viện nhóm nghiên cứu	91
Bảng 3.38.	Thời gian nằm viện theo nguyên nhân hạ natri	92

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

<b>Biểu đồ</b>	<b>Tên biểu đồ</b>	<b>Trang</b>
Biểu đồ 3.1.	Nguyên nhân hạ natri máu	62
Biểu đồ 3.2.	Tỉ lệ hạ natri máu theo thời gian	63
Biểu đồ 3.3.	Thay đổi lâm sàng khi hạ natri máu	64
Biểu đồ 3.4.	Nguyên nhân hạ natri máu	65
Biểu đồ 3.5.	Mức độ hạ natri máu	65
Biểu đồ 3.6.	Mức độ hạ natri máu theo nguyên nhân	66
Biểu đồ 3.7.	Liên quan nồng độ NT-proBNP và điểm NISSH	73
Biểu đồ 3.8.	Thay đổi lâm sàng trước và sau điều trị hạ natri máu bằng NaCl 3%	84
Biểu đồ 3.9.	Thay đổi tri giác trước và sau điều trị bằng NaCl 3% ở các nhóm nguyên nhân hạ natri máu	86
Biểu đồ 3.10.	Điểm Glasgow khi vào viện và khi ra viện	87
Biểu đồ 3.11.	Cải thiện tình trạng liệt nhóm bệnh nhân hạ natri máu	88
Biểu đồ 3.12.	Cải thiện tình trạng đột quỵ theo điểm NISSH nhóm bệnh nhân hạ natri máu	89
Biểu đồ 3.13.	Biến chứng trong quá trình nằm viện	92

## DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
Hình 1.1.	Tác động của hạ natri máu trên não và các cơ chế đáp ứng	19
Hình 1.2.	Tác động của tăng natri máu trên não và các cơ chế đáp ứng	20

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ	Tên sơ đồ	Trang
Sơ đồ 1.1.	Điều hòa natri thông qua ALTT - ADH	10
Sơ đồ 1.2.	Sinh lí bệnh hội chứng CSWS	26

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Hạ natri máu là một rối loạn điện giải thường gặp, khi Na máu  $\leq 135\text{mmol/l}$ . Hạ natri máu có thể gặp tới 15% số bệnh nhân vào viện, nếu không được chẩn đoán, điều trị đúng, kịp thời sẽ dẫn tới nhiều biến chứng nặng nề như hôn mê, co giật, tử vong nhanh chóng, Corona G và cộng sự (2013) phân tích cộng gộp 81 nghiên cứu với trên 850000BN tỷ lệ hạ natri máu là 17,4%, trong chảy máu dưới nhện tỷ lệ này là 56,6% [100], [93], [98]. Theo Lily Kao [87] và cộng sự nghiên cứu trên 316 bệnh nhân chảy máu dưới nhện hạ natri máu được phát hiện chiếm tới 59,2%. Trên một nghiên cứu khác của Saleem S và cộng sự ở 1000 bệnh nhân đột quỵ tỷ lệ này là 35% [125].

Hạ natri máu trên bệnh nhân chảy máu não làm tăng tỷ lệ các biến chứng, kéo dài thời gian điều trị, tăng tỷ lệ tử vong; theo một số tác giả hạ natri máu là yếu tố độc lập tiên lượng tử vong ở bệnh nhân [129], [125], [144], [92].

Biểu hiện lâm sàng của hạ natri máu nghèo nàn, đặc biệt trên bệnh nhân chảy máu não, biểu hiện hạ natri máu dễ nhầm lẫn với các triệu chứng của tổn thương thần kinh trung ương do chảy máu não gây ra như lú lẫn, co giật, hôn mê...

Nguyên nhân hạ natri máu và các yếu tố liên quan chưa được xác định rõ ràng, tuy nhiên kết quả nhiều nghiên cứu thường cho rằng nguyên nhân hạ natri máu là do 2 hội chứng: *tiết hormon chống bài niệu bất hợp lí (SIADH)* và *mất muối não (CSWS)*. Trên lâm sàng 2 hội chứng này có rất nhiều dấu hiệu giống nhau, dễ nhầm lẫn nhưng cơ chế bệnh sinh lại hoàn toàn khác nhau, nguyên tắc điều trị khác nhau. Hội chứng tiết hormon chống bài niệu bất hợp lí điều trị là hạn chế nước và lợi tiểu. Hội chứng mất muối não nguyên tắc điều trị là bổ sung muối và nước [145]. Chẩn đoán phân biệt hội chứng mất muối não và hội chứng tăng tiết hormon chống bài niệu hiện nay chủ yếu vẫn dựa vào biểu hiện lâm sàng, xác định khối lượng tuần hoàn gián tiếp qua áp lực tĩnh mạch trung tâm. Một số

nghiên cứu cho rằng có thể xác định nguyên nhân hạ natri máu dựa trên theo dõi nồng độ BNP, NT – ProBNP.

Điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não để đảm bảo hiệu quả và an toàn không đơn thuần dựa vào nồng độ natri cả khi là nhẹ mà còn dựa trên lâm sàng, các yếu tố liên quan và nguyên nhân hạ natri máu. Trong những trường hợp hạ natri máu nặng cấp tính hoặc có biến chứng thần kinh do bất kỳ nguyên nhân nào gây ra cũng phải bổ sung natri máu nhanh bằng dung dịch natri ưu trương theo đường tĩnh mạch nhằm nhanh chóng đưa bệnh nhân khỏi vùng nguy hiểm [126], [116], [117]. Điều trị bổ sung natri bằng dung dịch muối ưu trương có thể gây nhiều biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng tính mạng người bệnh cũng như hiệu quả điều trị lâu dài như: tăng áp lực thẩm thấu máu, teo não, mất myelin não...đặc biệt khi sử dụng dung dịch natri clorua có nồng độ cao.

Bổ sung natri được thực hiện với việc sử dụng nhiều loại dung dịch natri clorua (NaCl) ưu trương khác nhau, 1.5%, 2%, 3%, 5%, 7.5% thậm chí 10% ở các cơ sở y tế khác nhau. Hiện nay, các khuyến cáo đồng thuận việc lựa chọn dung dịch natriclorua 3% là có nồng độ thích hợp, đảm bảo mục tiêu điều trị, hạn chế tối đa biến chứng [117], [130], [97], [76]. Dung dịch natriclorua 3% đã được sử dụng ở nhiều nước trên thế giới để điều chỉnh natri máu nặng, hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não... nhưng tại Việt Nam chưa có nghiên cứu chính thức nào đánh giá tính an toàn khi sử dụng dung dịch này trong điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não.

Xuất phát từ thực tế đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố liên quan và kết quả điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân xuất huyết não”**.

Nhằm 2 mục tiêu:

- 1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố liên quan tới hạ natri máu ở bệnh nhân xuất huyết não.**
- 2. Đánh giá kết quả điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân xuất huyết não.**

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. Chảy máu não**

##### **1.1.1. Đại cương**

Đột quy não là sự xảy ra đột ngột các thiếu sót chức năng thần kinh, thường là khu trú hơn là lan toả, tồn tại quá 24 giờ hoặc gây tử vong trong vòng 24 giờ (*theo WHO năm 1990*).

Ở Châu Á, đột quy não có tầm quan trọng đặc biệt là loại bệnh lý mạch máu phổ biến nhất. Theo tài liệu của Tổ chức y tế thế giới (Murray, 1996) năm 1990 ước tính có tới 2,1 triệu người tử vong vì đột quy não tại Châu Á bao gồm 1,3 triệu người ở Trung Quốc, 448.000 người ở Ấn Độ và 390.000 người ở các nơi khác trừ Nhật Bản [14].

Tại Việt nam, theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Đăng và cs (2006), tỷ lệ mắc toàn bộ ước tính là 115,92/100.000 người, tỷ lệ tử vong là 161 cho 100.000 người. Theo Lê Văn Thành và cs (2010), tỷ lệ tử vong toàn bộ vào khoảng 131/100.000 người [7], [22].

Chảy máu não bao gồm, chảy máu trong nhu mô não hoặc trong khoang màng não. Chảy máu não chiếm khoảng 20 – 25% tất cả các trường hợp đột quy não. Chảy máu não thường do tăng huyết áp, có thể do phình mạch, dị dạng mạch, rối loạn đông máu, huyết khối tĩnh mạch não, bệnh mạch do amyloide hoặc do dùng thuốc bất hợp lí [11].

##### **Chảy máu dưới màng nhện (CMDN)**

Chảy máu trong khoang dưới nhện chiếm khoảng 10% tất cả các trường hợp đột quy não và chiếm một tỷ lệ lớn hơn nhiều trong các trường hợp tử vong do đột quy não [11].

Chảy máu dưới nhện gây tăng áp lực nội sọ, làm thay đổi sự dẫn lưu dịch não tủy và kích thích các động mạch ở nền não. Dưới tác dụng của huyết áp máu thường lan tỏa nhanh trong khoang dưới nhện và phân tán chủ yếu xung quanh não và tủy.

Rất hay gặp tình trạng co mạch não, thường xuất hiện  $\geq 48$  giờ sau khi chảy máu và có thể tiếp tục  $\geq$  một tuần.

Tình trạng co mạch với thiếu máu cục bộ não xuất hiện muộn thường thấy ở các trường hợp chảy máu lớn [18], [58].

### **Chảy máu trong não (CM trong não)**

Là máu chảy trực tiếp vào trong não

Chảy máu gây phá hủy tổ chức não do chèn ép trực tiếp. Chảy máu trong não chiếm khoảng 10% tất cả các trường hợp đột quy não, có tỷ lệ tử vong cao. Ở người già, chảy máu trong não hay gặp hơn chảy máu dưới nhện. Thông thường chảy máu trong não là do các động mạch nhỏ hoặc các tiểu động mạch gây nên.

Trên bệnh nhân cao tuổi, tăng huyết áp và các tổn thương thoái hóa do tuổi già làm tăng nguy cơ chảy máu trong não. Rối loạn đông máu do dùng thuốc chống đông cũng là nguyên nhân hay gặp và thường gây tử vong ở các bệnh nhân bị các bệnh khác.

Bệnh mạch do amyloide chiếm khoảng 20% các trường hợp chảy máu trong não ở những người trên 70 tuổi.

Phình mạch và dị dạng mạch hiếm gặp.

Đôi khi chảy máu trong não xảy ra bên trong một u não bị bỏ sót, nhất là khi có di căn.

#### **1.1.2. Chẩn đoán**



### 1.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Yếu tố gợi ý: khởi phát đột ngột, triệu chứng thần kinh diễn ra từ vài giây, vài phút đến vài giờ.

- Triệu chứng thần kinh gợi ý:

- + Rối loạn ý thức, trí nhớ
- + Co giật cục bộ
- + Liệt, rối loạn cảm giác 1/2 người - liệt mặt
- + Hội chứng tiểu não- hội chứng tiền đình trung ương
- + Rối loạn lời nói (nói khó, thất ngôn)
- + Rối loạn thị giác (mù, bán manh)
- + Liệt dây thần kinh sọ
- + Hội chứng màng não

- Triệu chứng gợi ý khu vực mạch máu bị tổn thương:

+ Khu vực mạch cảnh: mù một mắt kèm với liệt các chi đối diện, thiếu sót cảm giác và vận động một bên bị xâm phạm cảm giác hoặc vận động thuần túy khu vực mặt - cánh tay, khó nói và/hoặc khó hiểu lời (thất ngôn).

+ Khu vực sừng nền: bất an vận động hoặc loạn choạng cấp, rối loạn thị giác, vận động hoặc cảm giác hai bên, một bên hoặc lần lượt bên này bên kia, chóng mặt, nhìn một hoá hai, nói khó, nuốt khó, rối loạn cảnh giới hoặc lú lẫn [11], [1].

### 1.1.2.2. Cận lâm sàng

#### **CT scan sọ não:**

*Hình ảnh vùng tăng tỷ trọng + hình ảnh não bị đè đẩy*

+ Khối máu tụ trong não: ổ tăng tỷ trọng rõ rệt (trắng) , hình ảnh phù não xung quanh (viền giảm tỷ trọng).

+ CM não thất: hình ảnh tăng tỷ trọng trong não thất.

+ CMDN: hình ảnh tăng tỷ trọng máu ở các rãnh cuộn não, bể chứa và khoang dưới nhện.

- Chọc tủy sống: khi nghi CMN mà không có scan sọ não hoặc scan sọ não bình thường hoặc nghi viêm màng não.

- Chụp cộng hưởng từ (MRI): Phát hiện các bất thường mạch (angio-MRI)...

### 1.1.2.3. Chẩn đoán phân biệt

\* Chấn thương sọ não, u não, áp xe não, hạ đường máu, động kinh, Phình tách động mạch chủ, động mạch cảnh,

\* Đột quỵ không rõ liệt: CMDN, CM thân não, CM hoặc nhồi máu tiểu não, khuyết não

\* Lưu ý phát hiện các bệnh lý kèm theo: nhồi máu cơ tim, tăng áp lực thẩm thấu, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường (ĐTĐ), sốt (VN-MN, bội nhiễm, mất nước...)

## **Một số thang điểm thường được áp dụng trên lâm sàng bệnh nhân CMN (Phụ lục 1)**

### 1.1.3. Điều trị

#### 1.1.3.1. Xử trí chung

#### **Đảm bảo đường thở và thông khí**

- Tư thế đầu cao, nằm nghiêng an toàn
- Canuyn miệng, hút đờm
- Đặt NKQ: Glasgow < 8, liệt cơ gây ứ đọng.

#### **Kiểm soát HA**

- Theo dõi sát HA
- Điều trị cấp cứu (hạ HA tích cực) khi HATT > 220/120mmHg; bệnh nhân có HATT 150- 220 và không có chống chỉ định điều trị hạ áp, cần hạ HATT tới 140mmHg ngay trong giờ đầu tới viện giúp an toàn, hạn chế lan rộng của ổ tụ máu và cải thiện hậu quả chức năng.

Kiểm soát huyết áp theo khuyến cáo của ASA 2015 [74].

#### **Chống phù não và tăng áp lực nội sọ:**

- Nằm đầu cao 30 độ.
- Kiểm soát HA.
- Đảm bảo thông khí tốt.
- Mannitol: 1g/kg/lần - truyền trong 20-30 phút, dùng nhắc lại sau 4 – 6 giờ với liều 0,25 – 0,5g/kg, có thể dùng 5-6 ngày.
- An thần tránh kích thích vật vã.

### **Điều trị khác:**

- Điều chỉnh cân bằng muối nước, các rối loạn chuyển hoá: điện giải, tránh tăng đường máu...
- Thuốc cải thiện tuần hoàn não
- Chăm sóc vệ sinh, nuôi dưỡng
- Tập vận động và tập phục hồi chức năng sớm

#### *1.1.3.2. Xử trí đặc hiệu*

- Nimodipine (CMDN): truyền t/m 1-2 mg/h hoặc uống 30mg x 10-12 /24h
- Phẫu thuật lấy máu tụ nếu: *tiến triển nặng dần lên, đe dọa tụt não*
- Phẫu thuật dẫn lưu não thất: *ứ nước não tủy cấp*
- Bất thường mạch (phình mạch, dị dạng động-tĩnh mạch): *phẫu thuật,*

*nút mạch* [1].

## **1.2. Hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não**

### **1.2.1. Sinh lí natri trong cơ thể**

#### *1.2.1.1. Sự phân bố của natri trong cơ thể*

Natri trong cơ thể tồn tại dưới hai dạng: dạng trao đổi được và dạng không trao đổi được. Natri thuộc dạng trao đổi được tồn tại trong môi trường dịch của cơ thể dưới hình thức các phân tử độc lập và được gọi là ion. Chúng di chuyển tự do nhờ chuyển động nhiệt, hiện tượng khuếch tán và góp phần

hình thành nên tính thẩm thấu của dịch thể đó. Natri thuộc dạng không trao đổi được tồn tại dưới dạng cấu trúc tinh thể của mô xương và sụn.

Natri được phân bố với tỷ lệ sau:

- + 50% trong mô xương và sụn, hơn phân nửa trong số này thuộc dạng không trao đổi được.
- + 50% trong các ngăn dịch của cơ thể: 7 % trong dịch nội bào, 11 % trong huyết tương, 32 % trong dịch kẽ.

Do vậy những trạng thái bệnh lý làm thay đổi tổng lượng natri trong cơ thể đồng nghĩa với sự thay đổi xảy ra ở phần natri có thể trao đổi được [17].

#### *1.2.1.2. Hấp thu và thải trừ*

Natri nhập vào cơ thể qua đường thức ăn và đường nước uống, hấp thu qua ruột non dễ dàng với bất kỳ lượng nào. Lượng natri nhập hàng ngày thay đổi trong giới hạn từ 10 mEq/l đến 350 mEq/l, phụ thuộc vào khẩu vị và thói quen ăn uống từng người, trung bình một người trưởng thành khỏe mạnh tiêu thụ khoảng 60- 120 mEq mỗi ngày [4], [8], [17].

Sau khi được hấp thu vào máu, một phần natri được giữ lại tại cơ, xương, da, và tổ chức dưới da còn phần lớn ở trong huyết tương tạo nên áp lực thẩm thấu máu [4].  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  được vận chuyển qua màng tế bào theo cơ chế vận chuyển tích cực thông qua enzym K - Na ATPaza (còn gọi là bơm  $\text{Na}^+$ ) nằm trong màng bào tương tế bào, bơm này làm việc liên tục và di chuyển của các ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  sẽ kéo theo sự trao đổi nước giữa trong và ngoài tế bào [4].

Natri được lọc tự do qua cầu thận, 96-99% lượng natri được tái hấp thu ở ống thận, chỉ có khoảng 1% natri được thải qua nước tiểu, mồ hôi và phân. Lượng natri bài tiết qua nước tiểu mỗi ngày cân bằng một cách chính xác với lượng natri thu vào. Nồng độ và tổng lượng natri quyết định hằng định của nồng độ thẩm thấu và thể tích dịch ngoại bào nói riêng và dịch cơ thể nói chung.

### 1.2.1.3. Vai trò của natri

Trong cơ thể, natri có vai trò rất quan trọng trong việc tham gia cấu tạo tế bào và mô, đảm bảo duy trì hoạt động nội mô của cơ thể. Natri là thành phần chủ yếu ở dịch ngoại bào, đóng vai trò quan trọng nhất tạo nên áp lực thẩm thấu. Ngoài ra, natri còn có vai trò quan trọng trong duy trì thăng bằng kiềm toan bởi tạo nên hệ thống đệm  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$  và  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , natri kích thích hoạt động của enzym amylaza, enzym ATPaza và ức chế enzym photphorylaza, giữ tính kích thích và dẫn truyền thần kinh cơ do duy trì hiệu điện thế trong và ngoài tế bào [4].

### 1.2.1.4. Điều hoà natri máu.

Natri là một cation chủ yếu ngoài tế bào có vai trò quyết định áp lực thẩm thấu. Trong điều kiện bình thường thể tích tuần hoàn được điều hoà bởi cân bằng natri, cân bằng natri hàng ngày phụ thuộc vào: thụ thể áp lực ở tĩnh mạch và động mạch lớn, sự thay đổi hormon lợi niệu nhĩ (ANP, BNP), hệ Renin – Angiotensin - Aldosteron, adenosine, vasopressin (ADH), hệ thần kinh giao cảm [4].

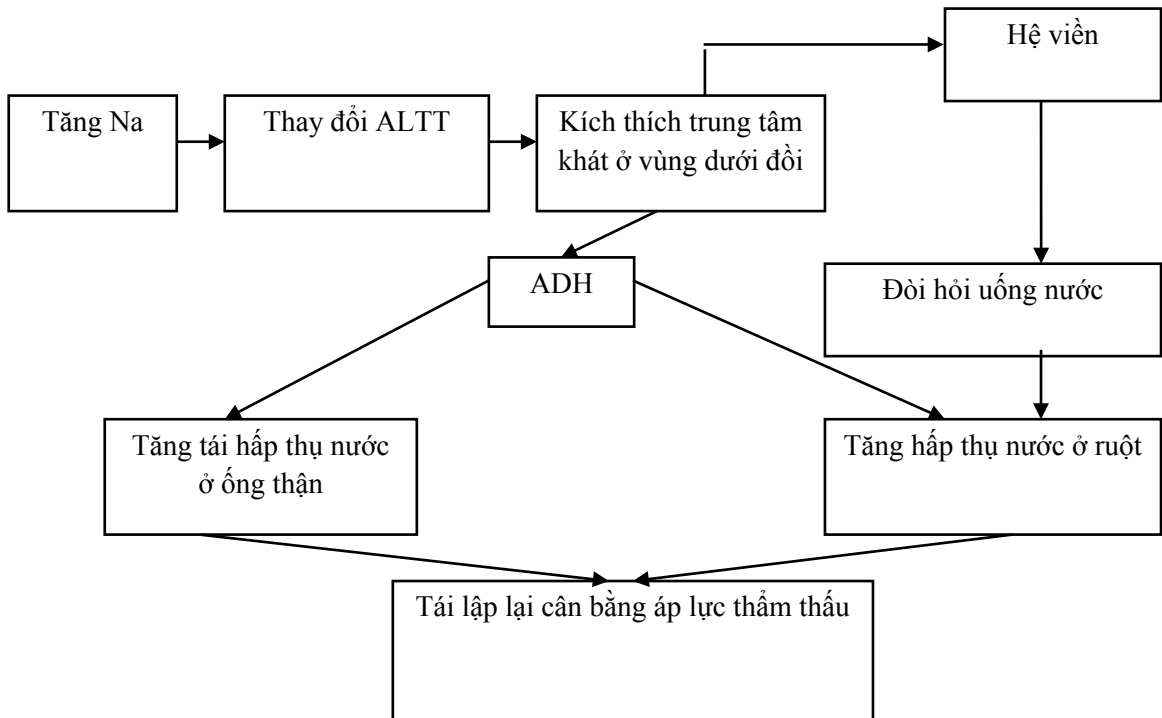
#### ❖ Điều hoà natri qua hệ thần kinh giao cảm

Cân bằng nước điện giải trong cơ thể được điều hoà theo cơ chế thần kinh - thể dịch thông qua các phản xạ, trong đó vai trò chủ yếu thuộc về trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận - thận.

Điều hoà cân bằng natri máu trong cơ thể do hai loại phản xạ là phản xạ từ thụ thể thẩm thấu và phản xạ từ thụ thể thể tích liên quan chặt chẽ với nhau cùng điều hoà [4].

#### ❖ Điều hoà nước điện giải thông qua áp lực thẩm thấu máu – vai trò của ADH.

Trong cơ thể 90% áp lực thẩm thấu của dịch ngoại bào là do ion  $\text{Na}^+$  quyết định. Khi nồng độ ion  $\text{Na}^+$  hay hàm lượng nước dịch ngoại bào thay đổi sẽ làm thay đổi áp lực thẩm thấu.



### **Sơ đồ 1.1. Điều hòa natri thông qua ALTT - ADH**

#### **Độ thẩm thấu máu (Osmolality):**

Độ thẩm thấu máu hay áp lực thẩm thấu máu “hữu dụng” đo số lượng các phân tử (bao gồm các ion và các phân tử) có hoạt tính thẩm thấu trong huyết tương.

Độ thẩm thấu máu hay áp lực thẩm thấu máu hữu dụng của huyết thanh (serum osmolality) là nồng độ của một dịch có tính thẩm thấu khi dịch này được đo bằng đơn vị osmol đối với 1kg chất hòa tan. Thông số này thường được đo bằng kỹ thuật hạ băng điểm [2], [84].

#### **Áp lực thẩm thấu máu (Osmolarity):**

Áp lực thẩm thấu (ALTT) máu là nồng độ của một dịch có tính thẩm thấu khi dịch này được đo bằng đơn vị osmol đối với 1000ml dịch. Bình thường ALTT huyết tương (áp lực thẩm thấu hữu dụng của huyết thanh) sẽ cao hơn so với ALTT máu do thể tích nước có trong 1000ml huyết tương chỉ chiếm 940ml, còn lại thuộc về các protein, ALTT máu ở người bình thường là 280-295 mosmol/kg H<sub>2</sub>O [2], [84].

❖ *Điều hòa nước điện giải thông qua thể tích tuần hoàn*

Trong mô liên kết ở thành mạch máu của phổi, xoang động mạch cảnh, thận, đặc biệt là ở thành tâm nhĩ trái có các thụ thể thể tích. Các thụ thể thể tích này rất nhạy cảm với sự thay đổi thể tích dịch ngoại bào và lượng máu lưu hành. Khi thể tích nước trong cơ thể giảm, làm giảm thể tích dịch ngoại bào và lưu lượng tuần hoàn sẽ tác động vào các thụ thể thể tích. Xung động được truyền về vùng dưới đồi, gây giải phóng hormone vỏ thượng thận CRH (Corticotropin releasing hormone), hormone này tác động lên tuyến yên điều hòa sự giải phóng ACTH (adrenocorticotropic hormone) và chất tác động lên tuyến thượng thận gây tiết aldosteron. Hàm lượng aldosteron làm tăng tái hấp thu tích cực natri ở ống lượn xa và nhánh lên quai Henlé của thận. Ion Na được tái hấp thu nhiều làm ưu trương máu và dịch ngoại bào, nó sẽ kích thích trung tâm khát và gây giải phóng hormone chống bài niệu (ADH) từ vùng dưới đồi, dẫn tới tăng tái hấp thu nước ở thận và ruột [4], [107].

❖ *Điều hòa natri thông qua hệ Renin - Angiotensin - Aldosteron*

**Hệ Renin-angiotensin:**

Renin là một men ly giải protein được tiết ra từ các hạt của tế bào cận quản cầu. Renin có hoạt tính men, tác động lên angiotensinogen do gan sản xuất tạo ra depeptid là angiotensin I. Chất này sẽ bị men chuyển tách thành octapeptid là angiotensin II.

Angiotensin II tác động lên vỏ thượng thận làm tăng tiết aldosteron làm tăng tái hấp thu natri.

### **Aldosteron**

Tác dụng trực tiếp aldosteron làm tăng tái hấp thu natri, sự tăng tái hấp thu natri làm tăng điện tích âm trong lòng ống do đó tăng thải kali từ tế bào chính vào lòng ống, natri tái hấp thu được đưa từ lòng ống thận vào dịch gian bào, từ đó vào mao mạch thận, nước di chuyển thụ động theo natri [47].

Sự bài tiết aldosteron được kiểm soát bởi 3 cơ chế: hệ renin-angiotensin, kali, ACTH.

#### ❖ *Vai trò của các peptide lợi niệu trong hạ natri:*

Gần đây các công trình nghiên cứu cho thấy sự tái hấp thu natri chịu sự tác động của hệ thần kinh giao cảm, yếu tố lợi niệu nhĩ (atrial natriuretic peptide: ANP) và yếu tố lợi niệu não (brain natriuretic peptide: BNP). ANP và BNP được cho là nguyên nhân tăng đào thải natri qua ống góp cũng như ức chế giải phóng renin và aldosterol [54], [82], [52].

### **Sinh lí NT – Pro BNP:**

Sự bài tiết của BNP được điều hòa bởi áp lực thành cơ tim. Bất cứ nguyên nhân nào gây quá tải thể tích hay áp lực trong tim, khiến tế bào thành tâm thất bị căng dẫn sẽ làm giải phóng BNP.

Khi tế bào cơ tim bị căng dẫn sẽ kích thích gen BNP nằm trên chromosome 1, giúp tổng hợp ra phân tử pre-proBNP có 134 amino acid. Peptide này nhanh chóng bị lấy đi peptide báo hiệu 26-amino acid, đưa đến việc thành lập prohormone 108-amino acid (proBNP<sub>1-108</sub>). Tiếp đó, proBNP<sub>1-108</sub> bị men proteolytic furin và corin phân hủy để phóng thích ra 2 phần:

- NT-proBNP<sub>1-76</sub>: không có hoạt tính sinh học
- BNP<sub>77-108</sub>: có hoạt tính sinh học do sở hữu vòng 17-amino acid được gắn bởi liên kết disulfide cystein.



BNP<sub>77-108</sub> sau khi được giải phóng vào tuần hoàn chung sẽ gây tác dụng dẫn mạch, lợi niệu và tăng bài natri qua nước tiểu, đồng thời ức chế hệ thần kinh giao cảm (SNS) và hệ rennin – angiotensin – aldosteron (RAAS).

Đơn vị và ngưỡng chẩn đoán của NT-proBNP:

Giá trị nồng độ NT-proBNP phân theo tuổi và giới theo Galasko [69]:

	Tuổi 45 - 59		>60 tuổi	
<b>N</b>	<b>134</b>	<b>144</b>	<b>51</b>	<b>60</b>
Trung vị (ng/L)	20	49	40	78
Trung bình (ng/L)	28	61	53	86
Trung bình + 2SD (ng/L)	82	145	143	195
Ngưỡng >97,5% bách phân vị (ng/L)	100	164	172	225

Độ tập trung giá trị bình thường của NT-ProBNP huyết tương đối với nam dưới 50 tuổi <84 pg/ml, đối với nữ dưới 50 tuổi <155 pg/ml và đối với nam 50-65 tuổi <194 pg/ml, nữ 50-65 tuổi <222 pg/ml [75]. Khoảng giới hạn xét nghiệm của nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 5-35000 pg/ml. Mäikikallio AM và cs giá trị ở khỏe mạnh là  $54 \pm 26$  pmol/l [95].

Hoàng Anh Tiến nghiên cứu giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở người Việt Nam khỏe mạnh ( $n = 50$ ), trung bình với nam là  $31.88 \pm 28.84$  pg/ml, với nữ là  $43.38 \pm 16.43$  pg/ml [25].

Vai trò của BNP và NT-proBNP trong chẩn đoán hạ natri máu:

Ở bệnh nhân CMN, hạ natri là do hai hội chứng SIADH và CSWS với cơ chế liên tới sự bài tiết của các hormon niệu nhĩ và niệu não. Mặc dù chưa được thống nhất hoàn toàn, nhưng phần nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng có sự hiện diện của sự tăng các hormon này, cũng như có sự liên quan của nó với cơ chế bệnh lý cụ thể là CSWS hay SIADH.

❖ *Điều hoà cân bằng nước*

Áp suất thẩm thấu của dịch phụ thuộc vào các chất có hiệu lực thẩm thấu bên trong và ngoài tế bào, là nguyên nhân nước dịch chuyển trực tiếp qua màng tế bào. Các chất có hiệu lực thẩm thấu  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  và các anion của chúng giữ nước hai bên màng tế bào, Na/K-ATPaza giữ  $\text{K}^+$  chủ yếu ở trong tế bào và natri chủ yếu ở ngoài tế bào. Bình thường ALTT 280 - 295 mosmol, được bảo vệ nghiêm ngặt bằng cơ chế điều hoà cân bằng áp lực thẩm thấu, kiểm soát cân bằng nước, bảo vệ mô, tế bào khỏi tình trạng bất lợi mất nước (cell shrinkage) và ngộ độc nước (cell swelling) cả hai tình trạng này đều làm mất chức năng của tế bào.

Thận đóng vai trò quan trọng sống còn trong duy trì cân bằng nước thông qua điều hoà bài tiết qua thận. Thận cô đặc nước tiểu trong trường hợp tăng áp lực thẩm thấu huyết tương và tăng thải pha loãng nước tiểu trong trường hợp thừa nước. Màng tế bào gồm hai thành phần lipid và hydrophobic không cho nước thấm qua, nước vào và ra tế bào qua kênh aquaporin. Ở thận, aquaporin hoạt động cho nước qua tự do ở ống lượn gần và ống lượn xa, aquaporin 2, 3, 4 được điều hoà bởi vasopressin ở ống góp. Vasopressin tác động qua lại với receptor  $\text{V}_2$  áp lực màng bên tế bào ống góp và tín hiệu kênh nước mới đi đến đỉnh màng thúc đẩy cho nước qua. Lượng nước tái hấp thu phụ thuộc chênh áp lực thẩm thấu giữa dịch ống thận và tăng thẩm thấu khoảng kẽ tủy thận [4].

Trong điều kiện bình thường thể tích được điều hoà bởi cân bằng natri.

## **1.2.2. Hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não**

### **1.2.2.1. Chẩn đoán hạ natri máu**

#### **❖ Đại cương**

Hạ natri máu: khi natri máu  $< 135 \text{ mmol/l}$ , là một rối loạn nước điện giải thường gặp trong bệnh viện (1 - 15%), đặc biệt trong hồi sức cấp cứu hạ natri máu chiếm tới 20 - 35 % [53], [107], [71].

Trong khi tăng natri máu luôn đồng nghĩa với tình trạng tăng độ thẩm thấu huyết tương (hypertonicity), hạ natri máu có thể kết hợp với độ thẩm thấu máu thấp, bình thường hay cao. Độ thẩm thấu máu hữu hiệu hay trương lực huyết tương (tonicity) hữu hiệu tùy thuộc vào sự đóng góp tạo độ thẩm thấu của các chất hoà tan như natri và glucose là các chất không thể di chuyển tự do qua màng tế bào, vì vậy kéo theo sự di chuyển của nước qua màng tế bào. Hạ natri máu do hoà loãng là dạng thường gặp nhất, đây là hậu quả của tình trạng giữ nước. Nếu lượng nước nhập vượt quá khả năng bài xuất nước của thận sẽ gây nên tình trạng hoà loãng các chất hoà tan trong cơ thể, gây nên tình trạng độ thẩm thấu máu thấp (hypo-osmolality) và nhược trương (hypotonicity). Bản thân tình trạng nhược trương có thể gây nên phù não, một biến chứng có nguy cơ gây tử vong cho bệnh nhân. Tuy vậy, giảm natri máu gây nhược trương huyết tương có thể kết hợp với độ thẩm thấu máu bình thường hay thậm chí cao nếu có một lượng nhất định chất hoà tan có khả năng thẩm qua màng tế bào (như urê và ethanol) được giữ lại. Điều quan trọng là, các bệnh nhân có tình trạng hạ natri máu nhược trương song có độ thẩm thấu huyết tương bình thường hay cao cũng là đối tượng có nguy cơ bị giảm trương lực huyết tương (hypotonicity) như các bệnh nhân bị giảm natri máu giảm độ thẩm thấu huyết tương.

Hạ natri máu không kèm giảm độ thẩm thấu huyết tương (nonhypotonic hyponatremia) thuộc loại hạ natri máu tăng độ thẩm thấu huyết tương (hay translocational hyponatremia), hạ natri máu với độ thẩm thấu huyết tương bình thường (isotonic hyponatremia) hay giả hạ natri máu (pseudohyponatremia). Hạ natri máu do di chuyển (translocational) là hậu quả của một di chuyển nước từ tế bào tới dịch ngoài tế bào do sự điều phối của các chất hoà tan nằm ở khu vực ngoài tế bào (như gập trong tăng đường máu hay ứ lại manitol ưu trương); độ thẩm thấu huyết thanh bị tăng lên, tức là gây ưu trương khu vực ngoài tế bào, vì vậy gây mất nước của tế bào [4], [33].

❖ *Phân loại hạ natri máu*

**Theo thời gian và tốc độ tiến triển theo Sandy Craig MD:**

- + Hạ natri máu cấp: hạ natri máu xuất hiện diễn biến trong vòng 48 giờ trước khi xảy ra sự điều chỉnh dịch ngoại bào. Hạ natri máu cấp tính nặng được định nghĩa là natri máu dưới 120 mmol/l trong 48 giờ, nguy cơ biến chứng thần kinh cao như phù não, tăng áp lực nội sọ, hôn mê co giật, trụy tim mạch...
- + Hạ natri máu mãn tính: hạ natri máu xuất hiện diễn biến hơn 48 giờ, diễn biến chậm nhưng mức độ hạ natri máu nặng cũng có thể gây biến chứng co giật kiểu trạng thái động kinh, thoái hoá myeline cầu não.
- + Việc phân biệt hạ natri máu cấp và mãn có ý nghĩa tiên lượng bệnh và tình trạng tử vong. [126]

**Phân loại hạ natri dựa theo khối lượng tuần hoàn:**

- + Hạ natri có giảm thể tích tuần hoàn:
  - ✓ Mất natri ngoài thận.
  - ✓ Mất natri tại thận.
- + Hạ natri máu với thể tích tuần hoàn bình thường.  
Hạ natri máu có tăng thể tích tuần hoàn.  
Giảm natri máu giả tạo. [33]

❖ *Nguyên nhân gây hạ natri máu*

*Các nguyên nhân gây giảm natri máu chung (Theo J Neurosurg Anesthesiol, 2006)*

**Giảm thể tích dịch ngoại bào**

- + Mất natri ngoài thận: ỉa chảy, nôn, mất máu, mất mồ hôi quá mức
- + Mất natri qua thận: hội chứng mất muối não CSWS, lợi tiểu, lợi tiểu thẩm thấu, suy thượng thận, keton niệu

**Thể tích dịch ngoại bào bình thường**

- + Hội chứng tiết ADH không tương xứng (SIADH)

- + Hệ thần kinh trung ương: thương tổn choán chỗ, chấn thương, chảy máu, nhồi máu não, nhiễm trùng, mất myelin
- + Thuốc: carbamazepin, chlorpropamid, oxcarbazepin,...
- + Phổi: nhiễm trùng, tổn thương phổi cấp, bệnh lý ung thư tiên triển
- + Lợi tiểu thiazide
- + Suy thượng thận
- + Suy giáp

### **Thừa thể tích dịch ngoại bào**

- + Suy tim xung huyết
- + Hội chứng thận hư
- + Suy thận
- + Xơ gan

#### **❖ *Biểu hiện hạ natri máu***

- + Độ nặng của triệu chứng phụ thuộc mức độ và tốc độ hạ natri máu.
- + Natri máu giảm, tế bào trong cơ thể bị phù ứ nước do nước đi từ ngoài tế bào vào trong tế bào, đặc biệt là tế bào não. Rối loạn chức năng thần kinh là biểu hiện lâm sàng chủ yếu của hạ natri máu. Hạ natri máu kéo dài có thể gây tử vong hoặc tổn thương thần kinh vĩnh viễn [8], [44], [150].

Triệu chứng hạ natri máu thường bị bệnh chính làm lu mờ, rất dễ bỏ sót nếu không khám kỹ và theo dõi [87], [75].

#### ***Biểu hiện lâm sàng:***

- + Hạ natri máu nhẹ: bệnh nhân chỉ biểu hiện chán ăn, đờ đẫn vô cảm, buồn nôn, nôn.
- + Hạ natri máu nặng: có thể xuất hiện rối loạn ý thức, hôn mê, co giật, hạ thân nhiệt, suy tuần hoàn cấp, rối loạn nhịp thở, giảm phản xạ gân xương.
- + Hạ natri máu nặng cấp tính nguy cơ biến chứng thần kinh rất cao: lú lẫn hôn mê, co giật ngừng thở [75].

+ Các triệu chứng của sự suy giảm khối lượng ngoại bào bao gồm một số dấu hiệu không đặc hiệu như chán ăn, nôn, thờ ơ, buồn nôn và mệt mỏi, có thể phát hiện qua biểu hiện lâm sàng là hạ huyết áp, nếp véo da mất chậm, mắt trũng, các màng nhầy khô, thiếu mô hồi nách, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp tư thế đứng. Áp lực mao mạch phổi thấp ( $< 8$  mmHg) hoặc áp lực tĩnh mạch trung ương ( $\leq 6$  mmHg) là chỉ số có giá trị chẩn đoán giảm khối lượng tuần hoàn [40].

Ở những bệnh nhân với mức độ natri huyết thanh  $> 120$  mEq/l, các triệu chứng thần kinh có thể là đáng kể nếu ALTT huyết thanh đã giảm nhanh chóng. Trong trường hợp của hạ natri cấp tính ( $< 48$  giờ), các triệu chứng xuất hiện nếu hạ natri nặng ( $< 120$  mEq/l), khi đó có nguy cơ cao bị biến chứng thần kinh và hạ natri cần được điều chỉnh ngay lập tức. Với các trường hợp của hạ natri mãn tính ( $> 48$  giờ), điều chỉnh natri máu nhanh chóng có thể gây biến chứng thần kinh nghiêm trọng như mất myelin [33], [40].

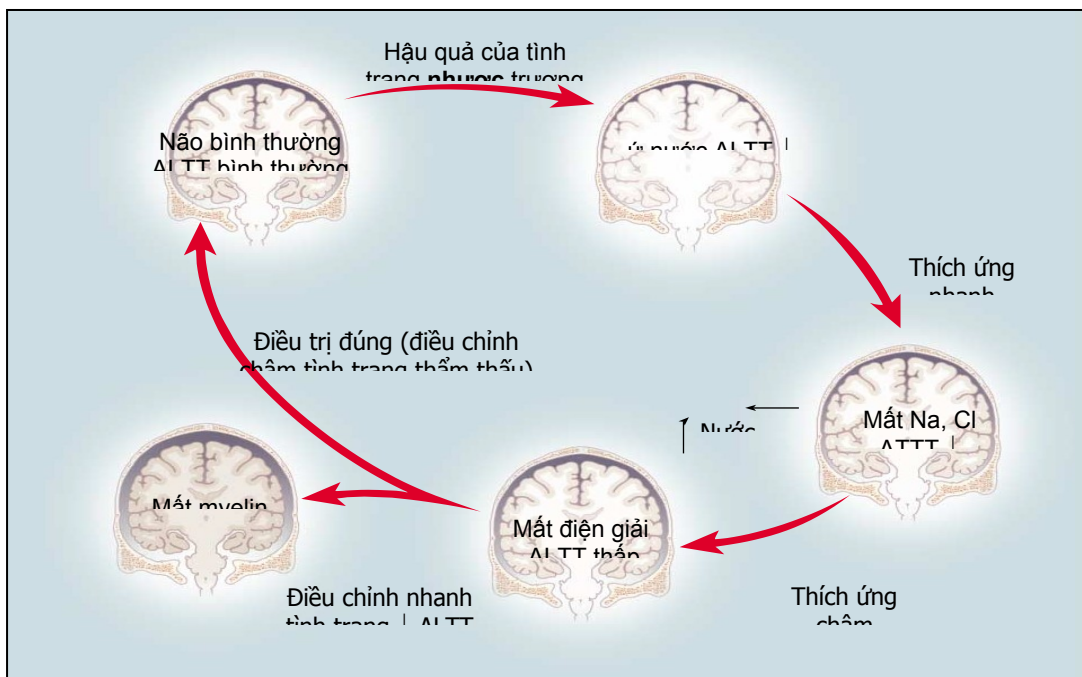
### ***Cận lâm sàng:***

- + Nồng độ natri máu:
  - ✓ Bình thường: 135 - 145 mmol/l
  - ✓ Hạ mức độ nhẹ: 130 - 134 mmol/l
  - ✓ Hạ mức độ trung bình: 125 - 129 mmol/l
  - ✓ Hạ mức độ nặng:  $< 125$  mmol/l, [143], [126], [61], [46].
- + ALTT máu : ALTT máu được quyết định bởi nhiều yếu tố như natri máu, glucose máu, urê máu, tình trạng cô đặc máu, một số sản phẩm chuyển hoá trung gian... Trong đó natri là thành phần chính quyết định ALTT máu (90%).
- + Natri niệu:
  - ✓ Natri niệu  $< 20$  mmol/l nguyên nhân hạ natri do mất muối ngoài thận.

✓ Natri niệu > 20 mmol/l, hạ natri máu do mất muối tại thận.

#### 1.2.2.2. Vai trò, ý nghĩa natri – Áp lực thẩm thấu trong điều trị chảy máu não

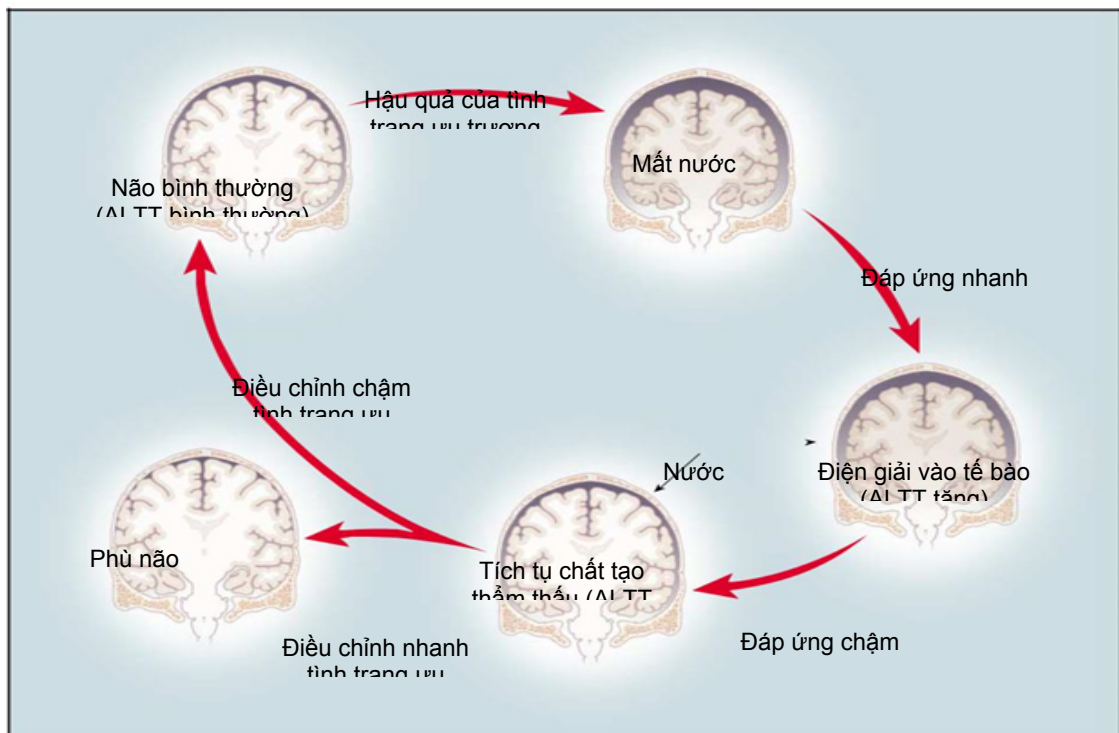
Hạ natri máu nhược trương gây tình trạng nước đi vào tế bào não, gây nên phù não. Do bị hộp sọ bao quanh, tổ chức não bị hạn chế trong việc giãn nở, tình trạng tăng áp lực nội sọ xảy ra, do đó tăng nặng tình trạng tổn thương não vốn đã có ở bệnh nhân CMN. May mắn là, các chất hoà tan được đưa ra khỏi mô não trong vòng vài giờ, vì vậy gây tình trạng mất nước và cải thiện sự trương căng của tổ chức não. Quá trình thích ứng này của não giúp cắt nghĩa tại sao bệnh nhân tương đối không có triệu chứng (*tăng nặng thêm trong CMN*) ngay cả khi có hạ natri máu nặng nếu tình trạng này xảy ra chậm. Tuy vậy, cơ chế thích nghi của não cũng là nguồn gốc của nguy cơ gây mất myelin do thẩm thấu (osmotic demyelination). Mặc dù hiếm, tình trạng mất myelin do thẩm thấu rất nặng và có thể xuất hiện trong vòng từ một đến vài ngày sau khi điều trị tích cực hạ natri máu bằng bất kỳ phương pháp nào, kể cả hạn chế nước đơn thuần. Co rút của não kích thích quá trình mất myelin của các neuron vùng thân não (pontine) và ngoài thân não và tình trạng này có thể gây rối loạn chức năng thần kinh như liệt tứ chi, co giật, hôn mê và thậm chí tử vong [33].



**Hình 1.1. Tác động của hạ natri máu trên não và các cơ chế đáp ứng**  
(Adroque HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med 342:1581–1589, 2000)

Hạ natri máu kèm giảm thể tích tuần hoàn có thể gây giảm lưu lượng tưới máu não, do đó làm nặng thêm tình trạng tổn thương bệnh nhân CMN.

Tăng natri máu luôn đồng nghĩa với tình trạng tăng độ thẩm thấu huyết tương (hypertonicity), tăng natri máu gây kéo nước từ tế bào não ra ngoài gây teo tế bào não. Teo tế bào não do tăng natri máu gây nên có thể gây đứt vỡ mạch máu, với chảy máu não, chảy máu khoang dưới nhện mới và tổn thương thần kinh vĩnh viễn hay tử vong. Teo tế bào não được bù trừ bằng một đáp ứng thích nghi mà đáp ứng này được khởi phát ngay tức khắc như tế bào não giữ lại chất hoà tan với khuynh hướng tái hồi lại nước bị mất. Đáp ứng này dẫn tới sự bình thường hoá thể tích não và giải thích cho các triệu chứng nhẹ hơn khi tăng natri máu xảy ra từ từ. Tuy nhiên, sự bình thường hoá của thể tích não không điều chỉnh được tăng độ thẩm thấu trong não. Trên các bệnh nhân bị tăng độ thẩm thấu kéo dài, điều trị tích cực bằng dịch nhược trương có thể gây phù não dẫn tới hôn mê, co giật và chết [33].





### **Hình 1.2. Tác động của tăng natri máu trên não và các cơ chế đáp ứng**

(Adroque HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1493–1499, 2000.)

#### **1.2.2.3. Nguyên nhân hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não**

Hạ natri máu trên bệnh nhân đột quỵ não, tổn thương thần kinh trung ương bắt đầu được quan tâm nghiên cứu nhiều từ những năm 70 của thế kỷ XX.

Hạ natri máu trên bệnh nhân tổn thương não được ghi nhận chủ yếu do 2 hội chứng: SIADH, CSWS. Chẩn đoán phân biệt hai hội chứng này rất quan trọng vì hai hội chứng này khác nhau về bản chất và cách điều trị mặc dù cả hai hội chứng này đều có hạ natri máu và giảm áp lực thẩm thấu máu.

Hội chứng SIADH là tình trạng tiết bất hợp lí ADH do đó hạ natri do thừa thể tích dịch do pha loãng vì vậy điều trị hạn chế dịch truyền. Hội chứng CSWS là hạ natri do mất natri và nước qua thận tăng vì vậy điều trị cần bù natri và nước kèm theo [49], [48], [64].

#### **❖ Hội chứng tiết bất hợp lí hormon chống bài niệu (*The syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion - SIADH*)**

##### **Khái niệm**

SIADH là hội chứng tiết bất hợp lí hormon chống bài niệu, được Schwartz mô tả lần đầu 1957 ở BN bị ung thư phế quản. Với đặc điểm đào thải natri không tương xứng với đào thải nước dẫn tới sự giảm áp lực thẩm thấu huyết tương, tăng áp lực thẩm thấu niệu. Điều trị hạn chế dịch để giải quyết vấn đề này.

SIADH có thể gặp trong bệnh lý thần kinh nguyên nhân chủ yếu gồm: viêm màng não, u não, CM trong não, CMDN, chấn thương sọ não. SIADH cũng được mô tả ở một số ca phẫu thuật tủy sống... SIADH có thể gặp ở tất cả các lứa tuổi, gặp một tỷ lệ khác cao trong nhóm bệnh nhân nhập viện.

##### **Cơ chế bệnh sinh**

Cơ chế bệnh sinh chưa thực sự rõ ràng, người ta cho rằng sự giải phóng ADH tương quan với mức độ khát, ở bệnh nhân SIADH ngưỡng khát thấp và

có sự mất kiểm soát giải phóng ADH, nồng độ ADH không thay đổi với những kích thích uống nước và kích thích thẩm thấu. Bình thường ADH có tác dụng làm giảm bài tiết nước bằng cách thúc đẩy sự tập trung của nước tiểu. Bệnh cảnh SIADH xảy ra khi có sự rối loạn cơ chế bài tiết, hoạt động của ADH: Gia tăng sản xuất ADH từ vùng dưới đồi sau. Lạc vị sản xuất của ADH. Các chất ngoại sinh hay các chất tương tự của ADH sản sinh do bất thường của gen ADH trên một bệnh ung thư chính hay di căn. Tuy nhiên trong một số trường hợp có bệnh cảnh lâm sàng của SIADH nhưng không phát hiện thay đổi ADH.

Quá trình hạ natri máu xảy ra theo trình tự sau [89]:

- Hạ natri máu khởi phát do giữ nước liên quan ADH gây ra

- Việc tăng thể tích tiếp theo sau đó kích hoạt các cơ chế đào thải natri niệu thứ cấp, dẫn đến thải natri và nước và sớm khôi phục thể tích tuần hoàn. Hiệu ứng chung là, với SIADH mạn tính, mất natri là nổi bật hơn so với giữ nước. Tuy nhiên, vì không có sự suy giảm về lượng hormone (aldosterone và natriuretic peptide), bệnh nhân SIADH có thể tích tuần hoàn ổn định trừ khi có vấn đề thứ hai dẫn đến mất muối (ví dụ nôn mửa, tiêu chảy hoặc điều trị lợi tiểu).

- Hạ natri máu cũng có thể liên quan đến mất kali. Vì kali có hoạt tính thẩm thấu như natri, sự mất kali sẽ góp phần làm giảm sự thẩm thấu huyết tương và nồng độ natri.

### **Chẩn đoán**

*Tiêu chuẩn hội chứng SIADH theo hiệp hội phẫu thuật thần kinh Hoa Kỳ và hiệp hội phẫu thuật thần kinh châu Âu:*

- ✓ Natri huyết thanh  $\leq 135\text{mmol/l}$
- ✓ Natri niệu  $> 20 \text{ mEq/l}$
- ✓ CVP  $> 6\text{cmH}_2\text{O}$
- ✓ Áp lực thẩm thấu máu  $< 280\text{mmol/kg}$

- ✓ Áp lực thẩm thấu niệu > áp lực thẩm thấu máu
- ✓ A.uric giảm, albumin, protein, Hb, Hct giảm...
- ✓ Chức năng thận, tuyến giáp, tuyến thượng thận bình thường
- ✓ Không có dấu hiệu phù ngoại vi, không có dấu hiệu mất nước, [57], [100], [114].

### **Điều trị**

Điều trị bệnh lý nền – Có rất nhiều nguyên nhân gây SIADH có thể điều trị hiệu quả giúp điều chỉnh tình trạng hạ natri máu, bao gồm: thay thế hormon trong suy thượng thận, suy giáp; Điều trị các bệnh như chảy máu não, viêm màng não, viêm phổi...; ngừng thuốc đặc hiệu, chẳng hạn như thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc hoặc chlorpropamide.

Hạn chế dịch - hạn chế chất lỏng là phương pháp điều trị chủ yếu ở hầu hết bệnh nhân SIADH, với mục tiêu đề xuất dưới 800 - 1000 ml/ngày. Sự cân bằng nước âm liên quan làm tăng nồng độ natri trong huyết thanh ban đầu về mức bình thường và, điều trị duy trì trong SIADH mạn tính, ngăn ngừa giảm natri huyết thanh hơn nữa. Nó cũng có thể dẫn đến sự suy giảm thể tích do thiếu hụt natri được mô tả ở trên, trừ khi lượng natri dung nạp vào cũng bù đắp đủ.

Ở bệnh nhân hạ natri máu / CM trong não, CMDN – hạn chế dịch có thể không thích hợp. Bệnh nhân bị CMDN có nguy cơ co thắt mạch máu não và nhồi máu cơ tim, tỷ lệ mắc bệnh này tăng lên do giảm huyết áp. Bởi vì các triệu chứng thần kinh liên quan đến CMN, thường khó xác định vai trò, nếu có, của hạ natri máu trong bệnh sinh của các triệu chứng [146].

Hạ natri máu ở những bệnh nhân bị CM trong não, CMDN thường do SIADH, nhưng thường được mô tả một cách không thích hợp như CSWS, một vấn đề ít phổ biến hơn nhiều. Hai rối loạn có biểu hiện tương tự, và chỉ có sự hiện diện rõ ràng của sự suy giảm thể tích (ví dụ, hạ huyết áp, giảm sức trương da, có thể tăng urê nitrogen / creatinine huyết thanh) mặc dù nồng độ natri trong nước tiểu không thấp có thể gợi ý CSWS chứ không phải SIADH [118], [136], [139].

Hạn chế chất lỏng là một cấu thành cơ bản của liệu pháp điều trị trong SIADH, nhưng có thể thúc đẩy co thắt mạch não ở những bệnh nhân CMDN do thường được điều trị bằng cách tăng thể tích tuần hoàn. Cũng như liên quan đến huyết áp, áp lực nội sọ những vấn đề rất quan trọng trong theo dõi điều trị bệnh nhân CM trong não, CMDN.

Do đó, hạ natri máu ở bệnh nhân CM trong não, CMDN nên được điều trị bằng nước muối ưu trương (3%) để bảo tồn cả dịch não tủy và ngăn ngừa các biến chứng phù não do hạ natri máu gây ra. Một phác đồ được đề xuất là tốc độ truyền ban đầu là 20 ml / giờ với liều kế tiếp phụ thuộc vào kết quả định lượng natri huyết thanh trong khoảng thời gian sáu giờ tiếp sau đó [51].

- Hầu hết bệnh nhân SIADH và hạ natri máu vừa phải (natri huyết thanh 120 đến 129 mEq/l) xuất hiện không có triệu chứng, và điều chỉnh chậm hạ natri máu được khuyến cáo [42], [121], [120]. Một số bệnh nhân "không triệu chứng" có biểu hiện thần kinh tinh tế có thể được cải thiện bằng cách tăng natri huyết thanh.

#### ❖ *Hội chứng mất muối não (Cerebral salt wasting syndrome – CSWS)*

##### **Đại cương**

Hội chứng này được Peter mô tả lần đầu vào năm 1950 với đặc điểm: đa niệu, mất natri qua nước tiểu; được đặt tên là CSWS năm 1953 bởi Cort. CSWS là do bệnh lý trong nội sọ gây mất natri qua thận, dẫn tới giảm natri huyết và giảm thể tích tuần hoàn. Hội chứng này được ghi nhận ít hơn so với SIADH, nhiều tác giả còn nghi ngờ sự khác biệt giữa CSWS và SIADH, một thời gian dài bị lãng quên, tuy nhiên gần đây cũng đã được báo cáo nhiều trường hợp. Có tác giả còn cho rằng nó chiếm một tỷ lệ tương đương SIADH. CSWS được báo cáo gặp trên bệnh nhân: u tuyến yên, chảy máu não, chảy máu dưới nhện, chấn thương sọ não. Năm 1981 nhóm tác giả Nelson PB, Seif SM, Marroon JC, Robinson AG nhận xét 12 bệnh nhân sau phẫu thuật thần kinh hạ natri máu nhưng không phải là hội chứng SIADH với triệu chứng hạ

natri máu, giảm thể tích huyết tương, giảm khối lượng tuần hoàn. Nghiên cứu này là bước ngoặt cho sự quan tâm trở lại đối với CSWS.

### **Cơ chế bệnh sinh**

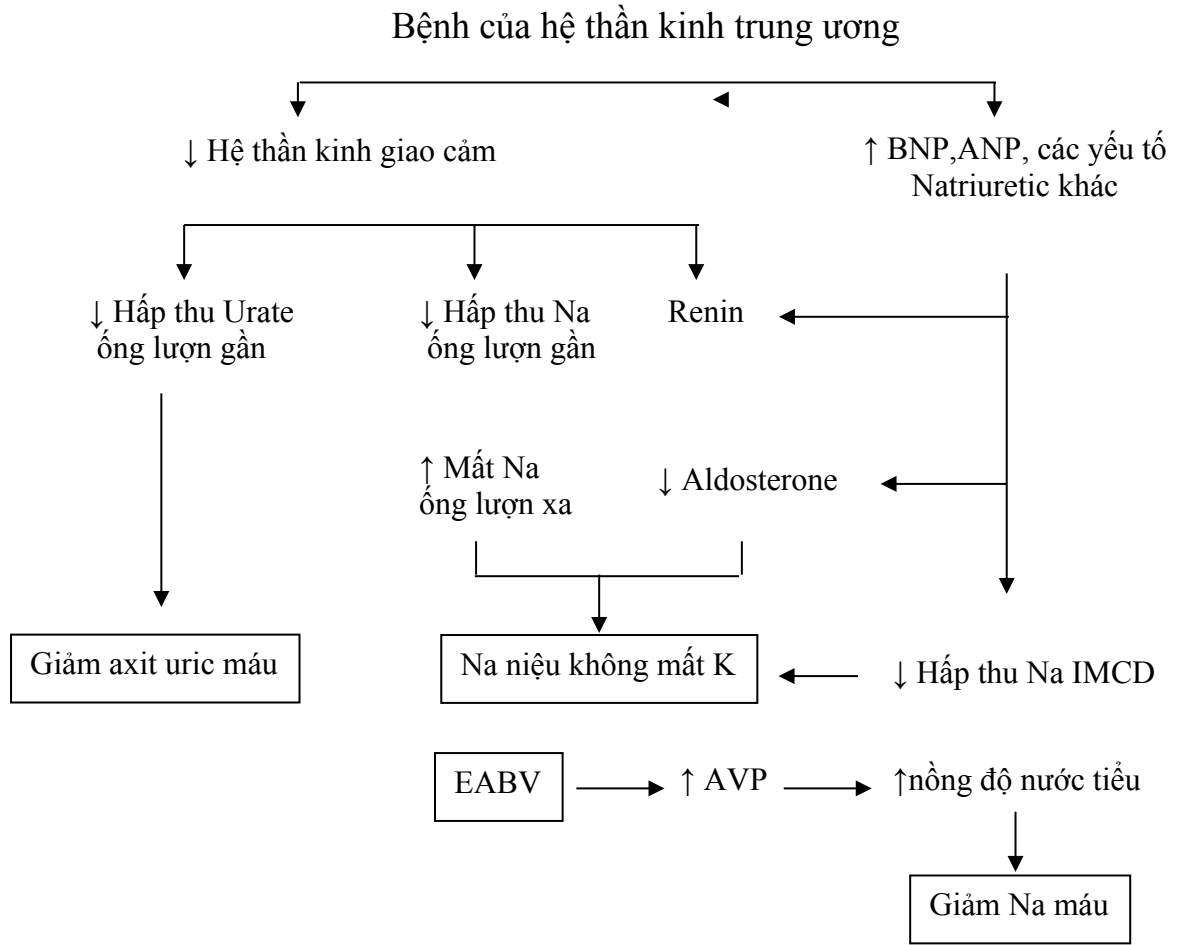
Cơ chế bệnh sinh của CSWS chưa thực sự rõ ràng nhưng người ta thấy có bằng chứng tăng nồng độ ANP và BNP trong trường hợp hạ natri máu kèm theo giảm thể tích tuần hoàn ở những trường hợp tổn thương não cấp đặc biệt trong chảy máu dưới nhện. CSWS đặc trưng bởi tình trạng hạ natri máu và suy giảm dịch ngoại bào do đào thải natri quá mức qua nước tiểu.

Đối với cơ chế bệnh sinh, hai vấn đề cần được nêu ra: cơ chế đào thải muối và cơ chế hạ natri máu.

Cơ chế gây đào thải muối tại thận của các bệnh lý thần kinh trung ương chưa được hiểu rõ. Có hai giả thuyết là do sự gián đoạn tín hiệu thần kinh tới thận và do rối loạn lưu thông các yếu tố đào thải natri niệu tại trung tâm [141], [44].

- Hệ thống thần kinh giao cảm gây tăng natri, acid uric và tái hấp thu nước ở ống lượn gần, cũng như giải phóng renin. Do đó, tín hiệu thần kinh giao cảm bị suy giảm có thể giải thích sự giảm lượng natri tái hấp thu và urê ở trung tâm và sự suy giảm renin và aldosteron. Aldosteron huyết thanh không thể tăng lên để đáp ứng với sự suy giảm thể tích sẽ giải thích sự thiếu hụt đào thải kali mặc cho sự gia tăng natri trong phân phối ngoại vi.

- Giả thuyết thứ hai là do giải phóng yếu tố làm suy giảm hấp thu natri tại ống thận ở những bệnh nhân bị tổn thương não. Yếu tố chính là natriuretic peptide não (BNP), gây giảm tái hấp thu natri và ức chế giải phóng renin. BNP cũng có thể gây suy giảm biểu hiện thần kinh tự trị thông qua các tác động ở thân não. [54], [132], [37].



**Sơ đồ 1.2. Sinh lý bệnh hội chứng CSWS**

**Nguyên nhân và triệu chứng**

Các trường hợp CSWS là không rõ ràng, đặc biệt khi sự tồn tại của nó còn đang tranh cãi. Trong số các bệnh nhân bị bệnh lý hệ thần kinh trung ương, CSWS ít phổ biến hơn so với SIADH trong các nguyên nhân gây hạ natri máu. Hơn nữa, tần số của CSWS là nguyên nhân gây hạ natri máu trong trường hợp chảy máu dưới nhện có thể giảm đi, vì việc điều trị thông thường của bệnh nhân chảy máu dưới nhện bao gồm việc truyền một lượng lớn dịch muối đẳng trương [34].

CSWS có liên quan đến sự suy giảm dịch ngoại bào. Kết quả là, gây hạ huyết áp, giảm sức trương của da, và / hoặc tăng hematocrit.

Về mặt lý thuyết, sự suy giảm thể tích gập trong CSWS có thể làm trầm trọng thêm sự tưới máu não trực tiếp, và hạ huyết áp có thể gây co thắt mạch máu ở những chảy máu dưới nhện. Cho dù bản thân hạ natri máu có thể gây co mạch là không chắc chắn, nhưng nó có thể làm trầm trọng thêm tình trạng phù não và do đó góp phần vào tình trạng suy giảm thần kinh.

### **Chẩn đoán**

*Tiêu chuẩn hội chứng CSWS theo hiệp hội phẫu thuật thần kinh Hoa Kỳ và hiệp hội phẫu thuật thần kinh châu Âu*

- ✓ Natri huyết thanh  $\leq 135\text{mmol/l}$
- ✓ Natri niệu  $> 20 \text{ mEq/l}$
- ✓ CVP  $< 6\text{cmH}_2\text{O}$
- ✓ Tình trạng mất nước cơ thể : da khô, nhịp tim nhanh, hematocrite tăng, acid uric máu tăng, nồng độ albumin máu tăng.
- ✓ Không có suy thận, suy giáp, suy tuyến yên, [57], [100], [114].

Với sự chông chéo và khó khăn trong việc xác định xem bệnh nhân có giảm thể tích tuần hoàn nhẹ hay không, việc chẩn đoán CSWS nên đòi hỏi cần có tăng thể tích dẫn đến nước tiểu loãng, điều này có thể là do việc loại trừ giải phóng ADH từ kích thích của giảm thể tích tuần hoàn. Bài tiết nước tiểu loãng sẽ dẫn đến sự điều chỉnh hạ natri máu.

### **Chẩn đoán phân biệt SIADH và CSWS**

Trong bệnh cảnh tổn thương thần kinh trung ương, CSWS cần phải phân biệt với các nguyên nhân gây hạ natri máu khác, chủ yếu là SIADH.

*Khác biệt lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị của CSWS và SIADH*

<b>XN và điều trị</b>	<b>SIADH</b>	<b>CSWS</b>
<b>Thể tích ngoại bào</b>	<i>Bình thường hoặc tăng</i>	<i>Giảm</i>
<b>CVP</b>	<i>Tăng</i>	<i>Giảm</i>
<b>Ure, creatinin máu</b>	<i>Bình thường hoặc giảm</i>	<i>Tăng</i>
<b>Albumin huyết tương</b>	<i>Bình thường</i>	<i>Tăng</i>
<b>Acid uric</b>	<i>Giảm</i>	<i>Bình thường hoặc giảm</i>
<b>Hematocrit</b>	<i>Bình thường</i>	<i>Tăng</i>
<b>Điều trị</b>	<i>Hạn chế dịch</i>	<i>Muối và bổ sung dịch</i>

**Điều trị**

Trong bệnh cảnh các bệnh lý thần kinh trung ương, sự khác biệt giữa CSWS và SIADH là cực kỳ quan trọng vì hai rối loạn này được xử trí khác nhau, với những hậu quả có hại có thể xảy ra nếu áp dụng phác đồ điều trị không chính xác. Ví dụ, hạn chế dịch, liệu pháp đầu tay thông thường cho SIADH, có thể làm tăng nguy cơ nhồi máu não ở những bệnh nhân thực sự có CSWS do tổn thất muối liên tục có thể làm suy giảm thể tích và giảm huyết áp.

Bù đủ thể tích tuần hoàn bằng dung dịch natrichlorua 0,9% được chỉ đầu tay khi xác định nguyên nhân hạ natri là CSWS, vì nó sẽ ngăn chặn việc giải phóng ADH, do đó cho phép thải trừ lượng nước dư thừa và điều chỉnh hạ natri máu. Nếu CSWS là nguyên nhân duy nhất gây ra hạ natri máu, sự sụt giảm thể tích sẽ dẫn đến sự thẩm thấu nước tiểu xuống dưới 100mosmol/kg. Lượng dịch được khuyến cáo 2000 – 3000ml/24 giờ và liên quan trực tiếp tình trạng thiếu dịch của bệnh nhân. Trường hợp bệnh nhân hạ natri máu nặng, hạ natri có triệu chứng natrichlorua 3% được truyền phối hợp.

*1.2.2.4. Một số yếu tố liên quan hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não*



+ Sử dụng các thuốc lợi tiểu thiazide, furosemide: nhiều nghiên cứu đã chứng minh tăng huyết áp là nguyên nhân hàng đầu, chiếm tỷ lệ lớn trong chảy máu não; việc sử dụng các thuốc lợi tiểu trong quá trình điều trị THA trước đó hoặc khi bệnh nhân nhập viện điều trị có thể ảnh hưởng tới tỷ lệ, diễn biến hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não.

+ Sử dụng mannitol 20% trong điều trị chống phù não, tăng ALNS là chỉ định được áp dụng tại hầu hết các cơ sở y tế trong cả nước cũng như trong phác đồ điều trị tại Trung tâm đột quy não – Bệnh viện TWQĐ 108, sử dụng mannitol có thể gây ứ dịch ưu trương tại ngoại bào hậu quả là sự di chuyển nước từ tế bào tới dịch ngoài tế bào do sự điều phối của các chất hoà tan nằm ở khu vực ngoài tế bào do đó gây hạ natri máu.

+ Bệnh nhân chảy máu não có tăng đường máu, khi đó ALTT máu tăng qua đó có thể gây hạ natri máu với cơ chế tương tự mannitol.

+ Liên quan K<sup>+</sup> máu: một số tác giả cho rằng hạ natri máu có liên quan hạ kali máu đặc biệt ở nhóm bệnh nhân CSWS do kali mất kèm natri qua thận.

+ Mặc dù cơ chế bệnh sinh chưa được làm rõ nhưng một số nghiên cứu cho thấy vị trí và kích thước tổn thương não có thể có liên quan hạ natri máu: hạ natri máu gặp nhiều hơn ở bệnh nhân CMDN, Natarajan K và cộng sự nghiên cứu năm 2016 nhận thấy hạ natri gặp nhiều ở bệnh nhân tổn thương não bên phải [109], Kuramatsu JB và cộng sự (2014) bệnh nhân hạ natri máu có kích thước tổn thương lớn hơn ở bệnh nhân hạ natri máu ( $23,4\text{cm}^3$  so với  $17,7\text{cm}^3$ ) [92].

+ Một số nghiên cứu trong và ngoài nước nhận thấy hạ natri máu liên quan thời gian nằm viện, hạ natri máu là yếu tố liên lượng tử vong, hạ natri máu gặp nhiều hơn ở bệnh nhân hôn mê sâu, thở máy; điều này có thể do hạ natri máu làm nặng hơn tình trạng chảy máu não hoặc ngược lại những rối

loạn do thở máy, nhiễm khuẩn, mất dịch do phẫu thuật mở sọ làm tăng tỷ lệ và nặng hơn tình trạng hạ natri máu.

+ Ngoài ra còn có một số nguyên nhân như sử dụng dịch truyền, do ăn uống không đủ hoặc có thể là sự kết hợp của nhiều nguyên nhân.

#### 1.2.2.5. Điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não

##### ❖ Điều trị hạ natri máu chung

##### **Nguyên tắc**

*Điều trị hạ Natri máu dựa vào:*

- Tình trạng thể tích dịch ngoại bào BN
- Sự xuất hiện triệu chứng lâm sàng
- Sự kéo dài giảm áp lực thẩm thấu
- Nguy cơ bị biến chứng thần kinh

Điều chỉnh quá nhanh hạ natri máu, đưa về trị số bình thường sẽ gây mất myelin cầu não.

##### **Mục tiêu điều chỉnh natri:**

- Natri máu tăng  $< 0,5$  mmol/h, tổng cộng tăng  $< 10$  mmol/24h
- Nếu BN bị co giật hoặc có triệu chứng thần kinh khác thì điều chỉnh natri máu tăng 2- $\rightarrow$ 4 mmol/h trong vòng 2- $\rightarrow$ 4h mục đích đưa BN ra khỏi vùng nguy hiểm.

Nồng độ natri trong 1000 ml dịch truyền:

natriclorua 5 % - 856 mmol/l, natriclorua 3 % - 513 mmol/l, natriclorua 0,9 % - 154 mmol/l, Ringer lactat - 130 mmol/l.

##### ❖ **Điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não**

Hạ natri máu thần kinh là hiện tượng phổ biến ở những bệnh nhân bị bệnh lý thần kinh nặng và phẫu thuật thần kinh như chảy máu dưới nhện (CMDN), chấn thương sọ não, chảy máu nội sọ và đột quy do thiếu máu cục bộ. Hạ natri máu có thể dẫn đến các biến chứng như co giật hoặc đột cấp của phù não và tăng áp lực nội sọ. Cơ chế hạ natri vẫn còn gây tranh cãi, điều trị

còn chưa thông nhất như đã trình bày ở trên. Bởi vì hai diễn giải sinh lý bệnh rất khác nhau hiện nay và có thể được phân biệt trong thực hành lâm sàng là rất khó khăn, chỉ bằng cách đánh giá tình trạng thể tích tuần hoàn và cân bằng dịch. Mặc dù cả peptide natriuretic nhĩ (ANP) và peptide natriuric não (BNP) đã được đề xuất như một chất trung gian có thể có của CSWS, tuy nhiên không có tiêu chuẩn rõ ràng tại thời điểm này để sử dụng các mức hormone này để phân biệt SIADH với CSWS ở bệnh nhân hạ natri máu.

Hiện đã có sự đồng thuận chung rằng việc điều trị hạ natri máu với hạn chế nước tự do (*thích hợp cho điều trị SIADH ở bệnh nhân nói chung*) có khả năng gây hại, đặc biệt ở các bệnh như CMDN, CMN trong đó hạn chế thể tích có thể làm trầm trọng thêm hoặc kích thích sự suy giảm thần kinh bị trì hoãn do co mạch. Thay vì điều trị những bệnh nhân này với liệu pháp hạn chế dịch, nhiều cơ sở y tế lựa chọn duy trì thể tích tuần hoàn và điều trị hạ natri máu cấp tính với sự bổ sung natri bằng cách uống natriclorua và / hoặc truyền dịch muối ưu trương (natriclorua 3%) [57], [98], [101], Sử dụng dịch muối ưu trương để điều trị hạ natri máu có vẻ kèm theo một nguy cơ thấp của hội chứng mất myelin hoặc tác dụng phụ tăng áp lực thẩm thấu, ... Nguy cơ cao nhất của liệu pháp muối ưu trương trong bối cảnh lâm sàng này dường như là sự phát triển của tình trạng tăng natri máu [68].

Trên thế giới natriclorua 3% đã được khuyến cáo, áp dụng điều trị hạ natri máu tại nhiều nước. Tính an toàn và khả năng hiệu chỉnh natri máu của dung dịch này đã được kiểm định. Natriclorua 3% được nhiều tác giả trên thế giới khuyến cáo sử dụng trong điều trị hạ natri máu cấp ở bệnh nhân đột quỵ não. Richard H. Sterns cho rằng dung dịch natriclorua 3% là một lựa chọn hợp lý trong điều trị hạ natri máu cấp và có nhiều ưu điểm sau một khoảng thời gian rất dài tranh cãi trong vấn đề này, Michael L. Moritz tổng hợp phân tích nhiều nghiên cứu điều trị hạ natri bằng nhiều dung dịch khác nhau và nghiên cứu sử dụng natriclorua 3% thậm chí cho rằng đây là một giải pháp tối

ưu trong điều trị hạ natri máu cấp do tổn thương não [45], [119], [106], [97], [76]. Natrichlorua 3% cho phép kết hợp kết hợp giải quyết cùng lúc 3 mục tiêu quan trọng là bù muối và bù nước, bù muối cấp cứu [130]. Tuy nhiên việc xây dựng một protocol thực hành tiêu chuẩn là rất ít.

Năm 2009, Carolyn W và cộng sự [51] phát triển và thực hiện quy trình sử dụng natrichlorua 3% trong điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân tổn thương thần kinh trung ương đã được kiểm nghiệm điều chỉnh hạ natri máu tốt và không ghi nhận biến chứng trong quá trình điều trị.

Khởi động quy trình truyền dịch natrichlorua 3%:  $\text{Na}^+ < 133\text{mmol/l}$  hoặc  $\text{Na}^+$  giảm  $6\text{mmol/ 24 - 48h}$ .

Bắt đầu truyền dịch natrichlorua 3% ở tốc độ 20ml/h

Kiểm tra nồng độ  $[\text{Na}^+]$  huyết thanh mỗi 6h và theo thang tham chiếu

Hướng dẫn truyền tĩnh mạch dung dịch natrichlorua 3%:

$[\text{Na}^+]$  dưới 130: tăng tốc độ thêm 20 ml/h (tốc độ tối đa = 80 ml/h); nếu hiện tại chưa truyền thì tốc độ mới = 20 ml/h

$[\text{Na}^+]$  trong khoảng 130 - 135: tăng tốc độ thêm 10 ml/h (tốc độ tối đa = 80 ml/h); nếu hiện tại chưa truyền thì tốc độ mới = 10 ml/h

$[\text{Na}^+]$  trong khoảng 136 - 140: không thay đổi

$[\text{Na}^+]$  trên 140: dừng truyền, kiểm tra nồng độ  $\text{Na}^+$  mỗi 6h và điều chỉnh theo thang tham chiếu.

Tại Việt Nam, hạ natri máu nói chung, hạ natri máu trên bệnh nhân đột quy não nói riêng chưa được nhiều cơ sở y tế quan tâm nghiên cứu. Điều trị hạ natri máu phần nhiều còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của thầy thuốc lâm sàng. Việc sử dụng dung dịch natrichlorua 3% hay một loại dung dịch có nồng độ khác như 2%, 5%, 10% là chưa thống nhất, các chế phẩm muối ưu trương này cũng không sẵn có, sử dụng phần nhiều bằng pha chế thủ công từ dung dịch natri ưu trương có đậm độ cao. Tổng kết của Dương Chí Chung tại

Trung tâm chống độc bệnh viện Bạch Mai năm 2006 cho thấy có 7% BN có tai biến tăng natri máu, tăng ALTT máu khi điều trị hạ natri máu do rối cân bằng dung dịch muối ưu trương 5%, 7%, 10%. Không có một phác đồ hướng dẫn điều trị bệnh nhân hạ natri máu do đột quỵ não cụ thể, rõ ràng trong tổng kết của Đặng Học Lâm năm 2009 tại khoa cấp cứu bệnh viện Bạch Mai. Nghiên cứu của Nguyễn Hồng Nhân và cs tại khoa hồi sức cấp cứu nhi bệnh viện Xanh Pôn trên bệnh nhân hạ natri máu do chảy máu não, viêm não, màng não không đề cập tới vấn đề điều trị. Nhóm nghiên cứu khoa nhi bệnh viện An Giang, nghiên cứu sử dụng natrichlorua 3% trong điều trị shock do sốt xuất huyết không ghi nhận biến chứng tăng natri máu, mất myelin não.

### **1.3. Một số nghiên cứu liên quan**

#### ***1.3.1. Nghiên cứu trên thế giới***

*Hasan D và cộng sự (1990):*

Nghiên cứu trên 208 bệnh nhân CMDN kết luận hạ natri máu chiếm 34%, Hạ natri máu làm gia tăng tỷ lệ nhồi máu não ở bệnh nhân chảy máu dưới nhện (24% ở Bn hạ natri máu – 12% không hạ natri máu)[62].

*Morinagan K và cộng sự (1992):*

Nghiên cứu hạ natri máu và co mạch não ở 121 bệnh nhân chảy máu dưới nhện (đánh giá dựa vào chụp mạch não và hình ảnh trên CT sọ não)

Hạ natri máu phát triển ở ngày thứ 8 - 9 trong đó:

+ 19 bệnh nhân natri máu < 130 mmol/l: 15 bệnh nhân: 125-130 mmol/l, 5 bệnh nhân: 121- 125 mmol/l, 1 bệnh nhân: 116 -120 mmol/l.

+ 57 bệnh nhân trong tổng số 121 bệnh nhân có co thắt mạch não.

+ 15 trong 19 bệnh nhân hạ natri máu có biểu hiện co mạch não, tiêu  $\geq$  2500ml / 24h trước khi có hạ natri máu 14/19 bệnh nhân (87%) [105].

*Mark Sherlock và cộng sự (2006):*

Nghiên cứu liên khoa phẫu thuật thần kinh, nội tiết, can thiệp điện quang bệnh viện Beaumont Dublin Ireland nghiên cứu trong 2 năm 2002- 2003, 316 bệnh nhân chảy máu dưới nhện được chụp CT sọ não và chụp mạch.

179 bệnh nhân hạ natri máu (56%), chỉ có 62 bệnh nhân (19,6 %) có dấu hiệu hạ natri trên lâm sàng. SIADH 39/62; CSWS 4/62, hạ natri máu xuất hiện từ ngày thứ 7 sau CMDN, hạ natri máu sau can thiệp 31,8%. Hạ natri máu kéo dài thời gian nằm viện (không giảm natri thời gian nằm viện  $11,8 \pm 0,8$ : hạ natri máu thời gian nằm viện  $24 \pm 2,6$ ),  $p < 0,01$  [129].

*Dipar Chandy và cộng sự (2006):*

Nghiên cứu đánh giá mối liên quan hạ natri ở bệnh nhân chảy máu dưới nhện qua đánh giá siêu âm doppler mạch não xuyên sọ. Nghiên cứu 106 bệnh nhân chảy máu dưới nhện có cho thấy co thắt mạch não giữa 2 nhóm bệnh nhân có hạ natri và không hạ natri máu khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thời điểm hạ natri máu ngày 3- 14 sau CMDN [53].

*Rabinstein AA, Wijicks EF (2003):*

Hạ natri máu là rối loạn điện giải gặp nhiều nhất NICU (Neurologic intensive care unit) gặp ở 2 nhóm bệnh lý thần kinh và bệnh nhân phẫu thuật thần kinh do hai hội chứng SIADH và CSWS.

Hạ natri máu là nguyên nhân làm nặng thêm, tăng tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân đột quy não [113].

*Martin Tistall và cộng sự (2006):*

Hạ natri máu chiếm tỷ lệ 1 - 15% tổng số bệnh nhân nhập viện, hạ natri máu cấp gây gia tăng tỷ lệ tử vong  $> 6 \%$  và hạ natri máu cấp gây gia tăng tỷ lệ tử vong nhiều hơn là hạ natri mạn, tỷ lệ hạ natri máu ở bệnh nhân có bệnh lý thần kinh cao hơn với tỷ lệ hạ natri máu chung do các nguyên nhân khác [100].

*Saleem S (2014):*

Nghiên cứu tiên cứu, trong số 1000 BN đột quy có 353 BN có hạ natri máu chiếm 35,5%, trong đó CSWS có 115 BN (33%), nghiên cứu này cũng chỉ ra tỷ lệ tử vong ở nhóm BN có hạ natri máu là cao hơn hẳn 44,19% so với 15,52% ( $p < 0,001$ ) [125].

*Nghiên cứu của Berendes E và cs (1997):*

Nghiên cứu so sánh nồng độ BNP ở bệnh nhân CMDN và nhóm chứng nhận thấy, nồng độ BNP tăng cao ở nhóm bệnh nhân chảy máu não do vỡ phình mạch so với nhóm chứng ( $15,1 \pm 3,8 \text{ pmol/l}$  và  $1,6 \pm 1 \text{ pmol/l}$ ) [43].

*Sviri GE, Soustiel JF, Zaaroor M (2006):*

Nghiên cứu thay đổi BNP trên 30 BN chấn thương sọ não nặng chứng minh: nồng độ BNP ở nhóm bệnh nhân nặng tăng 7,3 lần ( $p < 0,001$ ) so với nhóm chứng, BNP có giá trị trong tiên lượng biến chứng nhồi máu não, co thắt mạch não, hạ natri máu [138].

*Biff F. Palmer (2010):*

Tổng hợp phân tích một số nghiên cứu cho rằng: Tăng nồng độ các peptide cho phép hướng tới chẩn đoán CSWS nhiều hơn, A.uric giảm ở bệnh nhân SIADH, và natri niệu ở nhóm bệnh nhân CSWS cao hơn SIADH, cũng như điều trị hạn chế dịch ở bệnh nhân hạ natri do SIADH trên bệnh nhân CMDN làm tăng tỷ lệ nhồi máu, co thắt mạch não.

*Tsubokawa T và cộng sự (2003):*

Nghiên cứu thay đổi nồng độ BNP trên 49 BN chảy máu dưới nhện, thấy rằng BNP có mối tương quan với các biến chứng của chảy máu dưới nhện và tình trạng hạ natri giảm thể tích tuần hoàn [142].

*McGirt MJ và cs (2004):*

Nghiên cứu theo dõi tương quan nồng độ BNP với hạ natri máu và biến chứng co thắt mạch não, ở 40 BN chảy máu dưới nhện trong 14 ngày liên

tiếp. Tăng nồng độ BNP độc lập liên quan có ý nghĩa thống kê với sự xuất hiện hạ natri máu và biến chứng co thắt mạch não [104].

*Spatenkova và cộng sự (2008):*

NT-ProBNP tăng ở bệnh nhân chảy máu não. Giá trị NT-proBNP:  $316,0 \pm 250,3$  pg/ml; nồng độ NT-ProBNP ở bệnh nhân hạ natri máu do CSWS ( $430,4 \pm 706,4$  pg/ml) cao hơn cả giá trị tham chiếu và NT – ProBNP ở nhóm bệnh nhân không có hạ natri máu ( $268,3 \pm 203,9$  pg/ml) [134].

*Nakagawa I và cộng sự (2010):*

Nồng độ ANP huyết thanh tăng, sự tăng nồng độ ANP huyết thanh không liên quan với hạ natri máu trong việc gây ra thiếu máu não cục bộ ở bệnh nhân CMN. Điều trị sớm hạ natri máu có thể giúp ngăn ngừa thiếu máu não cục bộ xảy ra ở bệnh nhân sau CMN [108].

*Corona G và cộng sự (2013):*

Phân tích cộng gộp 81 nghiên cứu với trên 850000BN tỷ lệ hạ natri máu là 17,4%, trong chảy máu dưới nhện tỷ lệ này là 56,6%; hạ natri máu làm tăng tỷ lệ tử vong; hạ natri máu cả khi chưa rõ nguyên nhân cần sớm được điều trị bằng dung dịch muối ưu trương natriclorua 3% [59].

*Joji B. Kuramatsu và cộng sự (2014):*

Nghiên cứu tiền cứu trên 464 BN chảy máu trong não tỷ lệ tử vong tại viện tăng gần gấp đôi ở những bệnh nhân có hạ natri máu so với bệnh nhân không hạ natri máu (40,9%; n = 27 so với 21,1%; n = 75), chuyển thành tỷ lệ chênh lệch tăng 2,5 lần (p <0,001). Phân tích đa biến đã xác định hạ natri máu là một yếu tố dự báo độc lập về tỷ lệ tử vong tại viện (tỷ suất chênh, 2,2; khoảng tin cậy 95%, 1,05–4,62; p = 0,037). Trong vòng 90 ngày sau ICH, những bệnh nhân hạ natri máu còn sống ở bệnh viện cũng có nguy cơ tử vong cao hơn (tỷ suất chênh, 4,8; khoảng tin cậy 95%, 2,1–10,6; p <0,001); về sau, tỷ lệ tử vong là tương tự [92].



*Shen Y và cộng sự (2017):*

Phân tích hồi cứu trên 16893 bệnh nhân với các nhóm nguyên nhân (tim, hô hấp, não, tiêu hóa...) nhận thấy tăng ALTT có mối liên quan với tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân bị bệnh nặng [148].

*George Tobin và cộng sự (2018):*

Nghiên cứu trên 76 bệnh nhân hạ natri máu trong đó có 31 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán CSWS, SIADH trên bệnh nhân phẫu thuật thần kinh: NT-proBNP > 125 pg/ml có thể chẩn đoán CSWS với độ nhạy 87,50% và độ đặc hiệu 93,33% ( $p < 0,001$ ). Giá trị tiên đoán dương là 93,33% và giá trị tiên đoán âm là 87,50% [70].

*Yoichi U và cộng sự (2017):*

Nghiên cứu trên 97 bệnh nhân CMDN hạ natri máu có mối liên quan biến chứng co thắt mạch não, hạ natri máu như triệu chứng báo trước co thắt mạch não [150].

### **1.3.2. Nghiên cứu tại Việt Nam**

*Đặng Học Lâm (2010):*

Nghiên cứu hồi cứu bệnh nhân đột quy não có hạ natri máu: 35/126 BN đột quy não hạ natri máu có biểu hiện xấu đi nhiều về tri giác sau vào viện, được chụp lại CT scanner đánh giá tiên triễn tổn thương, làm xét nghiệm natri máu, natri niệu, ALTT máu,... chẩn đoán nguyên nhân hạ natri máu. Trong đó, 17 BN không có tiên triễn về tổn thương giải phẫu, những bệnh nhân này có cải thiện về tri giác rõ rệt khi đưa natri máu về > 125mmol/l. Tỷ lệ CSWS : SIADH trong nhóm khảo sát được là 88,2% : 11,8% [19].

*Nguyễn Trung Hiếu, Trịnh Văn Đông (2009):*

Nghiên cứu trên 140 bệnh nhân chấn thương sọ não nặng, tỷ lệ hạ natri máu là 37,1%, natri cần dùng trong điều trị hạ natri máu là 35,34 gr /ngày.

Thời gian đưa natri về bình thường là  $3,13 \pm 1,25$  ngày, hạ natri máu làm tăng thời gian thở máy, tăng thời gian nằm hồi sức.

*Nguyễn Đình Dũng (2012):*

Tỷ lệ bệnh nhân hạ natri máu trên tổng số bệnh nhân chảy máu não là 59/193 BN (30,56%). Thời điểm xuất hiện hạ natri máu nhiều nhất vào ngày thứ 1 (37,7%), thời điểm thường gặp thứ 2 là từ 4 - 8 (30,7%). 11 BN (18,6%) hạ natri máu nặng. 40/59 BN (67,8%) có biểu hiện thay đổi tri giác, dấu hiệu này khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) ở các mức hạ natri khác nhau và cải thiện có ý nghĩa sau điều trị hạ natri máu. Thời gian đưa natri máu đạt mục tiêu của nhóm hạ natri máu nặng là:  $60 \pm 28$  giờ, nhóm hạ Na máu trung bình là:  $24,22 \pm 0,94$  giờ ( $p < 0,05$ ). Không bệnh nhân nào có biến chứng tăng natri máu, natri máu tăng  $> 10\text{mmol/l}$  trong 24 giờ, hay tử vong trong quá trình điều trị hạ natri máu. Thời gian nằm viện điều trị nhóm BN có hạ natri càng nặng càng dài ( $p < 0,05$ ).

*Trần Thị Phước Yên, Hoàng Khánh (2010):*

Nghiên cứu 43 bệnh nhân đột quy não trong đó có 21 bệnh nhân chảy máu não và 22 bệnh nhân nhồi máu não. Nồng độ NTproBNP trung bình gia tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng ở cả chảy máu não ( $554,34 \pm 805,32$  pg/ml,  $p < 0,0001$ ) và nhồi máu não ( $596,70 \pm 666,42$  pg/ml,  $p < 0,0001$ ), tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê. Sự gia tăng nồng độ NTproBNP huyết thanh có mối tương quan thuận nhưng yếu với thang điểm NIHSS ( $r = 0,3368$ ,  $p = 0,027$ ), tuy nhiên không có tương quan nào với kích thước tổn thương trên phim.

*Hà Quang Bình, Vũ Anh Nhị (2012):*

Nghiên cứu 110 bệnh nhân CMDN, tỷ lệ hạ natri máu là 38,2%, thời gian xảy ra hạ natri máu trung bình là  $4,74 \pm 2,54$  ngày, hạ natri máu nặng là 16,7%, bệnh nhân hạ natri máu nặng có tỷ lệ hồi phục xấu hơn hạ Na máu

nhẹ (71%-24%), thời gian nằm viện bệnh nhân hạ natri máu dài hơn bệnh nhân không hạ natri máu ( $14 \pm 6,91$  ngày –  $9,97 \pm 6,05$  ngày).

*Nguyễn Anh Tuấn (2014):*

Nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị tăng áp lực nội sọ ở 122 bệnh nhân đột quỵ não bằng dung dịch mannitol (58BN) và natriclorua 3%(64BN), nhận thấy Cả hai dung dịch mannitol và natriclorua 3% đều có tác dụng giảm áp lực nội sọ ở các bệnh nhân tai biến mạch não (thời điểm tốt nhất giảm khoảng 30- 40% con số áp lực nội sọ so với trước truyền). Thời gian tác dụng của cả hai dung dịch có thể kéo dài 1-3 giờ sau khi truyền. Mannitol có khả năng hạ áp lực nội sọ nhanh hơn natriclorua 3% nhưng thời gian duy trì áp lực nội sọ ở mức thấp lại ngắn hơn so với natriclorua 3%.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm những bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị chảy máu não (chảy máu trong nhu mô não, chảy máu dưới nhện) tại Trung tâm đột quy não – Bệnh viện TWQĐ 108 trong thời gian 9/2016 – 9/2018.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

###### *Tiêu chuẩn chẩn đoán chảy máu não:*

+ Định nghĩa đột quy não của Tổ chức Y tế thế giới (1989): “*Đột quy não là tình trạng mất đột ngột hoặc cấp tính các chức năng của não, tồn tại trên 24 giờ hoặc dẫn tới tử vong trước 24 giờ. Các triệu chứng thần kinh khu trú phù hợp với sự cấp máu và nuôi dưỡng của động mạch não. Loại trừ yếu tố chấn thương sọ não*”.

+ Chụp CT sọ não có hình ảnh chảy máu trong nhu mô não (tỷ trọng khối máu tụ 60–90 HU) và hoặc CT sọ não, MRI sọ não có hình ảnh chảy máu dưới nhện [11].

*Tiêu chuẩn chẩn đoán hạ natri máu:* với  $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$  [33], [130].

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu.

Bệnh nhân có tiền sử suy tim, suy thận mạn tính, suy thượng thận, suy giáp, bệnh lý tuyến yên; bệnh u não – màng não, lao màng não, chảy máu thứ phát sau nhồi máu não; bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông, bệnh nhân mắc các bệnh gây rối loạn đông máu.

Bệnh nhân (người nhà bệnh nhân) không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân tử vong trước 24 giờ trong quá trình điều trị.

##### 2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: 9/2016 – 9/2018

Địa điểm: Trung tâm đột quy não – Bệnh viện TWQĐ 108

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc từ khi vào viện đến khi ra viện hoặc tử vong - xin về.

### 2.2.2. Phương pháp chọn mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu chủ đích tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn nằm điều trị tại Trung tâm đột quy não – Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 9/2016 – 9/2018 sẽ được đưa vào nghiên cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu (*số bệnh nhân CMN có hạ natri máu*):

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{pq}{(\varepsilon p)^2}$$

n : Cỡ mẫu nghiên cứu

$Z_{(1-\alpha/2)}$  : Hệ số tin cậy ở mức xác suất 95%  $\approx 1,96$

p : Tỷ lệ ở hạ natri máu trên bệnh nhân chảy máu não,  $p = 0,305$ .  
(*chọn p theo tỷ lệ hạ natri máu ở bệnh nhân CMN – Nguyễn Đình Dũng (2012)*) [6].

q : Tỷ lệ không hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não,  $q = 0,695$ .

$\varepsilon$  : chọn là 0,25

**Áp dụng vào công thức ta có:**

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{pq}{(\varepsilon p)^2} = 141$$

Dự trừ thêm 10%, như vậy cỡ mẫu nghiên cứu là 156 bệnh nhân.

Do đó chúng tôi chọn cỡ mẫu nghiên cứu là 156 BN. Tại nghiên cứu này chúng tôi đã tiến hành theo dõi điều trị 180 BN chảy máu não có hạ natri máu.

### 2.2.3. Trang thiết bị nghiên cứu

- Máy xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch, điện giải AU 2700, AU 5800 của hãng Abbott, Hoa Kỳ

- Máy xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang Copast e601 của hãng Roche

- Máy xét nghiệm huyết học Celltac F,  $\alpha$  của hãng NIHON KOHDEN
- Máy đo ATTT Micro - Osmolmaster của Hoa Kỳ
- Máy xét nghiệm khí máu động mạch GEM 3000
- Máy điện tim Newtech ECG 1503 của NIHON KOHDEN
- Máy siêu âm SSD 1440,...
- Máy chụp Xq Comed của Comed medical
- Máy chụp CT Scanner: CT 320 dây đầu thu (Toshiba - Nhật bản), máy CT Brivo 385 với 16 dây đầu thu (GE- Hoa Kỳ).
- Máy chụp cộng hưởng từ: MR SIG Creator 1.5 Tesla (GE- Hoa Kỳ).
- Máy thở: Acheva, Vela, Newport E150, Bennet 760, 840...
- Máy truyền dịch OPTIMA PT
- Bơm tiêm điện PERFUSER, INFUSOMAT (Braun).
- Ống nội khí quản các cỡ
- Dung dịch natrichlorua 0.9 % của Braun
- Dung dịch natrichlorua 3 % của FMS
- Dung dịch natrichlorua 10 % của FMS
- Dung dịch manitol 20% của FMS, osmofundin của Braun
- Catheter TMTT các loại của Braun
- Dây truyền, bầu đếm giọt
- Máy shock điện Cardiolife của NIHON KOHDEN
- Hệ thống hút trung tâm, máy hút
- Các loại phương tiện dụng cụ khác ...

#### **2.2.4. Nội dung nghiên cứu và các tiêu chí nghiên cứu**

##### **2.2.4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**

Tuổi - Các bệnh nhân được phân làm 5 nhóm tuổi:

< 20 tuổi, 21-40 tuổi, 41-60 tuổi, 61 – 80 tuổi, >80 tuổi

Giới: Nam, nữ

Lý do vào viện

Đặc điểm khởi phát của bệnh: từ từ, gắng sức, đột ngột

Thời gian từ khi khởi phát bệnh đến khi nhập viện (ngày).

Quá trình điều trị trước đó có được truyền nhiều dịch nhược trương ?

Tiền sử bệnh: THA, ĐTĐ, đột quỵ não, tăng lipid máu, hút thuốc lá, nghiện rượu...

Triệu chứng khởi phát: đau đầu, nôn, buồn nôn, liệt nửa người, hôn mê ở 2 nhóm bệnh nhân hạ natri và natri bình thường và tìm sự khác biệt

*2.2.4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố liên quan.*

***Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng***

- Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân chảy máu não có hạ natri máu so sánh với nhóm có natri máu bình thường thời điểm vào viện:
  - + Đau đầu, buồn nôn, nôn, chóng mặt, gáy cứng, hội chứng màng não, rối loạn cảm giác, rối loạn nuốt,
  - + Rối loạn tri giác: được tính theo thang điểm Glasgow chia làm 3 mức độ rối loạn tri giác mức độ nặng khi Glasgow  $\leq 8$ , mức độ vừa khi Glasgow từ 9-12, rối loạn chi giác mức độ nhẹ khi Glasgow từ 13-15 điểm.
  - + Đánh giá sức cơ: liệt nửa người phải và trái
  - + Đánh giá dấu hiệu sinh tồn: trung bình ở 2 nhóm bệnh nhân qua các chỉ số: mạch, nhiệt độ, huyết áp, tần số thở
  - + Đánh giá tình trạng đột quỵ theo thang điểm NISSH được chia làm 5 mức độ: 0 điểm, 1-4, 5-15, 16-20 và 21 đến 41 điểm
- Triệu chứng cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân chảy máu não có hạ natri máu so sánh với nhóm có natri máu bình thường
  - + Giá trị trung bình của các chỉ số: hồng cầu, bạch cầu, hemoglobin, hematocrit, tiểu cầu, APTT, PT, fibrinogen, glucose, ure, creatinin,

cholesteron, tryglycerid, các men AST, ALT, GGT và bilirubin...

- Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân chảy máu não có hạ natri máu tại thời điểm hạ natri máu
  - + Thay đổi lâm sàng khi có hạ natri máu
  - + Phân loại mức độ hạ natri máu theo ba mức độ:  $\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/l}$ ,  $125 \leq \text{Na}^+ \leq 129 \text{ mmol/l}$  và  $130 \leq \text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$

#### ***Nguyên nhân hạ natri máu***

- + Phân loại mức triệu chứng lâm sàng tại thời điểm hạ natri máu theo nguyên nhân: CSWS, SIADH và nhóm nguyên nhân khác, đồng thời so sánh sự khác biệt giữa các nhóm nguyên nhân
- + Đánh giá đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm hạ natri theo 3 nhóm nguyên nhân và so sánh sự khác biệt.
- + Áp lực thẩm thấu máu được chia làm ba khoảng :  $< 280 \text{ mosmol/kg}$ ,  $280-295 \text{ mosmol/kg}$  và  $> 295 \text{ mosmol/kg}$ . Đánh giá áp lực thẩm thấu niệu theo ba nhóm nguyên nhân và tìm sự khác biệt
- + Áp lực thẩm thấu niệu được chia làm ba khoảng :  $< 200 \text{ mosmol/kg}$ ,  $200-300 \text{ mosmol/kg}$  và  $> 300 \text{ mosmol/kg}$ . Đánh giá áp lực thẩm thấu niệu theo ba nhóm nguyên nhân và tìm sự khác biệt
- + Tần số và tỷ lệ natri niệu của bệnh nhân tại thời điểm hạ natri được chia làm 4 mức: 20 - 40, 41 - 100, 101-200 và  $> 200 \text{ mmol/l}$ . Khảo sát natri niệu theo 3 nhóm nguyên nhân và tìm sự khác biệt
- + Nồng độ Pro-BNP trung bình theo giới, tuổi và tương quan với thang điểm đột quy NISSH
- + Nồng độ ProBNP trung bình theo 3 nhóm nguyên nhân và tìm sự khác biệt

#### ***Mối liên quan***

- Liên quan giữa tình trạng hạ natri máu và tiền sử bệnh
- Liên quan giữa vị trí tổn thương não và tình trạng hạ natri
- Liên quan giữa kích thước tổn thương não với tình trạng hạ natri



- Liên quan giữa tình trạng can thiệp mạch với hạ natri
- Liên quan giữa biên pháp điều trị với hạ natri

#### 2.2.4.3. *Đánh giá kết quả điều trị hạ Na máu ở bệnh nhân CMN.*

- Kết quả điều trị ở hai nhóm bệnh nhân hạ natri và không hạ natri gồm có: sống không để lại di chứng, sống để lại di chứng và tử vong – theo điểm mRs khi ra viện. Sau đó tìm sự khác biệt.
- Kết quả điều trị theo ba nguyên nhân hạ natri: CSWS, SIADH và nhóm nguyên nhân khác. So sánh sự khác biệt đó
- Thay đổi các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị so với trước điều trị
- Thời gian trung bình nằm viện của các bệnh nhân hạ natri máu theo 3 nhóm nguyên nhân.
- Thời gian điều trị bằng natrichlorua 3%,
- Biến chứng trong quá trình nằm viện của hai nhóm hạ natri và không hạ natri: gồm có viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, co giật và suy thận cấp...
- Kết quả điều trị hạ natri bằng natrichlorua 3%: thay đổi về ALTT máu, ALTT niệu, natri niệu, natri máu và biến chứng trong quá trình điều trị
- Thay đổi tri giác ở bệnh nhân được dùng natrichlorua 3% ở ba nhóm nguyên nhân theo các mức độ: tốt lên, không thay đổi, xấu đi
- Thay đổi tri giác sau điều trị ở nhóm bệnh nhân có hạ natri máu
- Ảnh hưởng hạ natri máu lên kết quả điều trị
- Thay đổi về sức cơ ở bệnh nhân sau quá trình điều trị
- Thay đổi thang điểm NISSH sau quá trình điều trị.
- Rankin khi ra viện

### 2.2.5. Quy trình nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân vào viện được chẩn đoán xác định chảy máu não (*lâm sàng, cận lâm sàng*) được làm xét nghiệm điện giải đồ huyết tương; hỏi bệnh (*khai thác hồi cứu các triệu chứng, các triệu chứng gợi ý hạ natri, các bệnh, thuốc có thể gây hạ natri ...*); khám lâm sàng; cận lâm sàng theo mẫu bệnh án của Bệnh viện TWQĐ 108. Xét nghiệm điện giải được làm tại thời điểm vào viện và trước ra viện trên tất cả bệnh nhân nghiên cứu, trong quá trình theo dõi điều trị bệnh nhân chảy máu não natri máu được kiểm tra sau mỗi 2- 3 ngày; trường hợp bệnh nhân nặng, bệnh nhân có hạ natri máu được kiểm tra natri máu mỗi 24 – 48 giờ, xét nghiệm được thực hiện tại khoa Hóa sinh bệnh viện trung ương quân đội 108, natri máu đo theo kỹ thuật điện cực chọn lọc. Những bệnh nhân có hạ natri máu ( $Na^+ < 135 \text{ mmol/l}$ ) sẽ được xét nghiệm điện giải niệu (*natri niệu thời điểm và hoặc natri niệu buổi sáng sau đó – natri niệu được thực hiện tại khoa Hóa sinh bệnh viện TWQĐ 108*), ALTT máu, ALTT niệu (*ALTT máu, ALTT niệu: được làm tại thời điểm phát hiện hạ natri máu bằng máy Osmolmaster tại trung tâm thận nhân tạo – bệnh viện Bạch Mai*).

Những BN hạ natri máu có natri niệu  $> 20 \text{ mmol/l}$  (*mất natri qua thận*) được theo dõi lâm sàng, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm đo áp lực tĩnh mạch trung tâm, xét nghiệm ure, creatinine, a.uric, albumin, protein, hemoglobin, hematocrit... nhằm chẩn đoán xác định nguyên nhân hạ natri máu [143].

Xét nghiệm NT-proBNP được làm trên bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm phát hiện hạ natri máu. Xét nghiệm được làm theo kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang, thực hiện trên máy Copast e601 của hãng Roche.

Bệnh nhân hạ natri máu được phân nhóm, đánh giá nguy cơ và tiến hành điều trị:

+ Bệnh nhân hạ natri máu nhẹ ( $130 \leq \text{Na} \leq 134$  mmol/l), biểu hiện lâm sàng nhẹ, không có diễn biến xấu trên lâm sàng và có ĐTĐ với đường máu chưa kiểm soát tốt, HA cao, biến động không sử dụng các biện pháp điều trị hạ natri máu mà tiếp tục theo dõi và điều chỉnh dựa trên tình trạng lâm sàng và natri máu sau đó.

+ Bệnh nhân hạ natri máu nhẹ, không có các triệu chứng, nguy cơ biến chứng như: xấu đi về tri giác, liệt nặng hơn, đau đầu tăng, nôn, buồn nôn...và HA kiểm soát ổn định, được hướng dẫn bổ sung natri máu bằng cách ăn mặn tăng khoảng 10g muối ăn trong khẩu phần ăn hàng ngày.

+ Bệnh nhân hạ natri máu nặng ( $\text{Na}^+ < 125$  mmol/l), hạ natri máu trung bình ( $125 \leq \text{Na}^+ \leq 129$  mmol/l) và hạ natri máu nhẹ ( $130 \leq \text{Na}^+ \leq 134$  mmol/l) nhưng kèm theo các triệu chứng, nguy cơ biến chứng như: xấu đi về tri giác, liệt nặng hơn, đau đầu nhiều không giảm, đau đầu tăng, nôn, buồn nôn, co giật – động kinh...được sử dụng dung dịch natrichlorua 3% truyền tĩnh mạch duy trì trong điều trị hạ natri máu. Các bệnh nhân này xét nghiệm natri máu được theo dõi 24 -48 giờ một lần trong quá trình điều trị bằng muối ưu trương; trường hợp hạ natri máu cấp tính và hoặc bệnh nhân có biến chứng nặng xét nghiệm được kiểm tra 4 – 6 giờ /lần để theo dõi và điều trị.

Bệnh nhân được theo dõi trong thời gian điều trị cho tới khi bệnh ổn định hoặc tử vong.

***Quy trình truyền dung dịch natrichlorua 3% duy trì trong điều trị hạ natri máu theo Carolyn W và cộng sự:***

+ Bệnh nhân hạ natri máu nặng và trung bình khởi đầu bằng 450ml dung dịch natrichlorua 3% truyền tĩnh mạch duy trì trong 24 giờ .

+ Bệnh nhân hạ natri máu nhẹ khởi đầu bằng 225ml dung dịch natrichlorua 3% truyền tĩnh mạch duy trì trong 24 giờ .

Xét nghiệm natri máu được làm lại sau mỗi 24 giờ và điều chỉnh liều

[Na<sup>+</sup>] dưới 130mmol/l: tăng lượng dung dịch natrichlorua 3% lên 650ml/24h; nếu hiện tại chưa truyền thì số lượng là 450ml/24 giờ.

[Na<sup>+</sup>] trong khoảng 130 – 134mmol/l: duy trì số lượng dung dịch natrichlorua 3%; nếu hiện tại chưa truyền thì số lượng là 225ml/24 giờ.

[Na<sup>+</sup>] trong khoảng 135 – 150mmol/l: dừng truyền, kiểm tra nồng độ natri điều chỉnh theo thang tham chiếu.

\*Trường hợp bệnh nhân hạ natri máu nặng, cấp tính, có biến chứng nhanh chóng đưa natri máu qua vùng nguy hiểm rồi mới tiến hành truyền tĩnh mạch duy trì.

\* Khi xác định được nguyên nhân hạ natri máu điều trị hạ natri máu sẽ được điều chỉnh theo nguyên nhân cụ thể:

+ Điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân CMN khi nguyên nhân là SIADH:

Dung dịch natrichlorua 3% cần được tiếp tục truyền duy trì (được khuyến cáo sử dụng ở hạ natri do SIADH trên bệnh nhân CMN).

Dung dịch natrichlorua 0,9% được chỉ định khoảng 1000ml/24 giờ, không hạn chế lượng dịch thấp hơn vì nguy cơ gây các biến chứng khác như co thắt mạch não, phù não...; sử dụng furosemide nếu không có chống chỉ định, liều lượng furosemide và natrichlorua 3% dựa trên mức độ thừa dịch, mức độ hạ natri máu.

+ Điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân CMN khi nguyên nhân là CSWS:

Bù đắp thể tích tuần hoàn bằng dung dịch natrichlorua 0,9%, số lượng natrichlorua 0,9% tùy theo tình trạng thiếu dịch của bệnh nhân và được điều chỉnh theo diễn biến của bệnh, lượng dịch thường được bổ sung ở mức 2000 – 3000ml/ 24 giờ, dung dịch natrichlorua 3% được cân nhắc tiếp tục duy trì hay không tùy theo mức độ hạ natri máu và biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân.

\* Trường hợp bệnh nhân khi đang được điều trị bằng dung dịch natrichlorua 3% xuất hiện tăng natri máu, tăng ALTT máu phải ngừng truyền, điều trị nguyên nhân tăng ALTT máu (ĐTĐ), sử dụng natrichlorua 0,45% để điều chỉnh natri và ALTT máu. Bệnh nhân xuất hiện quá tải dịch trong quá trình điều trị bằng muối ưu trương phải ngừng truyền, sử dụng lợi tiểu cũng như xử trí các biến chứng khác nếu có.

***Điều trị CMN theo phác đồ:***

Các bệnh nhân đều được điều trị thống nhất theo phác đồ chung chảy máu não cấp như sau:

***- Đảm bảo hô hấp***

+ Hút đờm rãi, khai thông đường thở, đặt bệnh nhân tư thế đầu cao 30°, thẳng trục, thở oxy 3-4 lít/phút, đảm bảo độ bão hòa ôxy máu trên 85%. Nếu có rối loạn nuốt hoặc rối loạn ý thức cần đặt ống thông dạ dày để tránh trào ngược dịch dạ dày gây viêm phổi hít.

+ Chỉ định đặt nội khí quản có một trong các tiêu chuẩn sau:

✓ Điểm Glasgow  $\leq 8$  điểm

✓ Suy hô hấp cấp

✓ Mất phản xạ bảo vệ đường thở gây ùn tắc đờm rãi.

+ Mở khí quản khi không hút được ống nội khí quản

✓ Khả năng bảo vệ đường thở không hồi phục.

✓ Tắc nghẽn đường thở (phù nề thanh môn...)

✓ Hôn mê kéo dài.

Những trường hợp tiên lượng phải mở khí quản, sẽ tiến hành mở sớm ngày thứ ba đến ngày thứ tư sau khi đặt nội khí quản [69].

- *Đảm bảo huyết động:*

+ Đảm bảo đủ lưu lượng tuần hoàn, bù đủ dịch căn cứ vào áp lực tĩnh mạch trung ương.

+ HATT > 200mmHg hoặc HATB > 150mmHg dung hạ áp tĩnh mạch liên tục đường tĩnh mạch, theo dõi HA 5 phút/ lần.

+ HATT > 180mmHg hoặc HATB > 130 mmHg, có bằng chứng tăng áp lực trong sọ, dùng thuốc hạ huyết áp liên tục hoặc ngắt quãng duy trì áp lực tưới máu não 60-80mmHg.

+ HATT > 180mmHg hoặc HATB > 130 mmHg không có bằng chứng tăng áp lực trong sọ, dùng thuốc hạ huyết áp liên tục hoặc ngắt quãng duy trì huyết áp ở mức 160/90mmHg hoặc HATB ở mức 110mmHg.

+ Nếu tụt huyết áp xem xét và điều chỉnh các nguyên nhân dẫn tới huyết áp hạ thấp (do dùng thuốc hạ huyết áp quá mức, thiếu dịch, suy thất trái, nhiều máu cơ tim, rối loạn nhịp, dùng thuốc an thần quá mức...). Cần điều trị nguyên nhân, có thể sử dụng các thuốc vận mạch để nâng cao huyết áp nếu cần thiết.

+ Điều chỉnh các rối loạn nhịp tim (nếu có)

- *Duy trì mức glucose máu*

Điều chỉnh, giữ glucose máu ở mức 5 – 8mmol/lít

- *Duy trì cân bằng nước, điện giải:*

Bệnh nhân hạ natri máu bù natri theo đường ăn uống hoặc dung dịch natri ưu trương, khi xác định nguyên nhân hạ natri do SIADH duy trì lượng dịch 1000 – 1500ml, có thể kết hợp furosemide, hạ natri do CSWS tiến hành bù dịch bằng natrichlorua 0,9%, số lượng dựa trên CVP, cải thiện lâm sàng, cận lâm sàng, đích điều trị  $\text{Na}^+ > 135\text{mmol/l}$ ; bệnh nhân tăng natri máu cân nhắc sử dụng natrichlorua 0,45%; tăng hoặc hạ kali máu điều chỉnh đạt đích  $\text{K}^+ \text{ máu} = 3.5 - 5 \text{ mmol/l}$ .

- *Chống phù não:*

+ Nằm đầu cao 30°; hạ sốt khi nhiệt độ  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , truyền mannitol 0,25-1g/kg cân nặng cách 6 giờ một lần, truyền nhanh tốc độ tối đa của dây truyền dịch.

+ Tăng thông khí vừa phải duy trì  $\text{PaCO}_2 = 30\text{-}35\text{mmHg}$ .

- *Sử dụng thuốc cầm máu*

Tranexamic acid 0,25g x 4 ống/ngày tiêm tĩnh mạch x 4-5 ngày đầu

- *Sử dụng thuốc bảo vệ tế bào thần kinh*

Cerebrolysin 10ml x 2 ống/ngày trong 8-10 ngày, sau giai đoạn cấp dùng piracetam 1g x 4 ống/ngày tiêm tĩnh mạch cho đến khi ra viện.

- *Dự phòng và điều trị các biến chứng khác:*

+ Nhiễm khuẩn hô hấp, tiết niệu: những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm khuẩn cao dùng kháng sinh dự phòng (cefotaxim 1g x 2-3 lọ/ngày tiêm tĩnh mạch, pefloxacin 0,4 x 2 ống/ngày pha truyền tĩnh mạch trong bảy ngày).

+ Loét điểm tỳ: xoa bóp, trở mình chống loét hai giờ một lần.

+ Trào ngược dịch dạ dày, chảy máu tiêu hóa: dự phòng, dùng cimetidin 300mg x 3 ống/ngày, khi có chảy máu tiêu hóa dùng các nhóm thuốc giảm tiết mạnh hơn (esomeprazole,...)

- *Nuôi dưỡng, tập phục hồi chức năng:*

+ Nuôi dưỡng: với bệnh nhân có rối loạn ý thức hoặc rối loạn nuốt cần nuôi dưỡng qua ống thông dạ dày theo chế độ ăn của khoa Dinh dưỡng.

+ Tập phục hồi chức năng ngay từ những ngày đầu nếu không có chống chỉ định, xoa bóp, vận động thụ động, chủ động do kỹ thuật viên khoa Phục hồi chức năng làm bất động tại giường, giai đoạn ổn định tập phục hồi chức năng tại khoa Phục hồi chức năng.

**2.2.6. Các tiêu chuẩn, định nghĩa, thang điểm áp dụng trong nghiên cứu**

***Tiêu chuẩn chẩn đoán chảy máu não:***

Triệu chứng lâm sàng CMN: khởi phát đột ngột với các triệu chứng như đau đầu, rối loạn ý thức, liệt ½ người...

Triệu chứng CLS: hình ảnh chảy máu não trên CT Scan và hoặc trên MRI.

***Tiêu chuẩn chẩn đoán hạ natri máu và phân loại mức độ:***

Hạ natri máu khi:  $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$

Hạ natri máu nặng:  $\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/l}$ .

Hạ natri máu trung bình:  $125 \leq \text{Na}^+ \leq 129 \text{ mmol/l}$

Hạ natri máu nhẹ:  $130 \leq \text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$  [75].

***Tiêu chí xác định SIADH ở bệnh nhân tổn thương não.***

**Theo hiệp hội phẫu thuật thần kinh Mỹ và hiệp hội phẫu thuật thần kinh châu Âu:**

$\text{Na}^+$  máu  $< 135 \text{ mmol/l}$ .

$\text{Na}^+$  niệu  $> 20 \text{ mmol/l}$ .

CVP  $> 6 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

Áp lực thẩm thấu máu  $< 280 \text{ mmol/kg}$ .

Áp lực thẩm thấu niệu  $>$  áp lực thẩm thấu máu.

A.uric giảm, albumin, protein, Hb, Hct giảm...

Không có dấu hiệu phù ngoại vi, không có dấu hiệu mất nước [100], [57], [114].

***Tiêu chí xác định CSWS ở bệnh nhân tổn thương não.***

**Theo hiệp hội phẫu thuật thần kinh Mỹ và hiệp hội phẫu thuật thần kinh châu Âu**

$\text{Na}^+$  máu  $< 135 \text{ mmol/l}$ .

$\text{Na}^+$  niệu  $> 20 \text{ mmol/l}$ .

CVP  $< 6 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

Giảm thể tích huyết tương, áp lực tĩnh mạch trung ương giảm



Tình trạng mất nước cơ thể : da khô, nhịp tim nhanh, hematocrite tăng, acid uric máu tăng, nồng độ albumin máu tăng.

Không có suy thượng thận, không có dấu hiệu suy giáp [100], [57], [114].

**Các thang điểm theo dõi đánh giá bệnh nhân:**

- ✓ Đánh giá rối loạn ý thức theo thang điểm Glasgow (Glasgow coma scale).
- ✓ Đánh giá mức độ liệt của chi theo 5 mức độ (Hội đồng y học Anh).
- ✓ Đánh giá mức độ đột quỵ não theo thang điểm đột quỵ não của Viện Quốc gia Sức khỏe Hoa Kỳ (National institute of health stroke scale) tại các thời điểm vào viện, ra viện.
- ✓ Đánh giá tình trạng tổn thương thần kinh bệnh nhân CMDN theo Hunt – Hess.
- ✓ Đánh giá khả năng hoạt động độc lập trong công việc hàng ngày (tình trạng chức năng) theo thang điểm Rankin hiệu chỉnh (the modified Rankin scale) tại thời điểm ra viện.
- ✓ Đánh giá đặc điểm CT scan sọ bệnh nhân CMDN theo thang điểm Fisher, tính thể tích ổ tụ máu ở bệnh nhân CM trong não theo công thức  $V=A.B.C/2$ .

**2.3. Xử lý số liệu**

- Nhập liệu và làm sạch số liệu bằng phần mềm EpiData 3.1
- Số liệu sau khi được làm sạch sẽ được chuyển vào phần mềm STATA

12.0 để phân tích kết quả

- Kết quả được thể hiện dưới dạng các bảng tần số
- So sánh giá trị quan sát

\* Sử dụng Student t-test so sánh giá trị trung bình

- + . Nếu  $t < 1,96$ : Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- + . Nếu  $t > 1,96$ : Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- + . Nếu  $t > 2,58$ : Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê lớn ( $p < 0,01$ ).
- + . Nếu  $t > 3,29$ : Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê rất lớn ( $p < 0,001$ ).

\* Sử dụng  $X^2$  test so sánh các tỉ lệ.

\* Sai số và không chế sai số

- + . Sai số trong phân loại và nhập số liệu vào phần mềm EpiData
- + . Sai số ngẫu nhiên do cỡ mẫu chưa đủ lớn
- + . Sai số trong thu thập số liệu

\* Khắc phục sai số:

- + . Chuẩn hóa mẫu bệnh án nghiên cứu
- + . Tập huấn đào tạo điều tra viên
- + . Theo dõi sát bệnh nhân trong quá trình điều trị

#### **2.4. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu này nhằm áp dụng các kết quả thu được từ nghiên cứu như tình trạng hạ natri máu, nguyên nhân hạ natri máu từ đó đưa ra những điều chỉnh cho phép trong áp dụng các biện pháp điều trị hạ natri máu phù hợp và không gây nguy hại cho người bệnh.

Nghiên cứu có sự xin phép và đồng ý của Ban giám đốc, Hội đồng y đức bệnh viện TWQĐ 108.

Các đối tượng (*người bệnh hoặc người nhà người bệnh*) tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện. Các đối tượng được giải thích đầy đủ, rõ ràng về mục đích, ý nghĩa, các thông tin sẽ thu thập trong nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu không phải trả bất kỳ chi phí nào khi tham gia nghiên cứu. Việc đảm bảo an toàn cho đối tượng nghiên cứu được coi trọng. Các chỉ định về chuyên môn có liên quan đến đối tượng nghiên cứu được tuân thủ nghiêm túc theo các quy định của Bộ Y tế và của bệnh viện TWQĐ 108.

# SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

CMN (CM trong não, CMDN)

**Bệnh nhân hạ Na máu (< 135mmol/l)**

Lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố liên quan

**BN Na máu B1(135-149 mmol/l)**

Lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố liên quan

XN: NT-proBNP, ALTT máu, niệu, điện giải niệu,...

Theo dõi: LS, CLS...

Na niệu < 20mmol/l

Na niệu > 20mmol/l: Theo dõi LS, CLS, Đặt catheter (đo CVP)...

Mất nước, mất Na ngoài thận

Chưa rõ NN

CSWS

SIADH

Đánh giá giá trị của NT-proBNP

Điều trị theo phác đồ CMN

**Điều trị hạ Na máu**

( $Na^+$  máu < 125mmol/l hoặc  $125 \leq Na^+ \leq 129$  mmol/l,  $130mmol/l \leq Na^+ < 135mmol/l$  và có Tr/chứng)

Điều trị theo phác đồ CMN

Mục tiêu 1

**Mục tiêu 2**  
Đánh giá kết quả điều trị: Tri giác, đau đầu, liệt, HA,  $\delta Na$  máu, ALTT máu, phù não, tgian điều trị, di chứng, b/chứng,

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành theo dõi 409 bệnh nhân chảy máu não từ năm 2016 – 2018, trong đó có 180 bệnh nhân có hạ natri máu (44%), 21BN (5,1%) có tăng natri máu và 208BN có natri máu bình thường.

#### 3.1.1. Phân bố bệnh nhân chảy máu não theo giới và tuổi

**Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân chảy máu não theo tuổi**

Đặc điểm		Tần số (%)
Giới	Nam	263 (64,3%)
	Nữ	146 (35,7%)
Nhóm tuổi	≤20 tuổi	10 (2,4%)
	21 – 40 tuổi	35 (8,6%)
	41 – 60 tuổi	186 (45,5%)
	61 – 80 tuổi	69 (39,1%)
	> 80 tuổi	18 (4,4%)
Tuổi TB		<b>58,9 ± 15,2</b>
Tổng		409 (100%)

#### Nhận xét:

- Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu 58,9 tuổi. Tuổi thường gặp là 41 – 60 tuổi (45,5%) và 61 – 80 tuổi (39,1%). BN ít tuổi nhất là 11, cao tuổi nhất là 93 tuổi.

- Tỷ lệ bệnh nhân nam (64,3%) nhiều hơn bệnh nhân nữ (35,7%).

### 3.1.2. Tiền sử bệnh và sự kiện tổn thương mạch máu não trước đó

**Bảng 3.2. Tiền sử bệnh và sự kiện tổn thương mạch máu não trước đó**

Tiền sử bệnh	Tần số	%
Đái tháo đường	30	(7,3%)
Rối loạn lipid máu	26	(6,4%)
Hút thuốc lá	68	(16,5%)
THA điều trị thường xuyên	41	(10%)
THA điều trị không thường xuyên	204	(49,9%)
Đau đầu	46	(11,2%)
Nghiện rượu	76	(18,6%)
<b>Tiền sử tổn thương mạch máu não</b>		
TIAs	1	(0,2%)
NMN	10	(2,4%)
CMN	16	(3,9%)
CMDN	7	(1,7%)

#### **Nhận xét:**

- Tăng huyết áp không điều trị thường xuyên là tiền sử bệnh gặp nhiều nhất trong nhóm nghiên cứu với 204 BN (49,9%), tiếp theo là tiền sử nghiện rượu (76), hút thuốc lá (68).

- Có 34/409 bệnh nhân (8,3%) có tiền sử mắc các tổn thương mạch máu trước đó. Trong đó tiền sử chảy máu não chiếm nhiều nhất (16 BN).

### 3.1.3. Triệu chứng khởi phát

**Bảng 3.3. Triệu chứng khởi phát của bệnh nhân chảy máu não**

Các triệu chứng khởi phát	CM trong não (283)	CMDN (126)
Đau đầu	153(54,1%)	112(88,9%)
Buồn nôn	69(24,4%)	57(45,2%)
Nôn	58(20,5%)	57(45,2%)
Liệt 1/2 người	191(67,5%)	9(7,1%)
Hôn mê	70(24,7%)	27(21,4%)

**Nhận xét:**

- Đau đầu (88,95%), buồn nôn (45,32), nôn (45,2%) là triệu chứng khởi phát thường gặp của CMDN.

- Liệt ½ người (67,5%), hôn mê (24,7%) là triệu chứng khởi phát hay gặp ở bệnh nhân CM trong não.

**3.1.4. Triệu chứng lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường**

**Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường**

<b>Triệu chứng lâm sàng</b>	<b>Hạ Na (n=180)</b>	<b>Na bình thường (n=208)</b>	<b>p</b>
Đau đầu	122 (67,8%)	141 (67,8%)	> 0,05
Buồn nôn	72 (40,0%)	52 (25,0%)	< 0,01
Nôn	45 (25,0%)	42 (20,2%)	> 0,05
Chóng mặt	22 (12,2%)	30 (14,4%)	> 0,05
Gáy cứng	77 (42,8%)	56 (26,9%)	< 0,01
Co giật	5 (2,8%)	1 (0,5%)	> 0,05
Hội chứng màng não	65 (36,1%)	43 (20,7%)	< 0,01
Liệt ½ người	113 (62,8%)	136 (65,4%)	> 0,05
Liệt TK sọ	54 (30,0%)	41 (19,7%)	< 0,05
RL nuốt	71 (39,4%)	34 (16,3%)	< 0,01
Mạch (lần/phút)	84,5 + 13,6	85,1 + 15,2	> 0,05
Nhiệt độ (°C)	36,9 + 0,6	37,1 + 7,3	> 0,05
HATT (mmHg)	147+ 23,4	148,9 + 26,4	> 0,05
HAttr (mmHg)	95,9 + 14,5	86,1 + 16,1	> 0,05
Tần số thở (lần/phút)	15,4 + 2,6	15,1 + 2,6	> 0,05

**Nhận xét:**

Triệu chứng lâm sàng buồn nôn (40,0%), gáy cứng (42,8%), hội chứng màng não (36,1%), liệt TK sọ (30,0%), rối loạn cảm giác (6,1%), rối loạn

nuốt (39,4%) xuất hiện ở nhóm hạ natri máu nhiều hơn nhóm natri bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.5. Triệu chứng lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri và natri máu bình thường (tiếp)**

Triệu chứng lâm sàng	Hạ Na (n=180)	Na bình thường (n=208)	p
<b>NIHSS</b>	<b>14,0 +12,1</b>	<b>9,3 +9,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>0</b>	39 (23,9%)	31(17,5%)	<b>&lt; 0,05</b>
<b>1-4</b>	9(5,5%)	49(27,7%)	
<b>5-15</b>	48(29,4%)	56(31,6%)	
<b>16-20</b>	21(12,9%)	16(9,0%)	
<b>21-42</b>	46(28,2%)	25(14,1%)	
<b>Glasgow</b>	<b>11,8 ± 3,4</b>	<b>12,9 ± 2,9</b>	<b>&lt; 0,05</b>
G (<=8)	41 (22,8%)	23 (11,1%)	<b>&lt; 0,01</b>
G (9-12)	41 (22,8%)	42 (20,2%)	
G (13-15)	98 (54,4%)	143 (68,8%)	

**Nhận xét:**

- Điểm Glasgow trung bình ở nhóm hạ natri máu ( $11,8 \pm 3,4$ ) thấp hơn nhóm natri bình thường ( $12,9 \pm 2,9$ ). Nhóm hạ natri có tỷ lệ glasgow  $\leq 8$  (22,8%) cao hơn nhóm natri bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

- Điểm NISSH trung bình ở nhóm hạ natri máu ( $14,0 \pm 12,1$ ) cao hơn nhóm natri bình thường ( $9,3 \pm 9,3$ ). Nhóm hạ natri có thang điểm NISSH từ



21- 42 (28,2%) và từ 16 – 20 (12,9%) cao hơn nhóm natri bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.5. Triệu chứng cận lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường

**Bảng 3. 6. Triệu chứng cận lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường**

Đặc điểm	Hạ Na (n=180)	Na bình thường (n=208)	p
BC	13,3+ 5,1	12,0+9,4	> 0,05
HC	4,7+0,7	4,7 +0,9	> 0,05
Hb	139 + 18,6	139,8 +15,8	> 0,05
Hematocrit	0,4+0,05	2,8+ 23	> 0,05
TC	271,4+ 101,6	246,6+77,6	<b>0,01</b>
APTT	27,7+3,6	27,8+3,2	> 0,05
PT	101,6+14,9	103,6+15,6	> 0,05
Fibrinogen	3,8+1,2	5,6+23,4	> 0,05
Glucose	8,4+2,9	7,4+2,1	<b>&lt; 0,001</b>
Ure	5,8+2,4	5,8+2,1	> 0,05
creatinin	68,9+21,4	71,6+26,9	> 0,05
Cholesteron	5,2+ 1,4	6+6	> 0,05
Tryglycerid	1,9+ 1,6	4+17,9	> 0,05
AST	38,3+26,9	34,9+33,9	> 0,05
ALT	34,9+33,7	28,2+22,9	<b>&lt; 0,05</b>
GGT	120,4+313	87,4+155,9	> 0,05
Bili Tp	13,4+6,1	14,7+ 12,7	> 0,05

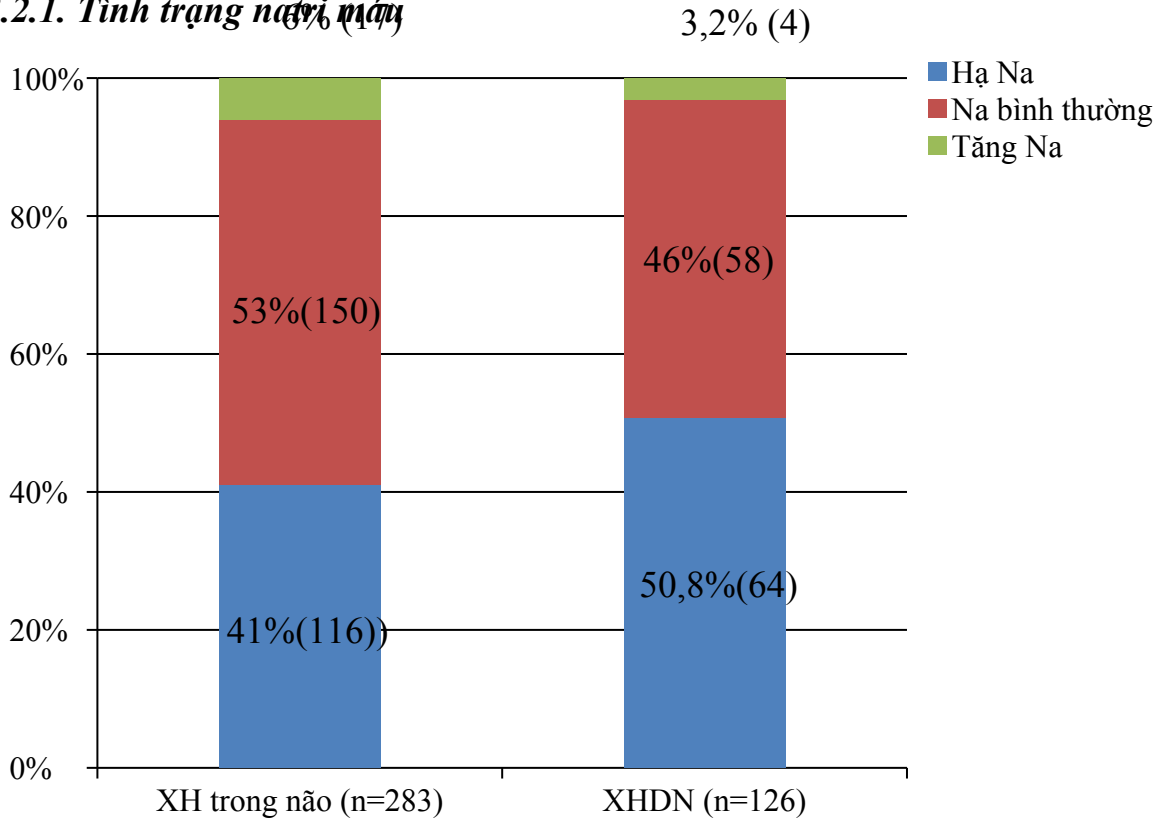
#### Nhận xét:

Chỉ số glucose, chỉ số ALT ở nhóm bệnh nhân hạ natri máu cao hơn nhóm natri bình thường ( $p < 0,05$ ). Phần lớn các chỉ số cận lâm sàng cơ bản

không có sự khác biệt ở 2 nhóm hạ natri máu và natri bình thường ( $p>0,05$ ).

### 3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân chảy máu não có hạ natri máu

#### 3.2.1. Tình trạng natri máu

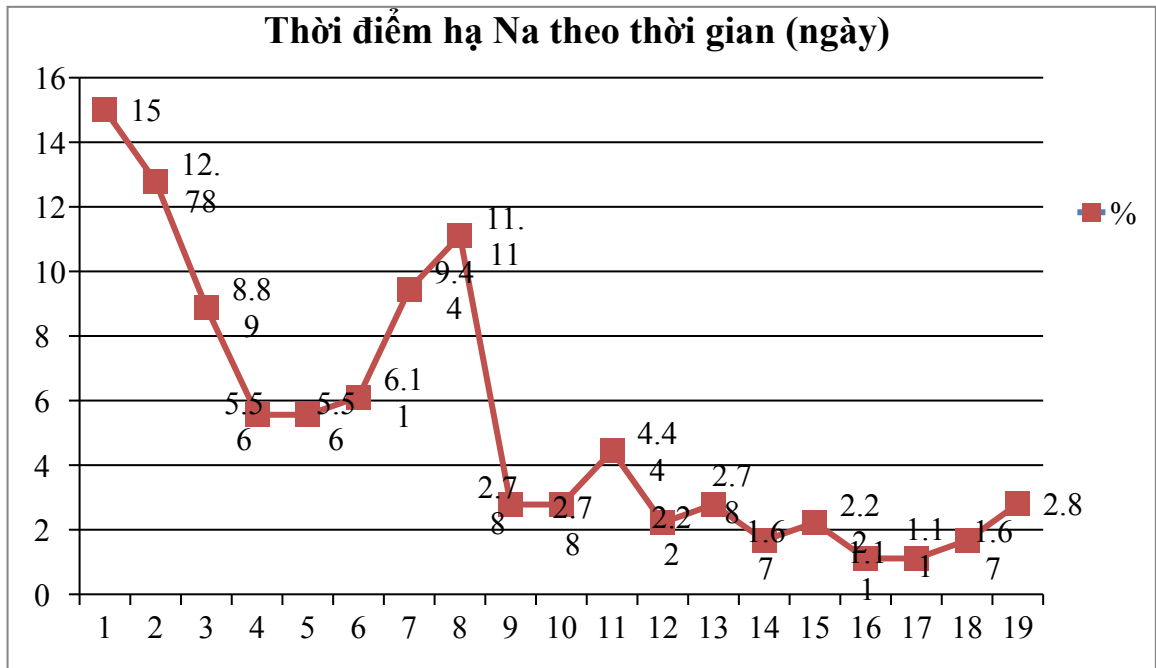


**Biểu đồ 3.1. Tình trạng natri máu**

#### Nhận xét:

180/ 409 BN có hạ natri máu chiếm 44%, tăng natri máu chiếm 5,1%, 50,9% số bệnh nhân có natri máu bình thường. Tỷ lệ hạ natri máu ở bệnh nhân CMDN (50,8%) cao hơn ở bệnh nhân CM trong não, ngược lại tăng natri lại gặp nhiều hơn ở bệnh nhân CM trong não (6% - 3,2%).

### 3.2.2. Thời điểm hạ natri máu



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ hạ natri máu theo thời gian**

#### Nhận xét:

Ngày xuất hiện hạ natri máu gặp nhiều nhất là ngày đầu của bệnh chiếm 15%, hạ natri từ ngày thứ 1-4 chiếm (42,23%), hạ natri từ ngày thứ 5- 8chiếm (32,72% ), 9-14 ngày (16,67%), sau 14 ngày (8.91%).

#### Thời điểm hạ natri ở các nhóm nguyên nhân

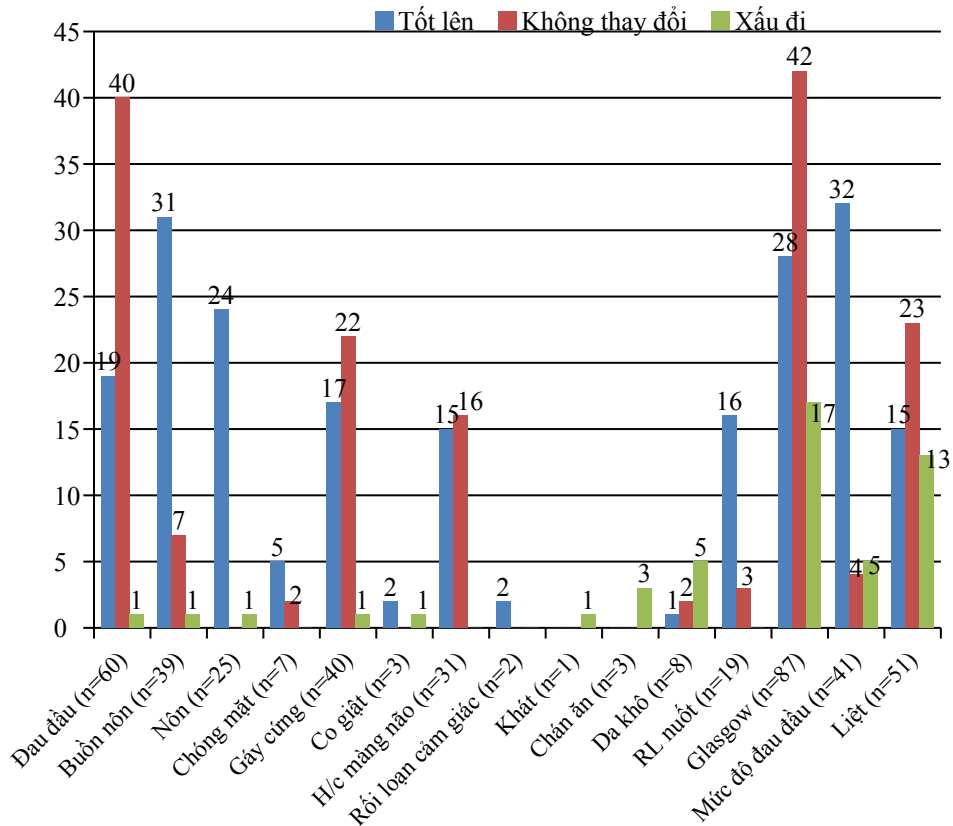
**Bảng 3.7. Thời điểm hạ natri ở các nhóm nguyên nhân**

Thời điểm hạ Na	Hạ Na do CSWS (n=44)	Hạ Na do SIADH (n=60)	Chưa rõ Ng.Nhân (76)	p
Ngày	6,43 ±4,86	7,08± 6,12	6,35± 4,73	>0,05

#### Nhận xét:

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời điểm hạ natri máu ở các nhóm nguyên nhân.

### 3.2.3. Thay đổi lâm sàng tại thời điểm hạ natri máu



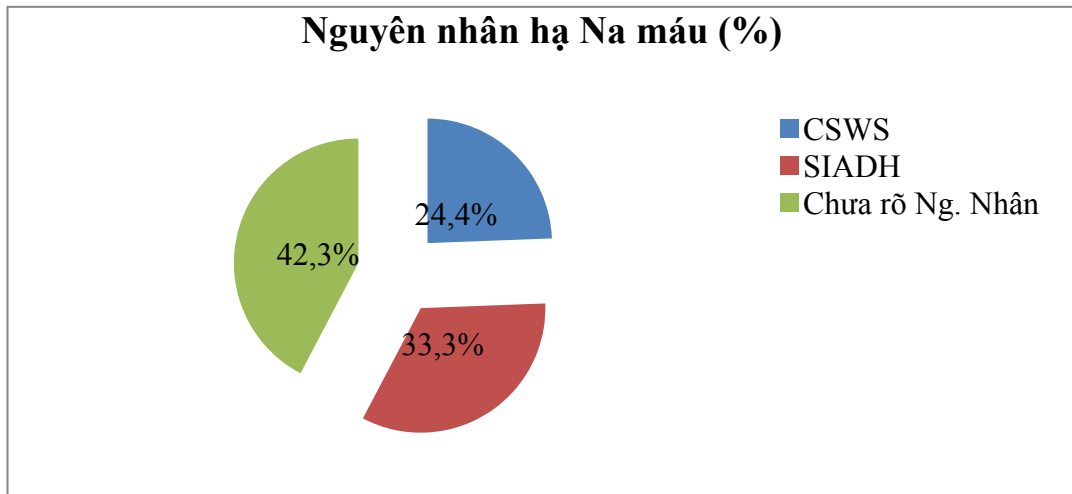
**Biểu đồ 3.3. Thay đổi lâm sàng khi hạ natri máu**

#### Nhận xét:

Có 87 BN hạ natri kể từ ngày thứ 2 sau vào viện trong đó:

40/59 BN còn đau đầu ở thời điểm hạ natri máu, 1 BN xuất hiện mới trong đó 5BN có tình trạng đau đầu tăng. 17/87BN (19,50%) bệnh nhân xấu đi về tri giác, 42/87 BN (48,27%) chưa có cải thiện tri giác. 13/51BN (25,49%) có tình trạng liệt tăng thêm.

### 3.2.4. Nguyên nhân hạ natri máu

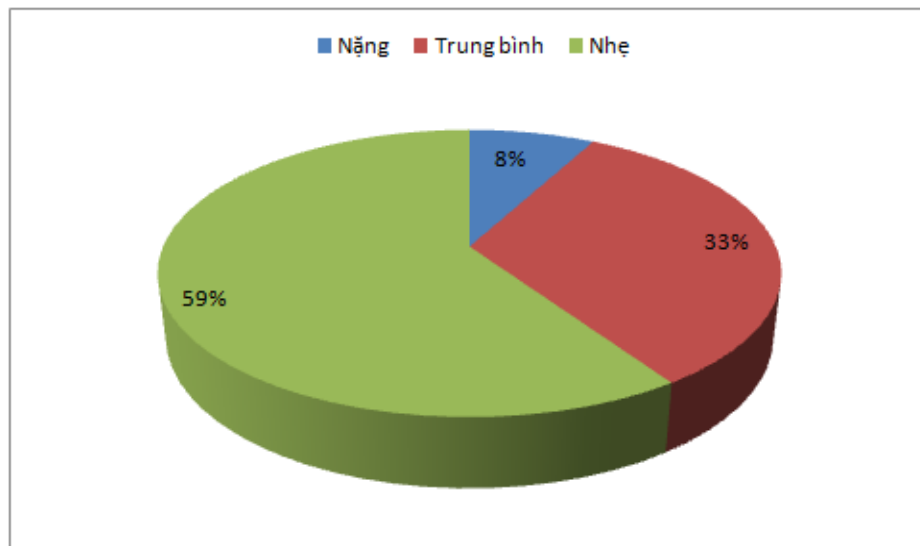


**Biểu đồ 3.4. Nguyên nhân hạ natri máu**

#### Nhận xét:

Hạ natri máu do CSWS chiếm 24,4%, SIADH chiếm 33,3%, chưa rõ nguyên nhân (N.N) là 42,3%.

### 3.2.5. Mức độ hạ natri máu

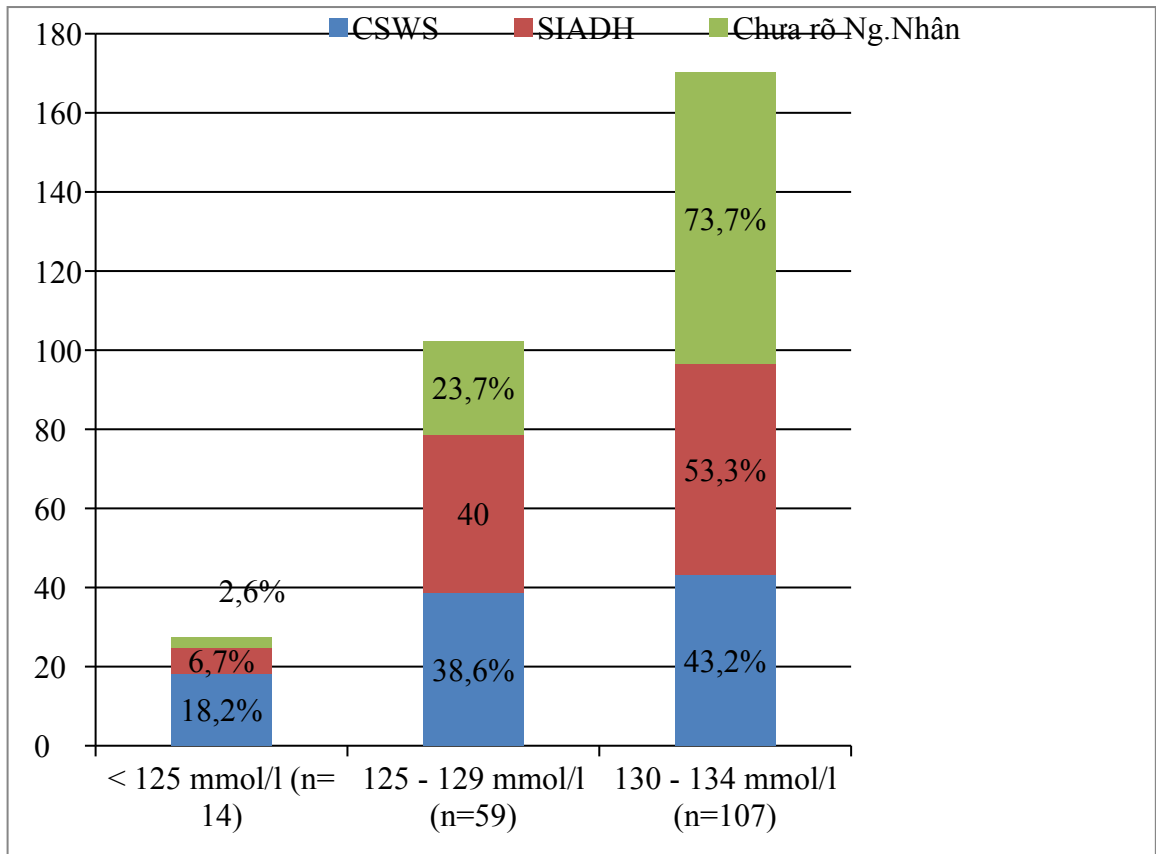


**Biểu đồ 3.5. Mức độ hạ natri máu**

#### Nhận xét:

Trong số 180 chảy máu não có hạ natri máu thì có 14(8%) bệnh nhân hạ mức độ nặng (<125 mmol/l), 59 (33%) hạ mức độ trung bình(125-129 mmol/l ) và 107(59%) hạ mức độ nhẹ (130 - 134 mmol/l ).

### Mức độ hạ natri máu theo các nhóm nguyên nhân



**Biểu đồ 3.6. Mức độ hạ natri máu theo nguyên nhân**

#### Nhận xét:

Hạ natri máu nặng gặp ở nhóm bệnh nhân CSWS nhiều hơn nhóm SIADH và các nguyên nhân khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**3.2.6. Đặc điểm lâm sàng hạ natri máu ở các nhóm nguyên nhân: CSWS, SIADH và chưa rõ nguyên nhân**

**Bảng 3.8. Đặc điểm lâm sàng của các nhóm nguyên nhân hạ natri**

<b>Tr.C</b>	<b>N.N</b>	<b>Hạ Na do CSWS (n=44)</b>	<b>Hạ Na do SIADH (n=60)</b>	<b>Chưa rõ nguyên nhân (76)</b>	<b>p</b>
Đau đầu		17 (38,64%)	35 (58,33%)	52 (43,9%)	<0,01
Buồn nôn		8 (18,18%)	14 (23,33%)	20 (17,7%)	>0,05
Nôn		5 (11,36%)	6 (10,0%)	11 (14,4%)	>0,05
Co giật		1 (2,27%)	2 (3,33%)	1 (1,7%)	>0,05
Rối loạn cảm giác		0 0	5 (8,33%)	3 (3,4%)	>0,05
Da khô		12 (27,27%)	0	0	0,00
Rối loạn nuốt		29 (65,9%)	23 (38,3%)	19 (25,0%)	<0,01
Mạch (l/p)		88,43 ±16,32	86,98± 13,22	82,59 ±13,64	0,07
Nhiệt độ (°C)		37,19 ±0,73	37,30± 0,80	36,82± 1,29	<0,05
HATT (mmHg)		144,75± 27,09	143,6 ±21,97	138,84 ±20,89	>0,05
HATTr (mmHg)		82,06 ±14,63	83,83 ±15,22	82,27± 11,95	>0,05
Nước tiểu 24h (ml)		3547,95± 1161,45	2463,52 ± 974,98	2629,93 ±1086,42	<0,01

**Nhận xét:**

- Triệu chứng da khô mất nước chỉ gặp ở bệnh nhân hạ natri do CSWS ( $p<0,05$ ). Rối loạn nuốt gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân CSWS ( $p<0,05$ ).

- Triệu chứng đau đầu gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân hạ natri do SIADH ( $p<0,05$ ).

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng nước tiểu của bệnh nhân ở 3 nhóm nguyên nhân ( $p<0,01$ ) tại thời điểm phát hiện hạ natri máu, nước tiểu nhóm bệnh nhân CSWS cao hơn hẳn nhóm SIADH và nhóm các nguyên nhân khác.

**Bảng 3.9. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân hạ natri máu theo các nhóm nguyên nhân (tiếp)**

Lâm sàng	Hạ Na do CSWS (n=44)	Hạ Na do SIADH (n=60)	Chưa rõ N. N (n=76)	p
Glasgow	10,02 ±3,63	11,46 ±3,40	13± 2,75	<0,001
Classglow: 13-15	15 (34,0%)	30 (50,0%)	53 (69,7%)	<0,001
Classglow: 9-12	11 (25,0%)	14 (23,3%)	16 (21,0%)	>0,05
≤ Classglow: 8	18 (40,9%)	16 (26,6%)	7 (9,2%)	<0,001
NISSH	21,21± 1,36	14,12 ±10,66	10,19 ±10,85	<0,001
0	4 (10,8%)	10 (18,1%)	25 (35,2%)	<0,05
1-4	1 (2,7%)	4 (7,2%)	4 (5,6%)	
5-15	10 (27,0%)	16 (29,0%)	22 (30,9%)	
16-21	4 (10,8%)	9 (16,3%)	10 (14,0%)	
>21	18	16	10	



	(48,6%)	(29,0%)	(14,0%)	
--	---------	---------	---------	--

**Nhận xét:**

- Điểm Glasgow của bệnh nhân hạ natri do CSWS thấp nhất, có sự khác biệt điểm Glasgow ở 3 nhóm nguyên nhân ( $p < 0,05$ ), tỷ lệ bệnh nhân có glasgow  $\leq 8$  ở bệnh nhân CSWS có tỷ lệ cao hơn hẳn 2 nhóm còn lại.

- Có sự khác biệt về điểm NISSH vào viện ở 3 nhóm nguyên nhân hạ natri máu, điểm NISSH ở bệnh nhân CSWS cao nhất, điểm NISSH  $> 21$  chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn 2 nhóm nguyên nhân còn lại.

**3.2.7. Đặc điểm cận lâm sàng của các nhóm nguyên nhân hạ natri máu.****Bảng 3.10. Đặc điểm cận lâm sàng của các nhóm nguyên nhân hạ natri máu**

CLS \ Ng.Nhân	Hạ Na do CSWS (n=26)	Hạ Na do SIADH (n=42)	Chưa rõ nguyên nhân (56)	p
Ure (mmol/l)	6,59 $\pm$ 2,95	6,14 $\pm$ 2,89	5,79 $\pm$ 2,18	$> 0,05$
Creatinin ( $\mu$ mmol/l)	81,34 $\pm$ 84,80	67,5 $\pm$ 29,1	64,21 $\pm$ 18,75	$> 0,05$
Protein (g/l)	69,64 $\pm$ 8,74	70,94 $\pm$ 5,12	70,12 $\pm$ 4,94	$> 0,05$
Albumin (g/l)	35,31 $\pm$ 6,78	35,64 $\pm$ 4,82	37,7 $\pm$ 3,27	$> 0,05$
Acid uric ( $\mu$ mmol/l)	312,75 $\pm$ 75,57	278,75 $\pm$ 261,69	258,62 $\pm$ 138,81	$> 0,05$
Hạ Kali (%)	21 (48,8%)	29 (48,3%)	35 (46,1%)	$> 0,05$

**Nhận xét:**

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các chỉ số xét nghiệm trên ở cả 3 nhóm nguyên nhân hạ natri ( $p > 0,05$ ).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ K máu cũng như tỷ lệ hạ K máu ở các nhóm nguyên nhân ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.8. Áp lực thẩm thấu máu của bệnh nhân bệnh nhân hạ natri máu

**Bảng 3.11. Áp lực thẩm thấu máu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu**

ALTT máu	Số lượng (n=134)	Tỷ lệ (%)
<280mosmol/kg	13	9,7
280-295mosmol/kg	82	61,2
>295mosmol/kg	39	29,1
ALTT máu TB (mosmol/kg)	<b>291,9 ± 11,9</b>	

**Nhận xét:**

ALTT máu thấp chiếm tỷ lệ (9,7%), ALTT máu bình thường chiếm tỷ lệ 61,2%, ALTT máu cao chiếm 29,10%. ALTT máu trung bình là 291.9 ±11.9mosmol/kg, ALTT thấp nhất là 263mosmol/kg, ALTT cao nhất là 340mosmol/kg.

**Bảng 3.12. ALTT máu theo nguyên nhân hạ natri**

ALTT máu	CSWS (n=37)	SIADH (n=51)	Chưa rõ N. N (n=46)	p
<280mosmol/kg	0 (0%)	12 (25,5%)	1 (2,2%)	< 0,001
280-295 mosmol/kg	25 (67,6%)	30 (58,8%)	27 (58,7%)	
>295mosmol/kg	12 (32,4%)	9 (17,7%)	18 (39,1%)	
<b>Trung bình</b>	296,2 ± 13,1	287,5 ± 11,9	293,2 ± 9,3	< 0,01

**Nhận xét:**

ALTT máu trung bình do CSWS cao hơn do SIADH. Nhóm nguyên nhân do SIADH có tỷ lệ áp lực thẩm thấu <280 cao nhất (25,5. Tỷ lệ bệnh nhân có áp lực thẩm thấu >295 ở nhóm CSWS (32,4%) cao hơn nhóm SIADH (17,7%). Sự khác biệt trên có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

### 3.2.9. Áp lực thẩm thấu niệu của bệnh nhân hạ natri máu

**Bảng 3.13. Áp lực thẩm thấu niệu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu**

ALTT niệu	Số lượng (n=120)	Tỷ lệ
< 200mosmol/kg	3	2,5%
200-300mosmol/kg	6	5,0%
>300mosmol/kg	111	92.5%
ALTT niệu (mosmol/kg)	541,52 ±180,61	

**Nhận xét:**

ALTT niệu > 300 mosmol/kg là chủ yếu (92,5%). ALTT niệu trung bình là 541,52 ±180.61mosmol/kg, ALTT niệu thấp nhất là 186mosmol/kg, ALTT cao nhất là 1063 mosmol/kg.

**Bảng 3.14. ALTT niệu theo nguyên nhân hạ natri**

ALTT niệu	CSWS	SIADH	Chưa rõ N.N	p
100-200mosmol/kg	<b>0</b>	<b>3</b> (6,12%)	<b>0</b>	>0,05
200-300mosmol/kg	2 (6,6%)	1 (2,0%)	3 (7,3%)	
>300mosmol/kg	28 (93,3%)	45 (91,8%)	38 (92,6%)	
ALTT niệu TB mosmol/kg	(30) 556,43 ± 175,04	(49) 532,12 ± 196,79	(41) 541,85± 167,58	>0,05

**Nhận xét:**

Không có bệnh nhân có ALTT niệu <100mosmol/kg, BN có ALTT niệu > 300mosmol/kg chiếm tỷ lệ cao ở cả 3 nhóm bệnh nhân CSWS, SIADH và nguyên nhân khác.

### 3.2.10. Natri niệu của bệnh nhân

**Bảng 3.15. Natri niệu của bệnh nhân**

Na niệu	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
20-40 mmol/l	8	6.6
41-100 mmol/l	49	40.2
101-200 mmol/l	61	50.0
>200mmol/l	4	3.3
Tổng	122	100

**Nhận xét:**

Có 8 BN có natri niệu thuộc khoảng 20-40 mmol/l (7%), natri niệu từ 41 – 100 mmol/l chiếm 43,8%, natri niệu = 101 - 200mmol/l chiếm tỷ lệ cao nhất (49,1%), natri niệu >200mmol/l chiếm tỷ lệ thấp 3,3%.

**Bảng 3.16. Natri niệu theo nguyên nhân**

Natri niệu	CSWS (30)	SIADH (51)	Chưa rõ N.N (41)	P
20-40 mmol/l	3 (10%)	3 (5,9%)	2 (4,9%)	> 0.05
41-100 mmol/l	7 (23,3%)	27 (52,9%)	15 (36,6%)	
101-200 mmol/l	20 (66,7%)	19 (37,3%)	22 (53,7%)	
>200mmol/l	0	2 (3,9%)	2 (4,9%)	
Na niệu TB mmol/l	(30) 108,97 ± 43,63	(48) 101,72 ± 45,80	(41) 114,07 ± 51,60	> 0,05

**Nhận xét:**

Natri niệu cao (101-200mmol/l) gặp ở bệnh nhân CSWS (66,7%) nhiều hơn bệnh nhân SIADH (37,3%), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh 3 nhóm.

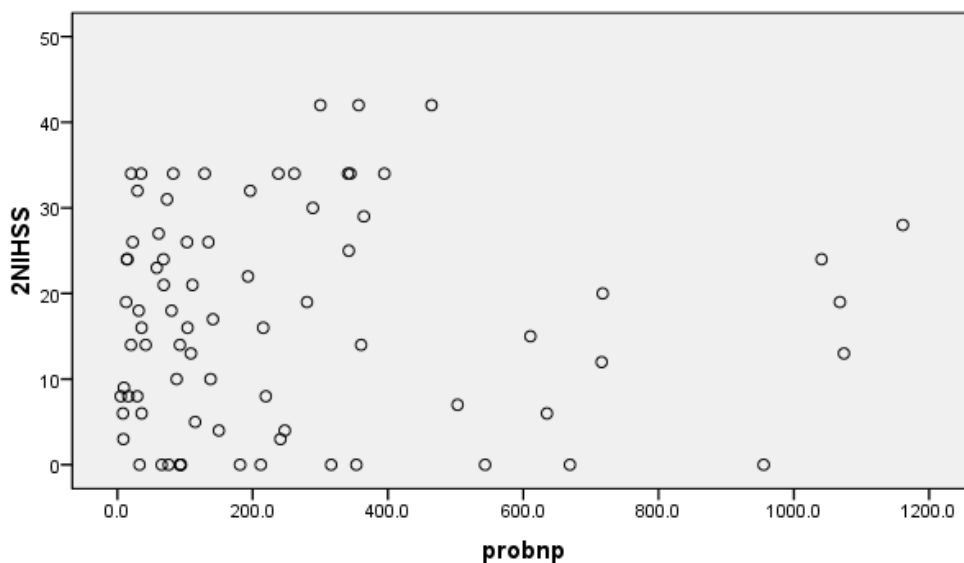
### 3.2.11. Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân hạ natri máu

**Bảng 3.17. Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân hạ natri máu**

	<b>Nam (59)</b>	<b>Nữ (27)</b>	<b>Chung (86)</b>	<b>p</b>
NT-proBNP (pg/ml)	205,1 ± 241,8	317,8 ± 327,4	240,5 ± 274,7	> 0,05

**Nhận xét:**

Nồng độ NT – ProBNP trung bình của nhóm nghiên cứu là 240,5 ± 274,7 pg/ml. Nồng độ NT – ProBNP của ở bệnh nhân nữ (317,8 ± 327,4pg/ml) có xu hướng cao hơn ở bệnh nhân nam (205,1 ± 241,8g/ml); người lớn tuổi cũng có xu hướng cao hơn người trẻ tuổi.



**Biểu đồ 3.7. Liên quan nồng độ NT-proBNP và điểm NISSH**

**Nhận xét:** Giá trị NT – ProBNP tập trung ở khoảng 0 – 400pg/ml, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ NT – ProBNP và điểm NISSH ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

### 3.2.12. Nồng độ NT-proBNP ở các nguyên nhân hạ natri

**Bảng 3.18. Nồng độ NT-proBNP ở các nguyên nhân hạ natri**

<b>Nguyên nhân hạ Na</b>	<b>CSWS (n=31)</b>	<b>SIADH (n=47)</b>	<b>p</b>
NT-proBNP (pg/ml)	420,1± 285,5	107,1 ± 133,1	<0,005

**Nhận xét:**

Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân CSWS (420,1± 285,5 pg/ml) cao hơn ở bệnh nhân SIADH (107,1 ± 133,1pg/ml) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**3.3. Một số yếu tố liên quan hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não****3.3.1. Liên quan tình trạng hạ natri với tuổi****Bảng 3.19. Liên quan tình trạng hạ natri với tuổi**

<b>Tuổi</b>	<b>Hạ Na (n=180)</b>	<b>Na bình thường (n=208)</b>	<b>p</b>
<= 20	5 (50%)	5 (50%)	> 0,05
21-40	16 (47,1%)	18 (52,9%)	
41-60	87 (49,4%)	89 (50,6%)	
61-80	65 (42,5%)	88 (57,5%)	
>80	7 (46,7%)	8 (53,3%)	

**Nhận xét:**

- Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi và tình trạng hạ natri máu ( $p > 0,05$ ). Nhóm có độ tuổi từ 41 – 80 có tỷ lệ hạ natri máu nhiều hơn các nhóm khác.

**Bảng 3.20. Liên quan nguyên nhân hạ natri máu với tuổi**

Ng.nhân hạ Na	CSWS (44)	SIADH (60)	Khác (76)	p
<b>Tuổi TB</b>	62,57 ± 15,08	53,87 ± 16,85	58,86 ± 14,07	<0,05

**Nhận xét:**

Tuổi trung bình của bệnh nhân CSWS 62,57 ± 15,08 tuổi, SIADH là 53,87 ± 16,85 tuổi, nhóm nguyên nhân khác là 58,86 ± 14,07. Bệnh nhân hạ natri mà nguyên nhân là CSWS có tuổi cao hơn (test Chi 2, p<0,05).

**3.3.2. Liên quan tình trạng hạ natri với giới**

*Bảng 3.21. Liên quan tình trạng hạ natri với giới*

Giới	Hạ Na (n=180)	Na bình thường (n=208)	OR 95% CI	p
Nam (n=246)	127 (51,6%)	119 (48,4%)	1,8 (1,2 – 2,7)	0,007
Nữ (n=142)	53 (37,3%)	89 (62,7%)		

**Nhận xét:**

Bệnh nhân nam có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 1,8 lần bệnh nhân nữ và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (hồi quy logistic đơn biến, p < 0,01).



### 3.3.3. Liên quan tình trạng hạ natri với tiền sử bệnh

**Bảng 3.22. Liên quan tình trạng hạ natri với tiền sử bệnh**

Tiền sử bệnh		Hạ Na (n=180)	Na bình thường (n=208)	OR 95% CI	p
Tiểu đường	Có	19 (67,9%)	9 (32,1%)	2,6 (1,1 – 5,9)	0,018
	Không	161 (44,7%)	199 (55,3%)		
THA điều trị thường xuyên	Có	31 (77,5%)	9 (22,5%)	4,6 (2,1- 9,9)	< 0,001
	Không	149 (42,8%)	199 (57,2%)		
Rối loạn Lipid máu	Có	16 (61,5%)	10 (38,5%)	1,9 (0,8 – 4,4)	0,109
	Không	164 (45,3%)	198 (54,7%)		
Hút thuốc lá	Có	38 (58,5%)	27 (41,5%)	1,8 (1 – 3,1)	0,032
	Không	142 (44%)	181 (56%)		
THA không điều trị thường xuyên	Có	80 (42,1%)	110 (57,9%)	0,7 (0,5 – 1,1)	0,097
	Không	100 (50,5%)	98 (49,5%)		
Đau đầu	Có	27 (60%)	18 (40%)	1,9 (1 – 3,5)	0,052
	Không	153 (44,6%)	190 (55,4%)		
Nghiện rượu	Có	36 (52,2%)	33 (47,8%)	1,3 (0,8 – 2,2)	0,288
	Không	144 (45,1%)	175 (54,9%)		

#### Nhận xét:

Phân tích hồi quy logistic đa biến: Bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,6 lần bệnh nhân không mắc tiểu đường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Bệnh nhân mắc bệnh THA có điều trị thường xuyên có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 4,6 lần bệnh nhân không mắc và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Bệnh nhân hút thuốc lá có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 1,8 lần bệnh nhân không hút thuốc lá ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.4. Liên quan tình trạng hạ natri với tổn thương não

**Bảng 3.23. Liên quan hạ natri máu vị trí tổn thương**

Vị trí tổn thương		Hạ Na (n=180)	Na bình thường (n=208)	OR (95% CI)	p
<b>Thùy trán (12)</b>	Có	22(66.7%)	11(33.3%)	2,5(1,2-5,3)	< 0,01
	Không	158(44.5%)	197(55.5%)	1	
<b>Nhân xám TW (94)</b>	Có	30 (31,9%)	64 (68,1%)	1	< 0,01
	Không	150 (51%)	144 (49%)	2,2 (1,4 – 3,6)	
<b>Não thất (81)</b>	Có	52 (64,2%)	29 (35,8%)	2,5 (1,5 – 4,2)	< 0,001
	Không	128 (41,7%)	179 (58,3%)	1	

#### **Nhận xét:**

Phân tích hồi quy logistic đa biến

- Bệnh nhân có tổn thương ở thùy trán có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,5 lần bệnh nhân không có tổn thương ở thùy trán và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

- Bệnh nhân không có tổn thương ở nhân xám Tw có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,2 lần bệnh nhân có tổn thương ở nhân xám Tw và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

- Bệnh nhân có tổn thương là tràn máu não thất có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,5 lần bệnh nhân không tràn máu não thất và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.24. Liên quan hạ natri với kích thước tổn thương**

<b>Thể tích tổn thương (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Hạ Na (91)</b>	<b>Na bình thường (122)</b>	<b>p</b>
<30	52(35,9%)	93(64,1%)	< 0,05
30-60	24(54,5%)	20(45,5%)	
>60	15(57,7%)	11(42,3%)	

**Nhận xét:**

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê (test Chi 2,  $p < 0,05$ ) giữa tình trạng hạ natri máu và kích thước tổn thương não, thể tích tổn thương càng lớn tỷ lệ hạ natri càng cao.

**3.3.5. Liên quan tình trạng hạ natri với biện pháp can thiệp mạch, phẫu thuật.****Bảng 3.25. Liên quan can thiệp mạch, phẫu thuật và tình trạng hạ natri**

<b>Can thiệp mạch</b>	<b>Hạ Na (n=180)</b>	<b>Na bình thường (n=208)</b>	<b>OR(95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>Không can thiệp (257)</b>	111(43,2%)	146 (56,8%)	1	< 0,05
<b>Nút coil (79)</b>	34(43,0%)	45 (57,0%)	1(0,6-1,7)	
<b>Dẫn lưu, mở sọ (52)</b>	35 (67,3%)	17(32,7%)	2,7(1,4-5,1)	

**Nhận xét:**

Biện pháp can thiệp mạch có mối liên quan đến tình hình hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não. Trong 52 bệnh nhân can thiệp mở sọ, dẫn lưu ngoài thì có trên một nửa (67,3%) là có hạ natri. Trong số các bệnh nhân nút coi có 43% hạ natri máu. Trong khi đó những bệnh nhân không can thiệp mạch thì có 43,2% hạ natri máu. Bệnh nhân can thiệp mở sọ, dẫn lưu có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,7 lần bệnh nhân không can thiệp và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (hồi quy logistic đơn biến,  $p < 0,05$ ).

**3.3.6. Liên quan tình trạng hạ natri với tri giác, biện pháp điều trị nội khoa****Bảng 3.26. Liên quan tình trạng hạ natri với tri giác và biện pháp điều trị**

Phương pháp		Hạ Na	Na bình thường	OR (95% CI)	P
<b>Glasgow</b>	≤ 8	41 (64,1%)	23 (35,9%)	2,4 (1,4 – 4,1)	<0,01
	>8	139 (42,9%)	185 (57,1%)		
<b>Manitol 20%</b>	Có	144(51,8%)	134(48,2%)	2,3(1,4-3,6)	< 0,05
	Không	35(32,1%)	74(67,9%)	1	
<b>Furosemid</b>	Có	98(50,0%)	98(50,0%)	1,4	>0,05
	Không	81(42,4%)	110(57,6%)	1	
<b>Thở máy</b>	Có	54 (65,1%)	29 (34,9%)	2,6 (1,6 – 4,4)	<0,001
	Không	126 (41,3%)	179 (58,7%)		

**Nhận xét:**

Phân tích hồi quy logistic đa biến

- Bệnh nhân có Glasgow  $\leq 8$  có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,4 lần bệnh nhân có Glasgow  $>8$  và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

- Trong những bệnh nhân chảy máu não có dùng manitol 20% thì tỷ lệ bệnh nhân có hạ natri máu (51,8%) cao hơn bệnh nhân có natri máu bình thường 2,3 lần. sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Với những bệnh nhân dùng furosemid sự khác biệt về tình trạng hạ natri máu hay không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Bệnh nhân thở máy có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,6 lần bệnh nhân không thở máy và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**3.4. Kết quả điều trị****3.4.1. Phương pháp điều trị hạ natri máu**

**Bảng 3.27. Phương pháp điều trị hạ natri máu**

Phương pháp	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Bổ sung qua đường ăn uống	20	11,11%
Dung dịch NaCl 3%	83	46,11%

**Nhận xét:**

Có 83 BN (46,11%) được lựa chọn điều trị hạ natri máu bằng dung dịch NaCl 3%, 20 BN (11,11%) điều trị bằng cách bổ sung muối ăn qua đường ăn uống, 77 BN điều trị qua chính dịch hoặc không can thiệp điều trị do bệnh lý nền của bệnh nhân như tăng huyết áp khó kiểm soát, mức độ hạ natri nhẹ, không có biểu hiện, không có nguy cơ.

### 3.4.2. Thay đổi natri, ALTT máu máu trước và sau điều trị

**Bảng 3.28. Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị natri bằng NaCl 3%  
( $135\text{mmol/l} \leq \text{Na} < 150\text{mmol/l}$ )**

	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
$135\text{mmol/l} \leq \text{Na} < 150\text{mmol/l}$	69	83,13%
$\text{Na} < 135 \text{ mmol/l}$	12	14,46%
$\text{Na} \geq 150 \text{ mmol/l}$	2	2,41%

**Nhận xét:**

69/83BN (83,13%) đạt mục tiêu điều trị natri máu ( $135\text{mmol/l} \leq \text{Na} < 150\text{mmol/l}$ ), 12BN natri máu còn thấp (14,46%), 2 BN tăng natri máu (2,41%).

**Bảng 3.29. Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị natri bằng bổ sung muối ăn  
( $135\text{mmol/l} \leq \text{Na} < 150\text{mmol/l}$ )**

	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
$135\text{mmol/l} \leq \text{Na} < 150\text{mmol/l}$	12	60 %
$\text{Na} < 135 \text{ mmol/l}$	8	40 %
$\text{Na} \geq 150 \text{ mmol/l}$	0	0 %

**Nhận xét:**

12/20BN (60 %) đạt mục tiêu điều trị natri máu ( $135\text{mmol/l} \leq \text{Na} < 150\text{mmol/l}$ ), 8BN natri máu còn thấp 130 – 134 mmol/l chiếm 40 %, không có bệnh nhân bị tăng natri máu.

**Bảng 3.30. Biến đổi natri trước và sau điều trị**

Ng. Nhân	CSWS (n=29)	SIADH (n=34)	Khác (n=20)	Chung (n=83)
Na trước đ. trị (mmol/l)	128,83± 3,66	129,02± 3,25	129,10 ±2,96	128,97±3,30
Na sau đ. trị (mmol/l)	137,13± 6,70	137,5 ±4,01	137,52±5,85	137,37±5,47
Delta Na/ ngày (mmol/l)				2,95 ± 3,45

**Nhận xét:**

Natri máu trung bình khi bắt đầu sử dụng dung dịch NaCl 3% là 128,97±3,30 mmol/l, khi ngừng truyền NaCl 3% là 137,25±5,53 mmol/l; tốc độ hiệu chỉnh natri máu là 2,95 ± 3,45 mmol/ngày.

**Bảng 3.31. Biến đổi ALTT máu trước và sau điều trị**

Ng. nhân	ALTT	Trước đ. trị (mosmol/kg)	Sau đ. trị (mosmol/kg)	P
CSWS (n=29)		296,27± 13,72	300.14 ±16,72	>0,05
SIADH (n=34)		285,5± 12,64	292,46± 9,60	<0,05
Khác (n=20)		292,06 ±9,83	292,92 ±10,58	>0,05
Chung (n=83)		291,05 ±13,34	295,69 ±13,48	<0,05

**Nhận xét:**

ALTT máu sau điều trị tăng hơn trước điều trị, trong đó thay đổi nhiều nhất ở nhóm SIADH tất cả bệnh nhân đều có ALTT máu tăng, trong khi 2 nhóm còn lại có bệnh nhân giảm ALTT máu sau điều trị.

**Bảng 3.32. Biến chứng trong quá trình điều trị bằng NaCl 3%**

<b>Biến chứng</b>	<b>Số lượng (n=83)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Tăng ALTT	2	2,4%
Na máu	2	2,4%

**Nhận xét:**

Có 2/83 bệnh nhân (2,4%) có tăng natri máu, 2BN tăng ALTT máu trong quá trình điều trị bằng NaCl 3%.

**3.4.3. Thời gian điều trị hạ natri****Bảng 3.33. Thời gian điều trị hạ natri bằng dung dịch NaCl 3%**

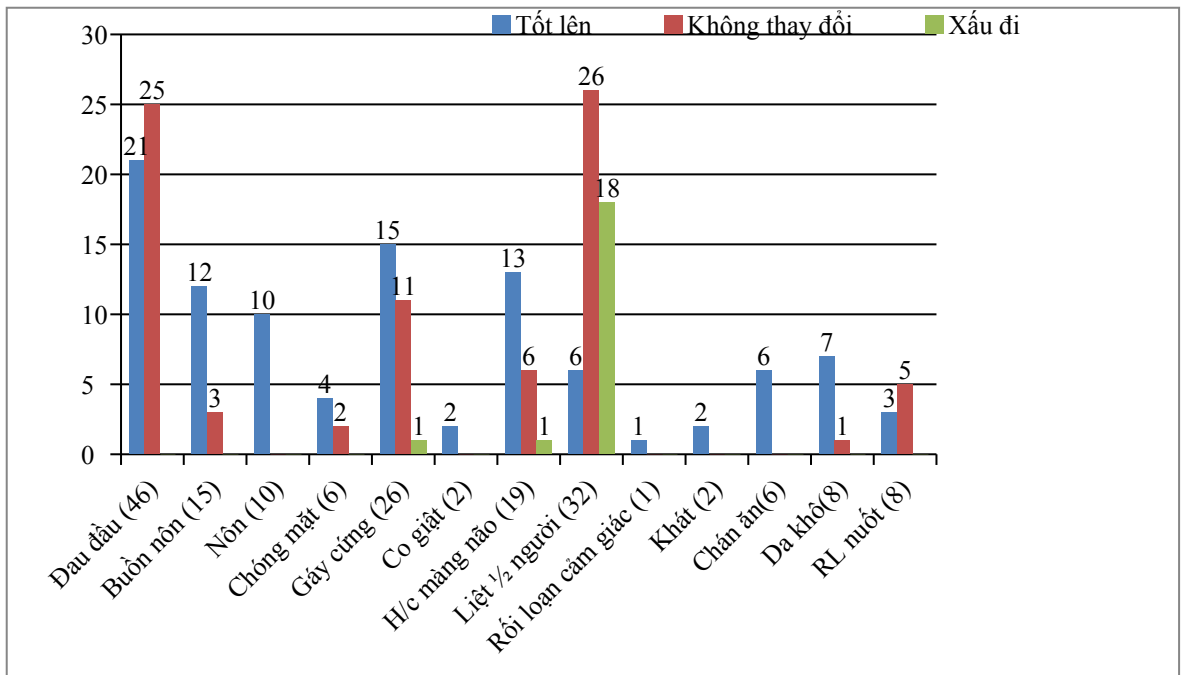
<b>Nguyên nhân hạ Na</b>	<b>CSWS (n=29)</b>	<b>SIADH (n=34)</b>	<b>Chưa rõ N.nhân (n=20)</b>	<b>p</b>
Thời gian sử dụng NaCl 3% (ngày)	7,13 ± 5,66	4,58 ± 3,11	3,94 ± 3,83	< 0,05
Trung bình ngày sử dụng NaCl 3%			5,5±3,4	
Trung bình ngày sử dụng muối ăn			5,2±2,7	

**Nhận xét:**

Thời gian điều trị hạ natri máu bằng dung dịch NaCl 3% là 5,5±3,4 ngày, trong đó ở bệnh nhân CSWS dài hơn ở bệnh nhân SIADH và hạ natri chưa rõ nguyên nhân. Thời gian sử dụng muối ăn là 5,2±2,7 ngày.

**3.4.4. Thay đổi lâm sàng trước và sau điều trị hạ natri máu bằng NaCl 3%**





**Biểu đồ 3.8. Thay đổi lâm sàng trước và sau điều trị hạ natri máu bằng NaCl 3%**

**Nhận xét:**

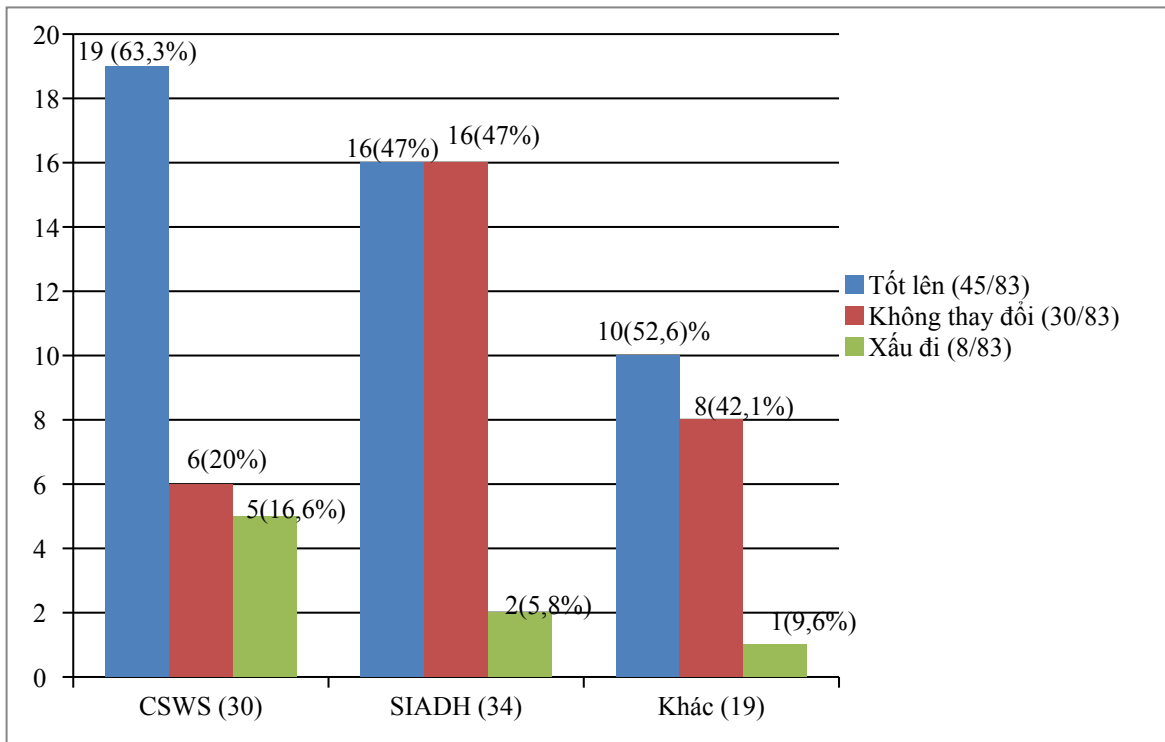
21/46 BN hết đau đầu sau điều trị, không có bệnh nhân xuất hiện đau đầu mới; 12/15 bệnh nhân hết buồn nôn; 10/10 BN hết nôn; 15/26 BN hết cứng gáy, có 1 bệnh nhân xuất hiện gáy cứng trong quá trình điều trị, 13/19 bệnh nhân hết biểu hiện hội chứng màng não, 1 bệnh nhân xuất hiện mới trong quá trình điều trị.

**Bảng 3.34. Thay đổi một số triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị bằng NaCl 3%**

<b>Tr/C</b>	<b>Giá trị</b>	<b>Điều trị (n=83)</b>	<b>Kết thúc (n=83)</b>
Mạch (lần/ phút)		86,58 ± 16,35	85,27 ± 14,08
Nhiệt độ (°C)		37,16 ± 0,76	37,17 ± 0,96
HATT (mmHg)		140,70 ± 25,18	132,28 ± 20,55
HATTr (mmHg)		81,87 ± 14,41	79,72 ± 13,19

**Nhận xét:**

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các chỉ số mạch, nhiệt độ, HA ở 2 thời điểm trước và sau điều trị hạ natri bằng dung dịch NaCl 3%.

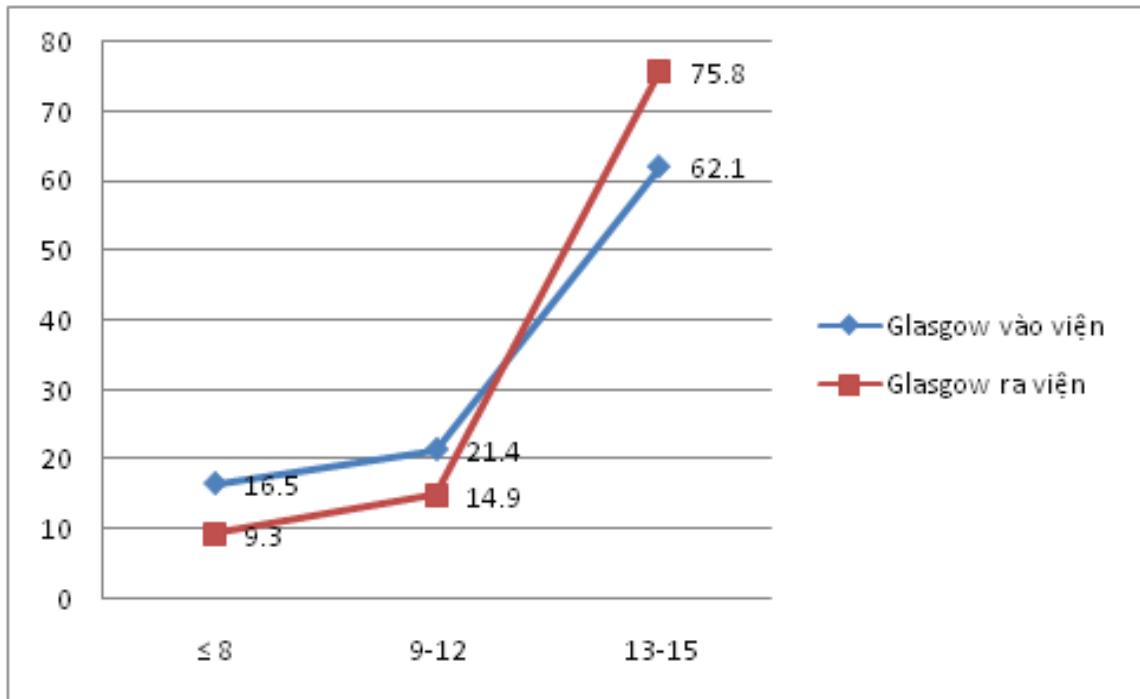


***Biểu đồ 3.9. Thay đổi tri giác trước và sau điều trị bằng NaCl 3% ở các nhóm nguyên nhân hạ natri máu***

**Nhận xét:**

42/79 BN có cải thiện tốt lên về tri giác sau điều trị chiếm 53,16%, 31/79 (39,24%) không có biến đổi về tri giác sau điều trị. 6BN (7,59%) xấu đi về tri giác sau điều trị. Giá trị trung bình điểm glasgow ở thời điểm bắt đầu điều trị là  $12,84 \pm 2,89$  điểm, kết thúc điều trị là  $13,01 \pm 2,86$  điểm. Tỷ lệ bệnh nhân có tri giác tốt lên ở bệnh nhân CSWS là rõ ràng nhất.

### 3.4.5. Cải thiện tình trạng tri giác nhóm bệnh nhân hạ natri máu

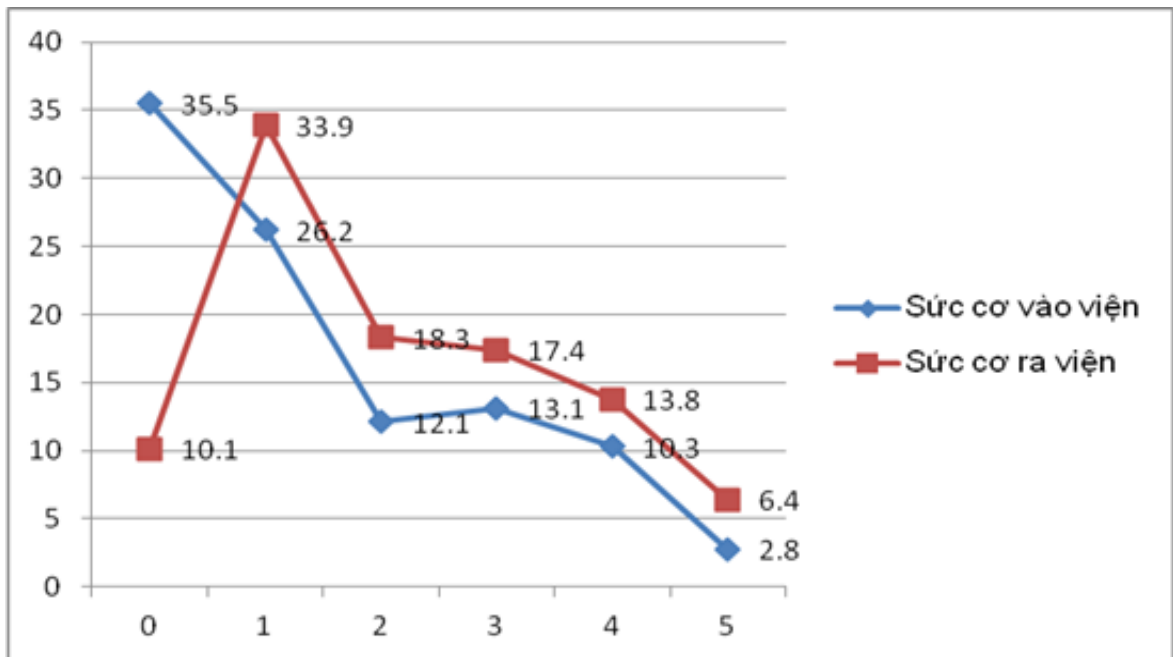


**Biểu đồ 3.10. Điểm Glasgow khi vào viện và khi ra viện**

#### Nhận xét:

Điểm Glasgow  $\leq 8$  khi vào viện là 16,5%; khi ra còn 9,3%. Glasgow 9-12 khi vào là 21,4%; khi ra còn 14,9%. Glasgow  $\geq 13$  khi vào là 62,1%; lúc ra viện tăng lên 75,8%. Sự thay cải thiện về tri giác giữa vào viện ( $12,94 \pm 2,83$ ) và ra viện ( $13,91 \pm 2,627$ ) là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

### 3.4.6. Cải thiện tình trạng liệt nhóm bệnh nhân hạ natri máu

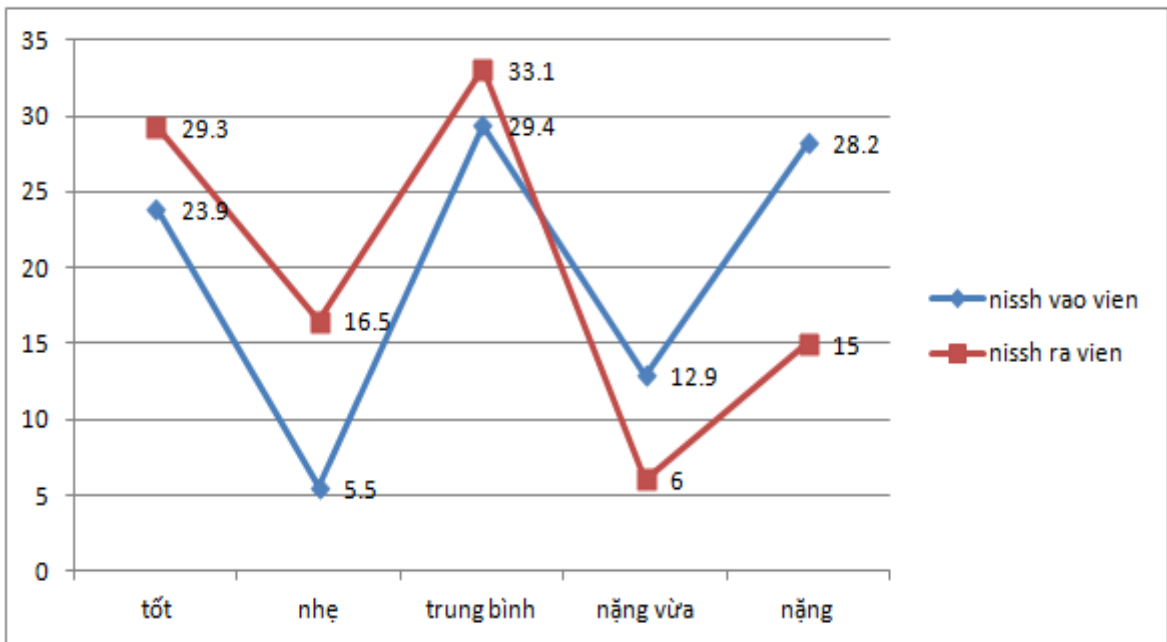


**Biểu đồ 3.11. Cải thiện tình trạng liệt nhóm bệnh nhân hạ natri máu**

**Nhận xét:**

Sự cải thiện sức cơ vào viện ( $1,58 \pm 1,609$ ) và ra viện ( $2,17 \pm 1,476$ ) là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Bệnh nhân có sức cơ 0/5 giảm rõ rệt (10,1% - 35,5%), bệnh nhân có sức cơ 4-5/5 tăng ở thời điểm ra viện.

**3.4.7. Cải thiện tình trạng đột quỵ theo điểm NISSH nhóm bệnh nhân hạ natri máu**



***Biểu đồ 3.12. Cải thiện tình trạng đột quy theo điểm NISSH nhóm bệnh nhân hạ natri máu***

**Nhận xét:**

Sự thay đổi về điểm NISSH giữa vào viện ( $14,02 \pm 12,147$ ) và ra viện ( $9,77 \pm 11,281$ ) là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Bệnh nhân có điểm NISSH tốt và nhẹ tăng ở ra viện, bệnh nhân có NISSH nặng vừa, nặng giảm ở thời điểm ra viện.

### 3.4.8. Kết quả điều trị chung nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.35. Kết quả điều trị chung nhóm nghiên cứu**

Kết quả	Hạ Na (n=180)	Bt (n=205)	p
Tử vong	13 (7,3%)	5 (2,4%)	<0,05
Sống không để lại di chứng	51 (28,3%)	73 (35,6%)	
Sống có để lại di chứng	116 (64,4%)	127 (62,0%)	
Tàn tật nhẹ (mRs=0,1,2)	71(39,4%)	125(60,1%)	<0,05
Tàn tật trung bình(mRs=3,4)	77(42,8%)	61(29,3%)	
Tàn tật nặng, TV (mRs=5,6)	32(17,8%)	22(10,6%)	
mRs trung bình	2,95±1,65	2,19 ±1,513	<0,05

#### Nhận xét:

Tỷ lệ tử vong (7,3%) và di chứng (64,4%) ở những bệnh nhân hạ natri cao hơn nhóm bệnh có natri máu bình thường với tỷ lệ theo thứ tự 2,4%; 62,0% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Bệnh nhân CMN có hạ natri máu thì tỷ lệ mức độ tàn tật nhẹ (39,4%) thấp hơn so với bệnh nhân không có hạ natri máu. Tuy nhiên tỷ tàn tật mức độ trung bình và nặng lại cao hơn. Điểm rankin trung bình của nhóm có hạ natri máu ( $2,95 \pm 1,65$ ) cao hơn nhóm không hạ natri máu ( $2,19 \pm 1,51$ ), những sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.4.9. Kết quả điều trị chung theo nhóm nguyên nhân hạ natri máu

**Bảng 3.36. Kết quả điều trị theo nguyên nhân hạ natri máu**

Kết quả điều trị	CSWS	SIADH	Khác	p
BN còn sống	37 (84,09%)	59 (98,33%)	71 (93.4%)	<0,05
BN tử vong	7 (15,91%)	1 (1,67%)	5 (6.5%)	
BN còn sống không có di chứng	6 (16,22%)	15 (25,43%)	30 (42.2%)	<,05
BN còn sống có di chứng	31 (83,78%)	44 (74,57%)	41 (57.7%)	

**Nhận xét:**

Bệnh nhân hạ natri do CSWS tỷ lệ tử vong, tỷ lệ sống để lại di chứng cao hơn nhóm do SIADH ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.10. Thời gian nằm viện nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.37. Thời gian nằm viện nhóm nghiên cứu**

Yếu tố	Hạ Na (n=180)	Bt (n=208)	p
Thời gian nằm viện	14,8 ± 6,2	10,5 ± 4,7	< 0,001
Điều trị tuyến dưới	2,1 ± 3,2	1,1 ± 1,9	0,001

**Nhận xét:**

Nhóm hạ natri máu có thời gian nằm viện trung bình dài hơn, thời gian điều trị tuyến dưới dài hơn và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ )



### 3.4.11 Thời gian nằm viện theo nguyên nhân hạ natri

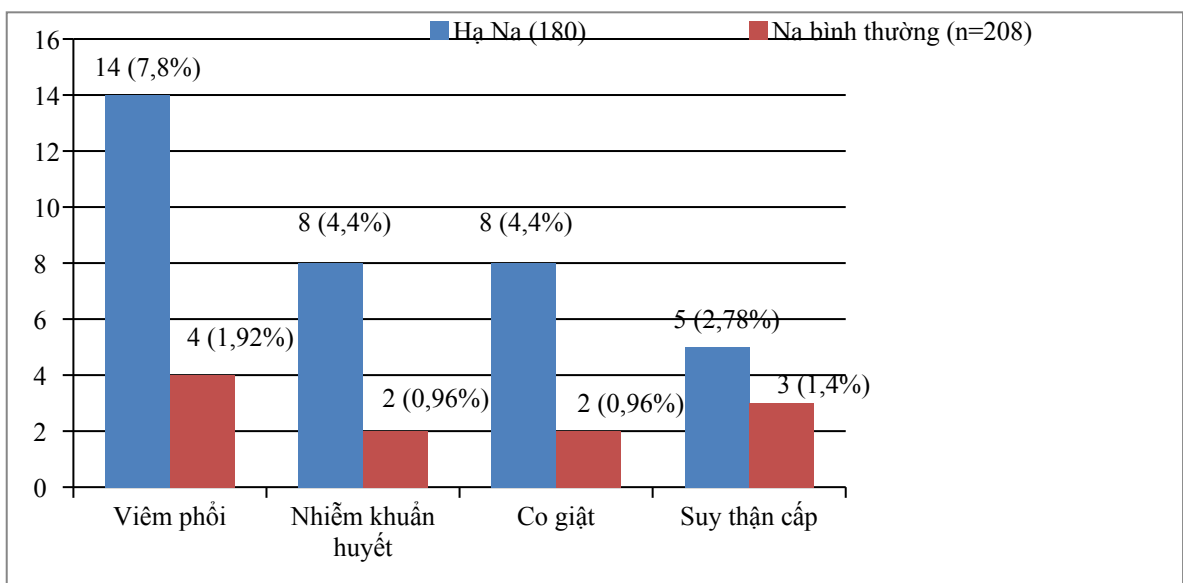
**Bảng 3.38. Thời gian nằm viện theo nguyên nhân hạ natri**

Nguyên nhân hạ Na	CSWS (n=44)	SIADH (n=60)	Chưa rõ N.nhân (n=76)	p
Thời gian nằm viện (ngày)	16,34 ± 6,49	15,53 ± 6,54	13,38 ± 5,42	<0,05

#### Nhận xét:

Bệnh nhân hạ natri do CSWS có thời gian nằm viện dài hơn bệnh nhân hạ natri do SIADH và hạ natri chưa rõ nguyên nhân.

### 3.4.12. Biến chứng trong quá trình nằm viện



**Biểu đồ 3.13. Biến chứng trong quá trình nằm viện**

#### Nhận xét:

Biến chứng viêm phổi gặp ở hạ natri máu (7,8%) nhiều hơn bệnh nhân có natri máu bình thường là 1,9%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Biến chứng nhiễm khuẩn huyết - nhiễm khuẩn nặng và co giật ghi nhận ở nhóm hạ natri là 4,4% ở nhóm natri bình thường là 1%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , biến chứng suy thận cấp cũng gặp ở nhóm hạ natri nhiều hơn.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

##### 4.1.1. Phân bố bệnh nhân chảy máu não theo giới và tuổi

###### Tuổi

Trong thời gian 2016-2018 chúng tôi theo dõi 409 bệnh nhân chảy máu não trong đó có 126 bệnh nhân (BN) bị chảy máu dưới nhện (CMDN) chiếm tỷ lệ 30,8%, 283 BN bị chảy máu trong nhu mô não (CM trong não) chiếm tỷ lệ 69,2%. Tỷ lệ CMDN ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao các tác giả khác, điều này có thể do BN được chuyển từ các tỉnh lên nhằm mục đích can thiệp mạch nhiều và rõ ở nhóm CMDN, cũng như tỷ lệ hạ natri máu gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân CMDN hơn nhóm bệnh nhân CM trong não.

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu  $58,9 \pm 15,2$  tuổi. Tuổi thường gặp là 41 – 60 tuổi (45,5%) và 61 – 80 tuổi (39,1%), kết quả này phù hợp với độ tuổi chung của nhóm bệnh nhân đột quỵ não, theo nghiên cứu Lê Văn Thính (2002) độ tuổi trung bình đột quỵ não  $62,3 \pm 8,8$ , Trịnh Tiến Lực (2002)  $63,2 \pm 12,4$  tuổi. BN ít tuổi nhất là 11, cao tuổi nhất là 93 tuổi, điều này cho thấy đột quỵ não có thể gặp ở ở những người rất trẻ tuổi.

###### Giới:

Tỷ lệ nam (64,3%) gặp nhiều hơn nữ (35,7%), đây cũng là đặc trưng của nhóm bệnh nhân đột quỵ não; nam nhiều hơn nữ gặp ở cả 2 nhóm CMDN và CM trong não. Tỷ lệ nam/ nữ của chúng tôi cao hơn nghiên cứu hạ natri máu trong Hồi sức cấp cứu của tác giả Nguyễn Thế Toàn (nam 67 %, nữ 31,9%). Theo chúng tôi điều này có thể là do tỷ lệ CMN gặp ở nam nhiều hơn nữ. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp tổng kết của Đặng Học Lâm (2009) trên bệnh nhân đột quỵ não. (**Bảng 3.1**)

#### ***4.1.2. Tiền sử bệnh và tổn thương mạch máu trước đó***

Tăng huyết áp là tiền sử bệnh gặp nhiều nhất trong nhóm nghiên cứu chiếm 69,9%, , tăng HA gặp nhiều ở cả CMDN và CMN, trong đó số bệnh nhân không được điều trị thường xuyên chiếm tỷ lệ khá cao (49,9%), tăng HA điều trị thường xuyên (10%). Kết quả này một lần nữa khẳng định tăng HA là nguyên nhân hàng đầu gây CMN, đặc biệt là khi tăng huyết áp không được điều trị hoặc điều trị không đúng. Tỷ lệ BN bị tăng HA cao và không được điều trị đúng để kiểm soát tốt HA cũng là lý do chúng tôi rất thận trọng trong quyết định bổ sung natri qua khẩu phần ăn cũng như lượng dịch truyền NaCl ưu trương.

Tỷ lệ bệnh nhân mắc đái tháo đường ở nhóm nghiên cứu là 7.3%, tỷ lệ của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu, theo Nguyễn Văn Thông và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 1195 BN tỷ lệ này là 4,6%.

Rối loạn lipid máu gặp với tỷ lệ 6,4%, ở nhóm bệnh nhân CM trong não nhiều hơn nhóm bệnh nhân CMDN.

Nghiện rượu có tỷ lệ 18,6 % và cũng có xu hướng gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân CM trong não.

Bệnh nhân có tiền sử hay đau đầu có tỷ lệ 11.2% và không có sự khác biệt ở 2 nhóm CM trong não và CMDN.

Có 34/409 BN (8,3%) có tiền sử mắc các tổn thương mạch máu trước đó, trong đó tiền sử chảy máu não chiếm nhiều nhất 16/34 BN. (Bảng 3.2)

#### ***4.1.3. Triệu chứng khởi phát***

##### **Triệu chứng khởi phát của bệnh nhân chảy máu não**

Đau đầu (88,9%), buồn nôn (45,2%), nôn (45,2%) là triệu chứng khởi phát thường gặp của CMDN, những triệu chứng này ở bệnh nhân CMDN gặp nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân CM trong não ( $p < 0,05$ ). Mức độ đau đầu ở bệnh nhân CMDN có xu hướng nặng nề hơn bệnh nhân CM trong não, kết quả cũng có thể nhầm lẫn do bệnh nhân CMDN bệnh nhân thường tỉnh táo hơn nên lượng giá chính xác các triệu chứng.

Liệt ½ người (67,5%), hôn mê (24,7%) là triệu chứng khởi phát hay gặp ở bệnh nhân CM trong não, những triệu chứng này ở bệnh nhân CMDN gặp ít hơn. (**Bảng 3.3**). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự Nguyễn Song Hòa và cộng sự (2017).

#### **4.1.4. Triệu chứng lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường**

Đau đầu là triệu chứng thường gặp ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, đau đầu gặp với tỷ lệ cao ở cả bệnh nhân hạ natri và natri bình thường (67,8% và 67,8%). đau đầu, buồn nôn, nôn, gáy cứng, hội chứng màng não gặp ở nhóm bệnh nhân CMDN cao hơn hẳn bệnh nhân CM trong não – liệt ½ người gặp ở bệnh nhân CM trong não nhiều hơn CMDN. Kết quả này phù hợp với đặc trưng của nhóm bệnh và một số nghiên cứu; cũng như chóng mặt gặp nhiều trên bệnh nhân CM tiểu não, thân não, CMDN có tràn máu não thất. Không có sự khác biệt về tần suất xuất hiện đau đầu ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường.

Triệu chứng lâm sàng buồn nôn (40,0%), gáy cứng (42,8%), hội chứng màng não (36,1%) xuất hiện ở nhóm hạ natri máu nhiều hơn nhóm natri bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Những triệu chứng này thể hiện tình trạng phù não – tăng áp lực nội sọ, như vậy kết quả này phù hợp với cơ sở lý thuyết hạ natri máu gây phù não – tăng áp lực nội sọ cũng như một số nghiên cứu đã công bố; mặt khác cho phép khuyến cáo ở bệnh nhân CMN khi các biểu hiện này xuất hiện nhiều, nặng nề cần quan tâm tình trạng hạ natri máu để có chẩn đoán điều trị, dự phòng biến chứng kịp thời ngoài nguyên nhân tổn thương thực thể tại não.

Rối loạn nuốt (39,4%), liệt TK sọ (30,0%), rối loạn cảm giác (6,1%) xuất hiện ở nhóm hạ natri máu nhiều hơn nhóm natri bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả này cho phép nhận định hạ natri có thể làm nặng hơn tình trạng liệt, tăng tỷ lệ rối loạn nuốt qua đó trực tiếp và

gián tiếp gây tăng các tỷ lệ biến chứng như viêm phổi, nhiễm khuẩn... Kết quả của chúng tôi...

Điểm Glasgow trung bình ở nhóm hạ natri máu ( $11,8 \pm 3,4$ ) thấp hơn nhóm natri bình thường ( $12,9 \pm 2,9$ ). Nhóm hạ natri có tỷ lệ glasgow  $\leq 8$  (22,8%) cao hơn nhóm natri bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Như vậy hạ natri làm xấu đi tình trạng tri giác, xấu đi về tri giác có thể là triệu chứng chỉ điểm hạ natri máu đặc biệt khi đã loại trừ tổn thương thêm, tổn thương thứ phát tại não. Hôn mê là tình trạng gặp nhiều hơn ở bệnh nhân CM trong não có hạ natri máu, điểm tri giác (Glasgow) ở bệnh nhân CMDN cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân CM trong não, BN hôn mê sâu cũng gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân CM trong não như là đặc trưng của bệnh lí nền. (Bảng 3.4).

Điểm NISSH trung bình ở nhóm hạ natri máu ( $14,0 \pm 12,1$ ) cao hơn nhóm natri bình thường ( $9,3 \pm 9,3$ ). Nhóm hạ natri có thang điểm NISSH từ 21- 42 (28,2%) và từ 16 – 20 (12,9%) cao hơn nhóm natri bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Hạ natri máu gặp nhiều hơn bệnh nhân có điểm đột quy NISSH cao hay hạ natri máu làm nặng thêm tình đột quy đánh giá bằng điểm NISSH. Điểm NIHSS đang dần trở thành thang điểm chuẩn đánh giá ở tất cả bệnh nhân đột quy não cấp tính. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 22,8% bệnh nhân CMDN mức độ nặng (NIHSS  $\geq 16$  điểm), CM trong não là 50,4%. Theo Nguyễn Văn Tuyền, bệnh nhân chảy máu não trên lều có NIHSS  $> 20$  điểm chiếm 36,08%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự Kuramatsu JB và cộng sự (2014): điểm NISSH ở 2 nhóm bệnh nhân hạ natri máu và natri máu bình thường là 19 và 16 ( $p < 0,002$ ), điểm Glasgow lần lượt là 10 và 13 điểm ( $p < 0,01$ ).

HATT, HATT<sub>r</sub> ở nhóm bệnh nhân CMN có hạ natri máu lần lượt là  $147 \pm 23,4$  mmHg và  $95,9 \pm 14,5$  mmHg, ở nhóm bệnh nhân CMN không hạ

natri máu là  $148,9 \pm 26,4$  mmHg và  $86,1 \pm 16,1$ mmHg đều có xu hướng tăng nhưng không có sự khác biệt ở 2 nhóm. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các chỉ số mạch, nhiệt độ, huyết áp, tần số thở ở 2 nhóm hạ natri máu và không hạ natri máu. Như vậy, ở nghiên cứu này của chúng tôi, mạch, nhiệt độ, huyết áp không có ý nghĩa gợi ý bệnh nhân hạ hay không hạ natri máu. Theo chúng tôi điều này là có thể lý giải vì hạ natri máu ở bệnh nhân CMN do 2 hội chứng: CSWS và SIADH với cơ chế ngược nhau – mất nước và giữ nước do vậy khi phân tích hỗn hợp 2 nhóm sẽ không có sự khác biệt. (Bảng 3.5).

#### ***4.1.5. Triệu chứng cận lâm sàng chảy máu não ở 2 nhóm hạ natri máu và natri máu bình thường***

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các chỉ số bạch cầu, hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, các chỉ số đông máu cơ bản, sinh hóa cơ bản (ure, creatinine, cholesteron, tryglycerid, AST, bilirubin...). Như đã lí giải ở trên điều này là vì hạ natri máu ở bệnh nhân CMN do 2 hội chứng: CSWS và SIADH với cơ chế ngược nhau – cả mất nước và giữ nước. Nghiên cứu của Jaime Robenolt Gray và cộng sự (2014) trên 99BN chảy máu trong não cũng không nhận thấy sự khác biệt các chỉ số trên ở 2 nhóm bệnh nhân.

Chỉ số glucose, ALT ở nhóm bệnh nhân hạ natri máu cao hơn nhóm natri bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với nhận định của một số tác giả tăng đường máu hay bệnh nhân có tiền sử bệnh đái tháo đường là yếu tố nguy cơ gây hạ natri máu ở bệnh nhân tổn thương não.

## **4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân chảy máu não có hạ natri máu**

### ***4.2.1. Tình trạng natri máu***

180/ 409 BN có hạ natri máu chiếm 44%, tăng natri máu chiếm 5,1%, 50,9% số bệnh nhân có natri máu bình thường. Tỷ lệ hạ natri máu ở bệnh

nhân CMDN (50,8%) cao hơn ở bệnh nhân CM trong não (41%), ngược lại tăng natri lại gặp nhiều hơn ở bệnh nhân CM trong não (6% - 3,2%). Kết quả của chúng tôi cũng tương ứng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, đồng thời cho phép nhận định hạ natri máu là một rối loạn điện giải thường gặp trên bệnh nhân chảy máu não cần được quan tâm theo dõi và điều trị. Theo Saleem S và cộng sự nghiên cứu ở 1000 bệnh nhân đột quỵ tỷ lệ này là 35%, Theo Lily Kao và cộng sự nghiên cứu trên bệnh nhân CMDN tỷ lệ này là 59,2%, nghiên cứu của Nakagawa I và cộng sự (2010) ở bệnh nhân CM trong não tỷ lệ hạ natri máu là 28,8% , Nazeer B và cộng sự (2016) hạ natri ở bệnh nhân CM trong não là 36,1%. Tại Việt Nam, Nguyễn Văn Thông và cộng sự (2012) tỷ lệ hạ natri ở bệnh nhân chảy máu trong não là 30,7%, Hà Quang Bình (2012) là 38,2%, Nguyễn Trung Hiếu (2009) hạ natri máu ở bệnh nhân chấn thương sọ não là 37,1%, Phạm Văn Hiếu (2012) nghiên cứu trên bệnh nhân chấn thương sọ não tỷ lệ rối loạn natri máu là 37,2%.

Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng ghi nhận 21 BN (6,8%) có tăng natri máu, nhóm bệnh nhân này gặp chủ yếu ở bệnh nhân chảy máu trong não; có biểu hiện lâm sàng nặng nề, tỷ lệ tử vong và di chứng nặng nề sau điều trị là rất cao.

#### **4.2.2. Thời điểm hạ natri máu**

Ngày xuất hiện hạ natri máu gặp nhiều nhất trong ngày đầu của bệnh chiếm 15%, hạ natri từ ngày thứ 1-4 chiếm (42,23%), hạ natri từ ngày thứ 5-8 chiếm (32,72% ), 9-14 ngày (16,67%), sau 14 ngày (8.91%). (Biểu đồ 3.3). Qua kết quả này cho thấy theo dõi tình trạng hạ natri máu cần được quan tâm ngay tại thời điểm nhập viện và tiếp tục trong khoảng 14 ngày của bệnh. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Đặng Học Lâm (2010), Saleem S (2010), Joji B. Kuramatsu và cộng sự (2014) hạ natri máu ngày đầu là 15,6%;

Theo Alimohamadi M và cộng sự (2016): hạ natri máu ngày đầu tiên 15,1%, ngày thứ 3-5 là 22,6% và 28,3% ở ngày thứ 7-10 [35].

Theo nhiều tác giả hạ natri máu nặng xảy ra chủ yếu vào khoảng thời gian 4 – 8 ngày sau vào viện điều này là do sự điều chỉnh của cơ thể và do sự xuất hiện của các peptide lợi niệu, theo Jaime Robenolt Gray và cộng sự (2014) natri máu trung bình thấp nhất ở ngày thứ 7 của bệnh [81], trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân hạ natri máu nặng (<120mmol/l) ít và gặp ở các ngày 9-11 của bệnh.

### **Trung bình ngày hạ natri ở các nhóm nguyên nhân**

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trung bình ngày hạ natri máu ở các nhóm nguyên nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt ở thời điểm hạ natri cho dù nguyên nhân là CSWS hay SIADH hoặc do nguyên nhân khác. Một số tác giả cho rằng hạ natri do CSWS thường xảy ra khoảng 1-3 ngày đầu sau khởi bệnh. (Bảng 3.8). Theo Hà Quang Bình (2012) thời gian hạ natri máu tính từ khi khởi phát là  $4,74 \pm 2,54$  ngày. Theo Natarajan K và cộng sự (2016) ngày xuất hiện hạ natri máu trung bình là  $3,2 \pm 2,4$  và không có sự khác biệt ở các nhóm nguyên nhân CSWS, SIADH và nhóm chưa rõ nguyên nhân [109].

### **4.2.3. Thay đổi lâm sàng tại thời điểm hạ natri máu**

Trong 180 bệnh nhân chảy máu não hạ natri máu, có 87 BN hạ natri kể từ ngày thứ 2 sau vào viện, chúng tôi tiến hành so sánh một số triệu chứng lâm sàng tại thời điểm hạ natri máu nhận thấy:

#### **Đau đầu:**

40/59 BN (67.79%) còn đau đầu ở thời điểm hạ natri máu, có thể nhận thấy đau đầu là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân CMN có hạ natri máu, tình trạng đau đầu cải thiện chậm khi bệnh nhân có hạ natri máu, thậm chí BN xuất hiện đau đầu khi hạ natri, 5/41BN (12.19%) có mức độ đau đầu tăng lên tại thời điểm hạ natri máu. Như vậy đau đầu không những là triệu chứng cần



được quan theo dõi ở bệnh nhân CMN nói chung mà còn cần được đặc biệt lưu ý ở bệnh nhân hạ natri máu, nhất là trên những bệnh nhân có tình trạng đau đầu cải thiện chậm, không cải thiện, thậm chí còn xuất hiện mới và tăng nặng hơn về mức độ cả khi không có tổn thương tăng thêm về thần kinh trên CT sọ não, đau đầu có thể là dấu hiệu chỉ điểm hạ natri máu ở bệnh nhân CMN.

#### **Buồn nôn, nôn:**

Buồn nôn (39/87BN), nôn (25/87BN) cũng là biểu hiện khá thường gặp ở bệnh nhân CMN có hạ natri máu, 8/39BN (20.51%) không cải thiện tình trạng buồn nôn hoặc xuất hiện mới khi hạ natri máu, như vậy có thể nói một cách khác buồn nôn, nôn không là triệu chứng điển hình của hạ natri máu ở bệnh nhân CMN, tuy nhiên nó vẫn cần được lưu tâm ở những bệnh nhân không cải thiện hoặc xuất hiện mới. Dấu hiệu này cũng có thể bị che mờ do các biện pháp điều trị bệnh nền CMN, và hoặc PPI trên bệnh nhân đột quy và một phần nhiều (93/180BN) không tiến hành so sánh được trước và sau hạ natri máu.

#### **Gáy cứng, H/c màng não:**

22/39BN (56.41%) bệnh nhân còn triệu chứng cứng gáy ở thời điểm hạ natri máu, 1BN xuất hiện mới gáy cứng (+) khi hạ natri máu. 16/31BN (51.61%) còn hội chứng màng não ở thời điểm hạ natri máu. Như vậy tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng gáy cứng, H/c màng não gặp khá nhiều trên bệnh nhân CMN và tỷ lệ không cải thiện các biểu hiện này là khá cao khi hạ natri máu (> 50%). Tuy nhiên theo chúng tôi các biểu hiện này không đặc trưng cho hạ natri máu mà là biểu hiện của bệnh lí CMN, trên từng bệnh nhân cụ thể các triệu chứng này tồn tại kéo dài cần được lưu ý.

#### **Co giật:**

Trong 87 BN chúng tôi ghi nhận 3 BN có biến chứng co giật, theo thống kê (*Biểu đồ 3.2*) có 2 BN cải thiện, 1 BN xuất hiện mới khi hạ natri

máu, tuy nhiên trên thực tế 2 BN xuất hiện co giật ngay trước đó được xử trí và làm xét nghiệm điện giải vì nghi ngờ hạ natri máu và kết quả hạ natri máu đã được kiểm chứng vì vậy chúng tôi cho rằng cả 3BN co giật đều có liên quan đến hạ natri máu. Mặc dù co giật gặp tỷ lệ không nhiều nhưng là biến chứng nguy hiểm, để lại di chứng nặng nề, theo chúng tôi khi bệnh nhân có co giật cần đặc biệt lưu tâm tổn thương não thứ phát và hạ natri máu.

#### **Tình trạng tri giác (Glasgow):**

17/87BN (19.50%) bệnh nhân xấu đi về tri giác 42/87 BN (48.27%) có tình trạng tri giác không thay đổi. Có thể nhận thấy tỷ lệ không thay đổi về tri giác và xấu đi về tri giác chiếm tỷ lệ khá lớn (67.77%) như vậy xấu đi về tri giác là triệu chứng chỉ điểm hạ natri máu ở bệnh nhân CMN nhất là khi những bệnh nhân này không có thay đổi về tổn thương não trên film CT, MRI sọ não. Bệnh nhân có xấu đi về tri giác và tri giác không cải thiện, cải thiện chậm nên nghĩ đến nguyên nhân hạ natri máu, tất nhiên tổn thương não thứ phát cũng là nguyên nhân được quan tâm trước nhất. Nguyễn Việt Quang (2013) nghiên cứu trên bệnh nhân chấn thương sọ não cho kết quả có mối tương quan thuận giữa điểm Glasgow và nồng độ natri máu.[21]

#### **Tình trạng liệt:**

13/51BN (25.49%) có tình trạng liệt tăng thêm, 23/51BN (45.09%) tình trạng liệt không thay đổi. Tỷ lệ liệt tăng thêm chiếm tỷ lệ cao có thể là do tiến triển của CMN, tuy nhiên cũng có thể hạ natri máu góp phần làm tăng tỷ lệ này. Do vậy mặc dù đây là dấu hiệu lâm sàng đặc trưng của CMN, tuy nhiên chúng cần được lưu tâm nhiều hơn ở bệnh nhân hạ natri máu, đó là chưa kể hạ natri thường đi kèm rối loạn hạ K máu.

#### **4.2.4. Nguyên nhân hạ natri máu**

Hạ natri máu do CSWS chiếm 24,4%, SIADH chiếm 33,3%, chưa rõ nguyên nhân là 42,2%. Tỷ lệ của chúng tôi tương đương với Kao Lvà cộng sự (23% - 34.5%) [87], tuy nhiên lại cao hơn Đặng Học Lâm (2009),

Neena I. Marupudi và Sandeep Mittal (2015) [101] và một số tác giả khác do trong nghiên cứu chúng tôi có gặp chẩn đoán xác định nguyên nhân hạ natri máu và cũng tập trung ở số BN hạ natri có biến động lâm sàng kèm theo. Tỷ lệ CSWS của chúng tôi gặp nhiều hơn ở bệnh nhân CM trong não. Tỷ lệ mắc CSWS rất đa dạng, không thống nhất tùy theo từng tác giả. Nó thường được mô tả nhiều trong các trường hợp lao màng não và phẫu thuật thần kinh, tổn thương thần kinh trung ương. Theo Ana P.D.Cardoso [38] gặp 90% bệnh nhân CSWS sau phẫu thuật thần kinh. M Sherlock (2009) [128] là 5,6% số bệnh nhân sau chảy máu dưới màng nhện. Theo Natarajan K và cộng sự (2016) tỷ lệ hạ natri do CSWS (31%), SIADH (46%) và chưa rõ nguyên nhân là 23% [109].

Theo lý thuyết bệnh nhân có biểu hiện CSWS trong tuần đầu của bệnh là chủ yếu, CSWS thường xảy ra trong 2-3 ngày sau tổn thương hoặc phẫu thuật não và ổn định dần trong tuần đầu, trong nghiên cứu của chúng tôi phần nhiều xảy ra trong tuần đầu của bệnh, tuy nhiên vẫn có bệnh nhân xảy ra ở ngày 11, 12 và muộn nhất là ngày thứ 16 của bệnh. Ở trẻ em, theo Raquel Jiménez và cộng sự [115] CSWS thường xảy ra 48 giờ sau chấn thương, còn theo Bussman [125] thì thường xảy ra vào ngày thứ 5-7 sau chấn thương; ở người lớn thường xảy ra ở tuần thứ 2 sau chấn thương. Các peptide như ANP, BNP, CNP, DNP có vai trò nhất định trong CSWS. Peptide ANP, BNP được tăng tiết như là phản ứng của não với tăng áp lực nội sọ, ngăn ngừa co thắt mạch não. Phân bố BNP, ANP không đồng nhất, việc bài tiết phụ thuộc vào vùng não bị tổn thương; thêm vào đó là can thiệp điều trị có ảnh hưởng quan trọng đến việc tiết ANP, BNP; ví dụ tổn thương vào phần não quản lý thể tích nước, hay co thắt mạch não trong những bệnh nhân chảy máu màng nhện. Tùy theo các vùng tổn thương khác nhau trong não nồng độ các peptide sẽ khác nhau. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của M Cerda'-Esteve [52] trên các bệnh nhân sau chảy máu não có CSWS, số lượng bệnh nhân có BNP tăng

chiếm tỷ lệ lớn nhất trong các peptide. Thomas M. Berger [44] cũng cho rằng việc đo BNP có tác dụng chẩn đoán phân biệt CSWS và SIADH. Chúng tôi tiến hành định lượng NT-proBNP, kết quả NT-proBNP tăng ở hầu hết CSWS; ở bệnh nhân SIADH NT-proBNP cũng tăng hơn so với chỉ số thông thường nhưng thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân CSWS. Chúng tôi không có điều kiện định lượng các peptide khác. Theo một số tác giả, nồng độ các peptide tăng không nhiều trong CSWS, nó chỉ có tác dụng hỗ trợ khi chẩn đoán khó khăn. Trong quá trình nghiên cứu vì giai đoạn đầu khó phân biệt ngay được CSWS, SIADH chúng tôi tiến hành đo nồng độ NT-proBNP - một cách ngẫu nhiên.

Theo Ana P.D.Cardoso [38], Indira Jayakumar [79] thấy có một tỷ lệ nhất định bệnh nhân tổn thương thần kinh trung ương mắc hỗn hợp CSWS/đái tháo nhạt, tuy nhiên ở nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân đái tháo nhạt trung ương mặc dù vẫn có bệnh nhân nặng, tử vong ở nhóm CSWS. Theo tác giả Yamaki và Ana P.D.Cardoso thì đầu tiên bệnh nhân có biểu hiện CSWS sau đó có thể phát triển đái tháo nhạt. Tác giả thấy nồng độ ADH lúc đầu bình thường hoặc giảm nhẹ (CSWS); sau đó ADH giảm rõ nét; bệnh nhân chuyển sang đái tháo nhạt thường xuyên. Tuy nhiên, các tác giả này nghiên cứu ở những bệnh nhân sau phẫu thuật thần kinh.

Việc định hướng chẩn đoán SIADH và CSWS trong giai đoạn đầu có thể dựa theo lượng nước tiểu của bệnh nhân giảm natri máu và theo dõi lượng muối được bù vào. Nếu đa niệu, cân bằng muối âm tính là CSWS. Theo John W Berkenbosch [83] thì việc đo natri niệu là rất hữu ích để chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân khác của hạ natri máu: natri niệu thấp trong đái tháo nhạt, ỉa chảy, mất nhiều mồ hôi, giảm thể tích tuần hoàn. Natri niệu tăng trong SIADH, CSWS, mất nước. Tuy nhiên ở nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy điều này là khá khó khăn, do bệnh nhân ngay khi vào viện đã hạ natri máu, mặt khác bệnh nhân có thể rất sớm đã được sử dụng mannitol, furosemide thậm chí từ tuyến trước. Việc theo

đổi số lượng nước tiểu chỉ có ý nghĩa ở những ngày sau đó (chẩn đoán hồi cứu), trừ một số trường hợp bệnh nhân số lượng nước tiểu thật sự cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi SIADH gặp ngay ở ngày thứ nhất và thứ 2 của bệnh chiếm tỷ lệ chủ yếu, có trường hợp hạ natri máu do SIADH gặp ở ngày 14 sau vào viện. Tùy theo bệnh chính có tỷ lệ SIADH khác nhau. Theo nghiên cứu của Marjorie Laroff trên bệnh nhân viêm não thì SIADH xảy ra 25%. Vì lý do nào đó như tổn thương thần kinh trung ương- vùng đồi thị, tuyến yên; thông khí nhân tạo, ADH được tiết quá mức bình thường dẫn đến tái hấp thu nước quá mức, giảm natri máu vì pha loãng. Do không đo được nồng độ ADH xem có tương ứng với áp lực thẩm thấu máu hay không nên chúng tôi chẩn đoán SIADH dựa vào dấu hiệu gián tiếp. Ở nghiên cứu này chúng tôi không tiến hành định lượng được ADH do trên bệnh nhân đột quỵ BN stress nặng, đau đầu, lo lắng...ADH biến đổi không đồng nhất chưa kể liên quan thời gian lấy máu xét nghiệm.

SIADH xảy ra ngay khi vào viện vì do tổn thương trực tiếp cấp tính hệ TKTU.... Còn SIADH xảy ra trong quá trình nằm viện có thể còn do thuốc, do thông khí nhân tạo.

Trong các bệnh nhân tổn thương hệ thần kinh trung ương (VN, VMNKN, phẫu thuật thần kinh, đột quỵ não..) người ta cho rằng tổn thương các nhân não thất bên, nhân trên thị có thể ảnh hưởng tới tiết ADH. Mặt khác, ADH do tuyến yên tiết ra có nhiều đường liên lạc với hệ thần kinh nên bất cứ rối loạn nào có tính chất lan tỏa ở hệ thần kinh trung ương đều có ảnh hưởng sự bài tiết hormon này.

#### **4.2.5. Mức độ hạ natri máu**

##### **Mức độ hạ natri ở bệnh nhân**

Trong số 180 chảy máu não có hạ natri máu thì có 14(8%) bệnh nhân hạ mức độ nặng (<125 mmol/l), 59BN (33%) hạ mức độ trung bình(125-129 mmol/l ) và 107 hạ mức độ nhẹ (130 - 134 mmol/l ) chủ yếu là hạ natri máu

nhẹ chiếm 59%. (**Biểu đồ 3.4**). Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Morinaga K (31,57%) và một số tác giả, tỷ lệ này có thể cũng khác biệt ở một số tác giả phân độ Na < 125mmo/l là hạ natri máu nặng. Kết quả này, cùng với tỷ lệ cao BN xuất hiện hạ natri máu ở bệnh nhân CMN cho thấy đây là vấn đề quan trọng cần được quan tâm điều trị trên bệnh nhân CMN, đặc biệt là bệnh nhân CMDN. Theo Nguyễn Thanh Sơn Tỷ lệ hạ Na<sup>+</sup> huyết tương < 135 mmol/L ở bệnh nhân đột quy não là 35,42%, Hà Quang Bình (2012) tỷ lệ lần lượt là: 16,7% - 23,8% - 59,5%.

#### **Mức độ hạ natri máu theo nguyên nhân**

Hạ natri máu nặng gặp ở nhóm bệnh nhân CSWS nhiều hơn nhóm SIADH và các nguyên nhân khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  ( 18,2% - 6,7% - 2,6%). Kết quả này có thể do CSWS có cơ chế hạ natri là do mất natri nhiều và mất nước qua thận mà yếu tố điều tiết là sự tăng các peptide lợi niệu thải natri. (Biểu đồ 3.5)

#### **4.2.6. Đặc điểm lâm sàng hạ natri máu ở các nhóm nguyên nhân: CSWS, SIADH và chưa rõ nguyên nhân**

CSWS là hội chứng đã được thừa nhận và hiện ngày càng được quan tâm, nghiên cứu nhiều. Nghiên cứu của chúng tôi gặp 44 hạ natri máu mà nguyên nhân có biểu hiện là CSWS.

Triệu chứng da khô (100%), rối loạn nuốt (45,4%) gặp nhiều hơn ở bệnh nhân hạ natri do CSWS (<0.05). Kết quả này phù hợp với cơ chế bệnh sinh của CSWS hạ natri máu kèm theo mất nước, tuy nhiên số bệnh nhân có biểu hiện rõ ràng là không nhiều; rối loạn nuốt có thể bị lẫn do CSWS gặp nhiều ở bệnh nhân nặng hơn so với SIADH và nguyên nhân khác. Các dấu hiệu cận lâm sàng như áp lực thẩm thấu máu > 295mosml/kg gặp nhiều, kali máu giảm chiếm 44,19%, chiếm tỷ lệ cao nhất trong các nhóm. Mức độ hạ natri máu nặng cũng gặp chủ yếu ở nhóm bệnh nhân này. Theo tác giả Philipp von Bismarck [112] có natri máu trung bình dao động từ 127±2mmol/l đến

136±2mmol/l. Kali bài tiết trung bình là 0,18mmol/kg/giờ. Trên phim CT sọ não là hình ảnh tổn thương gồm phù não, tăng áp lực nội sọ, theo 1 số tác giả việc tăng tiết các peptid như 1 liệu pháp cơ thể nhằm giảm áp lực nội sọ.

Nghiên cứu của chúng tôi và một số báo cáo nghiên cứu ở người lớn cho thấy CSWS là quá trình bị tổn thương xảy ra ở nhiều nhất ở những ngày đầu và vẫn có bệnh nhân gặp ở tuần thứ 2 sau khi mắc hoặc lâu hơn, điều này khác với các nghiên cứu trên trẻ em. Các kết quả khác nhau cho thấy CSWS khác nhau giữa trẻ em và người lớn, cũng như triệu chứng lâm sàng của CSWS ở bệnh nhân CMN là khá nghèo nàn và bị nhầm lẫn bởi triệu chứng của CMN. Theo Allen I Arieff và cộng sự (2017) số lượng nước tiểu ở bệnh nhân CSWS nhiều hơn bệnh nhân SIADH, ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi điều này cũng đúng, tuy nhiên chúng tôi cho rằng số lượng nước tiểu bị ảnh hưởng bởi lượng dịch vào, mannitol, furosemide [36].

Điểm Glasgow của bệnh nhân hạ natri do CSWS thấp nhất, có sự khác biệt điểm Glasgow ở 3 nhóm nguyên nhân ( $p<0.05$ ), tỷ lệ bệnh nhân có glasgow  $\leq 8$  ở bệnh nhân CSWS có tỷ lệ cao hơn hẳn 2 nhóm còn lại.

Có sự khác biệt về điểm NISSH vào viện ở 3 nhóm nguyên nhân hạ natri máu, điểm NISSH ở bệnh nhân CSWS cao nhất, điểm NISSH  $>21$  chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn 2 nhóm nguyên nhân còn lại. Kết quả này khẳng định nhận định của chúng tôi ở trên CSWS gặp nhiều ở những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nặng nề.

Chỉ số nước tiểu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0.01$ ) ở 3 nhóm nguyên nhân, trong đó hạ natri do CSWS là cao hơn hẳn. Như vậy đa niệu là triệu chứng gợi ý chẩn đoán hạ natri do CSWS, điều này là tương đồng với cơ sở lý thuyết và một số nghiên cứu, tuy nhiên ở nhóm bệnh nhân có số lượng nước tiểu bình thường không thể chỉ rõ hạ natri có phải do SIADH hay do nguyên nhân khác (chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân thiếu niệu  $< 1000\text{ml}/24\text{h}$  trong nghiên cứu).

Trong nhóm hạ natri máu do SIADH ở nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình thấp hơn nhóm bệnh nhân mà nguyên nhân là CSWS, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thời gian xuất hiện không khác biệt với CSWS, triệu chứng rối loạn cảm giác gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân hạ natri do so với hạ natri không phải SIADH. Triệu chứng thần kinh như đau đầu (58,33%), buồn nôn (23,33%), cũng gặp với tần suất khá cao.

Các triệu chứng như đái ít, thiếu niệu không rõ ràng vì số lớn bệnh nhân CMN được điều trị với mannitol và hoặc furosemid; không có dấu hiệu mất nước, chúng tôi cũng không theo dõi được tình trạng tăng cân do giữ nước ở bệnh nhân nghiên cứu. Nồng độ natri niệu, ALTT máu có xu hướng thấp hơn nhóm bệnh nhân hạ natri không do SIADH. So sánh với tác giả: Trần Thị Thu Hương natri máu nhóm SIADH là  $123,08 \pm 5,46\text{mmol/l}$ , Nguyễn Thế Toàn [4] là  $122 \pm 5,67\text{mmol/l}$ , natri máu trung bình của chúng tôi cao hơn, do các tác giả lấy mốc natri thấp hơn của chúng tôi ( $\text{Na} < 130\text{mmol/l}$ ). ALTT niệu, natri niệu của chúng tôi tương ứng với các tác giả khác. Không có sự khác biệt có ý nghĩa các chỉ số mạch, HA, tần số thở ở cả 3 nhóm nguyên nhân. Theo Mark J. Hannon và cộng sự (2014) triệu chứng liên quan hạ natri máu là rất đa dạng (phù não, hạ kali máu, co giật, thiếu oxy não, toan máu...) và phụ thuộc nhiều vào mức độ và tốc độ hạ natri máu, trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân hạ natri máu nặng không nhiều, không ghi nhận bệnh nhân có tốc độ hạ natri máu quá nhanh do vậy chưa nhận thấy các dấu hiệu liên quan một cách rõ ràng [98].

#### ***4.2.7. Đặc điểm cận lâm sàng của các nhóm nguyên nhân hạ natri máu***

Mặc dù Ure, Creatinin, A. Uric ở bệnh nhân CSWS có giá trị trung bình cao hơn 2 nhóm còn lại, Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các chỉ số xét nghiệm trên ở cả 3 nhóm nguyên nhân hạ natri ( $p > 0.05$ ), Karunanandham S và cộng sự (2018): a.uric ở bệnh nhân SIADH



thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân CSWS. Kết quả này của chúng tôi có thể bị ảnh hưởng do nghiên cứu của chúng tôi không loại trừ bệnh nhân gout; và để có thể xác định giá trị chẩn đoán nguyên nhân hạ natri của các xét nghiệm này cần tiến hành nghiên cứu riêng biệt, chuyên sâu với cỡ mẫu đủ lớn.

Hạ Kali máu gặp ở nhóm CSWS (48,8%), SIADH (48,3%), hạ natri máu chưa rõ nguyên nhân (46,1%). Tỷ lệ hạ Kali máu là khá cao, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tỷ lệ này ở 3 nhóm nguyên nhân. Nghiên cứu của Trương Thị Mai Hồng (2012) hạ K máu gặp nhiều ở bệnh nhân CSWS, một số tác giả cho rằng hạ natri máu do CSWS thường đi kèm với hạ K máu vì liên quan cơ chế điều hòa natri qua bơm  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  [99], [149].

#### ***4.2.8. Áp lực thẩm thấu máu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu***

##### **Áp lực thẩm thấu máu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu**

Khi bệnh nhân có hạ natri máu, một trong những việc cần làm là đo ALTT máu, yếu tố quyết định phân bố nước và điện giải, liên quan mật thiết tới tình trạng phù não, tăng áp lực nội sọ, điều này càng đặc biệt trên bệnh nhân CMN. Số bệnh nhân có ALTT máu  $< 280\text{mosmol/kg}$  chiếm tỷ lệ thấp (9,7%), ALTT máu  $= 280\text{-}295\text{mosmol/kg}$  chiếm 61,2%, ALTT máu  $> 295\text{mosmol/kg}$  chiếm tỷ lệ 29,1%, ALTT máu trung bình của nhóm nghiên cứu là  $291.97 \pm 11.83\text{ mosmol/kg}$ , ALTT thấp nhất là  $263\text{ mosmol/kg}$ , ALTT cao nhất là  $340\text{ mosmol/kg}$ , có 2 bệnh nhân có ALTT  $> 320\text{ mosmol/kg}$ .

Theo nghiên cứu của Phan Văn Tư (2000) trên đối tượng trẻ em [30]: ALTT máu thấp chiếm 76%, áp lực cao là 6,3% và kết quả của Dương Chí Chung (2006) nghiên cứu hạ natri máu ở bệnh nhân rắn cắn [5] ALTT máu tăng chiếm 19,4% ở nhóm hạ natri máu. Các tác giả nghiên cứu trong viêm màng não Kirsten Moller (2001) cho kết quả ALTT máu giảm và ALTT máu trung bình  $268 \pm 13$  và  $273 \pm 14\text{mosmol/kg H}_2\text{O}$  [91]. 29,1% số bệnh nhân có

ALTT > 295 mosmol/kg và giá trị trung bình cao hơn một số nghiên cứu phải chăng do tỷ lệ hạ natri máu do CSWS chiếm tỷ lệ nhiều hơn.

Nhóm bệnh nhân có natri máu <125mmol/l thường đo được ALTT máu trong khoảng 280-295 (71,4%), ít gặp bệnh nhân có ALTT máu <280 mmol/l và >295 mmol/l, bệnh nhân có mức độ hạ natri trung bình tỷ lệ bệnh nhân có ALTT máu trong khoảng 289-295 là cao nhất (57,8%) tiếp theo là >295 mmol/l và <280 mmol/l lần lượt là 26,6% và 15,6%. ở nhóm bệnh nhân hạ natri máu mức độ nhẹ thứ tự thường gặp của ATLL máu cũng tương tự : 280-295(61,4%), >295(33,3%), và <280(5,3%).

Theo Sahay M và cộng sự (2014) kết quả này có thể bị ảnh hưởng do bệnh nhân CMDN, CM trong não ngay khi vào viện được sử dụng lợi tiểu thẩm thấu, lợi tiểu quai... [124].

#### **ALTT máu theo các nhóm nguyên nhân hạ natri**

13BN có ALTT máu < 280 mosmol/kg, 12/13 BN số bệnh nhân này thuộc nhóm bệnh nhân hạ natri do SIADH; 83BN có ALTT máu = 280 - 295mosmol/kg, trong đó 25BN (67,6%) thuộc nhóm CSWS và 30BN(58,8%) thuộc nhóm SIADH, 28BN (58,7%) ở hạ natri do nguyên nhân khác. 39 BN có ALTT > 295mosmol/kg gặp ở bệnh nhân CSWS là 25BN (32,4%) nhiều hơn ở bệnh nhân SIADH (17,7%) với  $p < 0.05$ . ALTT máu trung bình ở bệnh nhân CSWS ( $296.27 \pm 12.96$  mosmol/kg) có xu hướng cao hơn ở bệnh nhân SIADH ( $287.07 \pm 11.49$  mosmol/kg), tuy nhiên lại không khác biệt ở các nguyên nhân hạ natri máu khác, ALTT máu trung bình của bệnh nhân chảy máu não có hạ natri do CSWS cao hơn do SIADH và nhóm chưa rõ nguyên nhân có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . (Bảng 3.22)...Kết quả này một lần nữa ủng hộ giả thiết hạ natri máu do CSWS có cơ chế do mất nhiều natri qua thận kèm mất nước do đó mặc dù natri máu hạ nhưng ALTT máu chưa hẳn đã hạ thậm trí còn tăng lên do cô đặc máu, hậu quả này nếu không điều chỉnh kịp

thời sẽ kéo theo nhiều rối loạn, biến chứng khác; trong khi hạ natri máu do SIADH là do mất natri qua thận và giảm bài tiết nước vì vậy natri hạ đi kèm với giảm ALTT máu [60], [98]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với các tác giả nghiên cứu trên người lớn và khác với Trương Thị Thu Hương (2012), Sorkhi H và cộng sự (2013) nghiên cứu trên trẻ viêm não, màng não [133], [15], như vậy có thể nói CSWS, SIADH ở trẻ em và người lớn là khác nhau. Solomom Bitew và cộng sự (2009) nghiên cứu trên bệnh nhân CSWS, SIADH ở nhóm bệnh nhân không tổn thương não nhận thấy SIADH có ALTT máu giảm, ALTT niệu tăng, phân suất tải natri tăng [131]. Karunanandham S và cộng sự (2018) cũng công bố không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ALTT máu và ALTT niệu ở 2 nhóm nguyên nhân [88]. Thay đổi ALTT máu liên quan hạ natri máu, cơ chế hạ natri máu đồng thời cũng ảnh hưởng trực tiếp kết quả điều trị trên lâm sàng, Chiranjib Nag và cộng sự (2012) nghiên cứu đánh giá ALTT máu trên bệnh nhân CMN ở thời điểm vào viện và ngày thứ 7 của bệnh nhận thấy ALTT máu có mối liên quan tình trạng nặng của bệnh khi vào viện và tăng tỷ lệ tử vong khi ALTT máu tăng, ALTT trung bình của bệnh nhân CMN khi vào viện là  $301.9 \pm 15.4$  mosmol/kg [55]. Theo Yanfei Shen và cộng sự (2017) ALTT máu có mối liên quan với tỷ lệ tử vong, ALTT máu tăng, tỷ lệ tử vong tăng [148].

#### ***4.2.9. Áp lực thẩm thấu niệu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu***

##### **Áp lực thẩm thấu niệu của bệnh nhân ở thời điểm hạ natri máu**

ALTT niệu  $> 300$  mosmol/kg chiếm tỷ lệ lớn (92,5%), chỉ có 3 BN có ALTT niệu  $< 200$  mosmol/kg, 6 BN có ALTT niệu = 200-300 mosmol/kg. Theo Rabinstein AA [44], ALTT niệu  $< 50$  mosmol/kg H<sub>2</sub>O là nước tiểu bị pha loãng vì thận tiết nước tự do quá mức. Nếu bệnh nhân có ALTT niệu  $> 200$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O phải nghĩ đến sự suy giảm của cơ chế bài tiết nước, theo Theo

Sahay M và cộng sự (2014) ALTT niệu  $> 150$  mosmol/kg đã gợi ý điều này. ALTT niệu trung bình là  $541.52 \pm 180.61$  mosmol/kg, ALTT niệu thấp nhất là  $186$  mosmol/kg, ALTT cao nhất là  $1063$  mosmol/kg. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Rabinsten AA và Trương Thị Mai Hồng.

#### **ALTT niệu theo mức độ hạ natri:**

ALTT niệu  $> 300$  mosmol/kg chiếm tỷ lệ lớn ở cả 3 mức độ hạ Na máu nặng, trung bình và nhẹ. ALTT máu ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu, điều này là do bệnh nhân hạ natri máu ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi đối tượng hạ natri do mất natri ngoài thận đã được loại trừ. Trương Thị Mai Hồng (2012) nghiên cứu hạ natri máu ở bệnh nhân trẻ em viêm não, viêm màng não ALTT niệu cũng tăng cao [15]. Trong báo cáo của Maurice Laville và cộng sự (2013) cũng chỉ ra hạ natri máu do SIADH cũng có ALTT niệu tăng [103].

#### **ALTT niệu theo nguyên nhân hạ natri**

Không có bệnh nhân có ALTT niệu  $< 100$  mosmol/kg, BN có ALTT niệu  $> 300$  mosmol/kg chiếm tỷ lệ cao ở cả 3 nhóm bệnh nhân CSWS và SIADH, nguyên nhân khác. Có 2 bệnh nhân CSWS có ALTT niệu =  $200-300$  mosmol/kg,  $28/30$  có ALTT niệu  $> 300$  mosmol/kg. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều tác giả khác, ALTT niệu tăng có thể là do natri máu qua thận tăng [73],[36], [131]. ALTT niệu trung bình của CSWS là  $556.43 \pm 175.04$  /kg, ở bệnh nhân SIADH là  $532.12 \pm 196.79$  mosmol/kg, ở nguyên nhân khác là  $541.85 \pm 167.58$  mosmol/kg, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ALTT niệu ở 3 nhóm nguyên nhân dù ALTT niệu ở bệnh nhân CSWS có giá trị trung bình cao hơn. Theo Spasovski G và cộng sự ALTT niệu  $< 100$  mosmol/kg cho phép hướng tới chẩn đoán hạ natri máu kèm tăng thể tích tuần hoàn (SIADH) [134].

#### **4.2.10. Natri niệu của bệnh nhân**

##### **Natri niệu của bệnh nhân khi hạ natri máu**

Có 8 BN có natri niệu thuộc khoảng 20-40 mmol/l (7%), natri niệu từ 41 – 100 mmol/l chiếm 43,8%, natri niệu = 101 - 200mmol/l chiếm tỷ lệ cao nhất (49,1%), natri niệu >200mmol/l chiếm tỷ lệ thấp 3,3%..

Theo tác giả Dương Chí Chung [5] thấy có 96,5% bệnh nhân có natri niệu > 40mmol/l. Nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm bệnh nhân giảm natri máu natri niệu tăng nhiều vì mất thêm natri qua đường tiêu hoá và nguyên nhân khác đã được loại trừ. Khi natri máu thấp thì natri niệu thường tăng do tăng đào thải natri qua thận. Serge Brimiouille và cộng sự (2008) so sánh 2 nhóm bệnh nhân sau phẫu thuật thần kinh: nhóm hạ natri máu có natri niệu (159mmol/l) cao hơn nhóm không hạ natri máu (141mmol/l) [127].

##### **Natri niệu ở các nhóm nguyên nhân**

Natri niệu cao (101-200mmol/l) gặp ở bệnh nhân CSWS (66,7%) nhiều hơn bệnh nhân SIADH (37,3%), tuy nhiên khi so sánh ở cả 3 nhóm nguyên nhân biến số này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0.07$ ). Natri niệu trung bình của CSWS là  $108.97 \pm 43.63$  mmol/l, ở SIADH là  $101.72 \pm 45.80$  mmol/l, hạ natri do các nguyên nhân khác là  $114.07 \pm 51.60$  mmol/l, (%), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh 3 nhóm. Sorkhi H và cộng sự (2013) nghiên cứu trên trẻ em nhiễm trùng thần kinh cấp nhận thấy natri niệu ở bệnh nhân CSWS cao hơn có ý nghĩa bệnh nhân SIADH ( $190.5 \pm 73.3$  mmol/l và  $58.7 \pm 43.8$ mmol/l) [133], Karunanandham S và cộng sự (2018) natri niệu bệnh nhân CSWS ( $192.6 \pm 26.2$  mmol/l) cao hơn có ý nghĩa bệnh nhân SIADH ( $64 \pm 15.4$ ). Sudha GK (2018) [136] cũng cho rằng natri niệu cao cho phép gợi ý chẩn đoán nguyên nhân hạ natri máu là do CSW. Kết quả này một lần nữa hạ natri máu ở bệnh nhân CMN do CSWS và SIADH là do mất natri qua thận. Natri niệu < 100mmol/l gặp ở bệnh nhân

SIADH nhiều hơn, nhưng rất khó khăn trong phân biệt nguyên nhân trên thực hành lâm sàng. Kalpana Sengapta [85] thông báo 1 trường hợp CSWS trong lao màng não, natri niệu từ 774 mmol/l đến 1530mmol/l. Theo tác giả Philip von Bismarck [112], thì natri niệu lại cao từ 131 - 250 mmol/l, thường > 250mmol/l trong nhóm CSWS. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân có natri niệu > 250 mmol/l.

#### **4.2.11. Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân hạ natri máu**

##### **Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân hạ natri máu**

Nồng độ NT – ProBNP trung bình của nhóm nghiên cứu là  $240,5 \pm 274,7$  pg/ml. Nồng độ NT – ProBNP của ở bệnh nhân nữ ( $317,8 \pm 327,4$ pg/ml) có xu hướng cao hơn ở bệnh nhân nam ( $205,1 \pm 241,8$ g/ml. Nồng độ NT – ProBNP người lớn tuổi cũng có xu hướng cao hơn người trẻ tuổi, ở bệnh nhân CMDN là  $350,2 \pm 371,6$  pg/ml cao hơn bệnh nhân CM trong não  $202,7 \pm 223,9$ pg/ml; giá trị NT – ProBNP tập trung ở khoảng 0 – 400pg/ml, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ NT – ProBNP và điểm NISSH ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Hoàng Đình Tuấn và cộng sự nghiên cứu năm 2017 ( $221,54 \pm 243,289$  pg/ml) nhưng thấp hơn theo một số tác giả khác. Theo Trần Thị Phước Yên, Hoàng Khánh (2010) thì giá trị NT – proBNP ở bệnh nhân chảy máu não là  $554,34 \pm 805,32$  pg/ml; theo Niu Ruina và Teng Junfang (2017):  $728.40 \pm 143.86$  pg/ml.

##### **Liên quan nồng độ NT-proBNP và điểm NISSH**

Giá trị NT – ProBNP tập trung ở khoảng 0 – 400pg/ml, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ NT – ProBNP và điểm NISSH ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Hoàng Đình Tuấn và cộng sự nghiên cứu (2017): nghiên cứu trên 80 bệnh nhân đột quỵ não bao gồm cả CMN và nhồi máu não cho rằng có mối tương nồng độ NT – ProBNP với điểm NISSH; theo chúng tôi kết quả này có thể là do đối tượng nghiên cứu khác nhau, ở nghiên

cứu của chúng tôi bệnh nhân được tiến hành trên bệnh nhân hạ natri máu và đã được loại trừ các yếu tố khác có thể gây tăng nồng độ NT – ProBNP như suy tim, suy thận, suy hô hấp...

#### **4.2.12. Nồng độ NT-proBNP ở các nhóm nguyên nhân hạ natri**

Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân CSWS ( $420,1 \pm 285,5$  pg/ml) cao hơn ở bệnh nhân SIADH ( $107,1 \pm 133,1$ pg/ml) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Spatenkova V và cộng sự năm 2008: nồng độ NT-proBNP cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân mắc CSWS ( $430,4 \pm 706,4$  pg / ml) so với không chỉ trong phạm vi tham chiếu ( $125$  pg / ml,  $P = 0,001$ ) mà còn với nhóm đối chứng ( $268,3 \pm 203,9$ ,  $P < 0,001$ ).

Nghiên cứu của EF Wijdicks và cs năm 1991 [145] , Gil E. Sviri và cs năm 2000 và 2007 [137], [138] cũng chỉ ra rằng NT-proBNP tăng trong bệnh cảnh chảy máu não. Trong nghiên cứu năm 2000 của Gil E. Sviri và cs, BNP nồng độ trong huyết tương được đánh giá ở 4 thời điểm khác nhau (ngày 1-3, ngày 4-6, ngày 7-9 và ngày 10-12) trên 19 bệnh nhân có chảy máu dưới màng nhện tự phát. Nồng độ BNP tìm thấy có tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân chảy máu dưới màng nhện so với nhóm chứng ( $p=0,024$ ), Nồng độ NT – ProBNP tăng có mối liên quan với tăng tỷ lệ hạ natri máu, biến chứng co thắt mạch não và nhồi máu não sau chảy máu [90]. Yoshino Goya và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 271 bệnh nhân CMN nhận thấy tăng BNP có ý nghĩa tiên lượng tử vong trong vòng 1 tháng, giá trị BNP của nhóm tử vong là  $102.5$  pg/ml( $48.7-205.0$ ), trong khi nhóm sống là  $32.4$ pg/ml( $17.3-85.0$ ) [151], [140]. Nguyễn Viết Quang nghiên cứu năm 2013 cũng cho thấy NT-proBNP ( $485,36 \pm 396.87$  pg/ml) tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân chảy máu não [20]. Ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ chảy máu dưới nhện cao, không có

tăng huyết áp nhiều hơn các tác giả khác, bệnh nhân có suy tim, suy thận, xơ gan đã được loại trừ.

Như vậy sự theo dõi và đánh giá đúng các biến đổi của nồng độ NT-proBNP huyết tương có thể giúp đánh giá, tiên lượng và đề ra hướng xử trí thích hợp cho các bệnh nhân bị bệnh lý về não nói chung và chảy máu não nói riêng đặc biệt ở những bệnh nhân hạ natri máu [94].

Thomas M. Berger [44] cũng cho rằng việc đo BNP có tác dụng chẩn đoán phân biệt CSWS và SIADH. Năm 1998 Nhóm tác giả Mamoru Tomida MD, Masaa K, Muraki MD, Kenji Yamasak MD, Kenichi Uemura MD khoa phẫu thuật thần kinh bệnh viện Shinshiro Japan và trường đại học Y Hamamatsu: Nghiên cứu nồng độ tập trung BNP (Brain Natriuretic peptide) ở bệnh nhân chảy máu dưới nhện. Nghiên cứu cho thấy: ANP (atrial Natriuretic peptide) tăng trước nhưng không gây ra hiện tượng hạ natri máu, BNP tăng sau, có sự liên quan tăng nồng độ BNP trong huyết tương và tăng thải natri niệu và tăng áp lực nội sọ [96]. Hanako Nakajima và cộng sự (2016) phân tích trường hợp lâm sàng cũng nhận thấy nồng độ BNP ở bệnh nhân CSWS cao hơn bệnh nhân SIADH [72].

George Tobin và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 76 bệnh nhân hạ natri máu trong đó có 31 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán CSWS, SIADH trên bệnh nhân phẫu thuật thần kinh: NT-proBNP > 125 pg/ml có thể chẩn đoán CSWS với độ nhạy 87,50% và độ đặc hiệu 93,33% (P <0,001). Giá trị tiên đoán dương là 93,33% và giá trị tiên đoán âm là 87,50% [70].

Gần đây, hai dấu ấn sinh học mới, đó là copeptin và bài tiết axit uric qua thận đã được quan tâm đáng kể. Copeptin là đoạn C-terminal của peptide tiền chất AVP.

Fenske và cộng sự, trong một nghiên cứu quan sát tiến cứu với 106 bệnh nhân bị hạ natri máu khác nhau cho thấy nồng độ copeptin cao hơn đáng



kể ở tất cả các bệnh nhân bị hạ natri máu so với nhóm chứng khỏe mạnh, bất kể tình trạng thể tích của họ. Do đó, nếu chỉ riêng một mình copeptin không được sử dụng nhiều trong việc phân biệt SIADH và CSW. Tuy nhiên, khi họ sử dụng tỷ lệ copeptin so với natri niệu, họ có thể phân biệt giữa SIADH và CSW với độ nhạy 85% và độ đặc hiệu 87% [65], [66].

Nigro và cộng sự, trong một nghiên cứu quan sát trong tương lai trên 298 bệnh nhân bị hạ natri máu cho thấy nồng độ copeptin > 84 pmol / L có thể xác định bệnh nhân bị hạ natri máu giảm thể tích tuần hoàn với độ đặc hiệu 90% và độ nhạy 23% [110]. Họ kết luận rằng một mình copeptin hạn chế sử dụng trong việc phân biệt các nguyên nhân khác nhau của hạ natri máu.

Mees và cộng sự, lần đầu tiên báo cáo rằng SIADH có liên quan đến hạ acid uric và tăng bài tiết axit uric qua nước tiểu [63]. Cơ chế vẫn chưa được biết rõ. Tuy nhiên, dấu ấn sinh học này đã không nhận được sự quan tâm đúng mức cho đến gần đây khi Fenske và cộng sự, trong một nghiên cứu đoàn hệ quan sát tiến triển trên 86 bệnh nhân bị hạ natri máu, đã phát hiện ra rằng sự bài tiết axit uric qua thận cao hơn ở những bệnh nhân mắc SIADH khi so sánh với những người hạ thể tích tuần hoàn và hạ natri máu do lợi tiểu. Giá trị cut off > 12% có thể phân biệt tất cả 31 bệnh nhân mắc SIADH với 55 bệnh nhân bị hạ natri máu không do SIADH (bao gồm cả bệnh nhân mắc CSW, hạ canxi máu và hạ natri máu do lợi tiểu). Sự bài tiết axit uric bởi thận có độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 100% để xác định SIADH ở bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu, và độ nhạy 63% và độ đặc hiệu 87% để xác định bệnh nhân không dùng thuốc lợi tiểu. Họ cũng xem xét sự bài tiết urê qua thận và thấy rằng bệnh nhân mắc SIADH có tỷ lệ bài tiết urê cao hơn so với bệnh nhân bị hạ thể tích tuần hoàn hoặc những người dùng thuốc lợi tiểu. Khi sử dụng giá trị cut off > 55%, dấu ấn sinh học này có độ nhạy 46% và độ đặc hiệu 68% để xác định SIADH ở bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu, và độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 94% để xác

định bệnh nhân không mắc bệnh thuốc lợi tiểu [66]. Nigro et và cộng sự, nhận thấy rằng giá trị cut of > 12% đối với bài tiết axit uric qua thận có thể xác định SIADH với độ nhạy 66% và độ đặc hiệu 77%. Họ cũng nhận thấy rằng sự bài tiết urê qua thận > 55% có độ nhạy 21% và độ đặc hiệu 96% trong việc xác định SIADH. Việc sử dụng thuốc lợi tiểu không ảnh hưởng đến độ nhạy hoặc độ đặc hiệu của các dấu ấn sinh học này.

### **4.3. Một số yếu tố liên quan hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não**

#### **4.3.1. Liên quan tình trạng hạ natri với tuổi và giới**

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi và tình trạng hạ natri máu ( $p > 0,05$ ). Nhóm có độ tuổi từ 41 – 80 có tỷ lệ hạ natri máu nhiều hơn các nhóm khác. Kết quả này có lẽ do nhóm nghiên cứu tuổi thường gặp là nhóm này.

Tuổi trung bình của bệnh nhân CSWS  $62,57 \pm 15,08$  tuổi, SIADH là  $53,87 \pm 16,85$  tuổi, nhóm nguyên nhân khác là  $58,86 \pm 14,07$ . Bệnh nhân hạ natri mà nguyên nhân là CSWS có tuổi cao hơn ( $p < 0,05$ ). Trong nghiên cứu của Trương Thị Mai Hồng trên trẻ em viêm não, viêm màng não tuổi bệnh nhân CSWS cũng cao hơn SIADH. Một số nghiên cứu nhận thấy bệnh nhân tuổi càng tăng tỷ lệ hạ natri máu do CSWS càng tăng hơn SIADH.

Bệnh nhân nam có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 1,8 lần bệnh nhân nữ và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

Tỷ lệ nam lớn hơn nữ ở cả 3 nhóm nguyên nhân hạ natri: CSWS, SIADH, chưa rõ nguyên nhân. Kết quả này có thể do đặc trưng của bệnh lý CMN nam gặp nhiều hơn nữ.

#### **4.3.2. Liên quan tình trạng hạ natri với tiền sử bệnh**

Bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,6 lần bệnh nhân không mắc tiểu đường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tăng đường máu dẫn tới tăng ALTT máu do đó kéo nước vào

lòng mạch qua đó gây hạ natri máu, theo lí thuyết tăng 3,6 mmol/l glucose máu có thể làm giảm 1 mmol/l natri máu. Kết quả nghiên cứu của Huang WY và cộng sự (2012) trên 925 BN nhồi máu não cho thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân hạ natri máu cao hơn có ý nghĩa gấp 4,08 lần ( $p < 0,001$ ) [77].

Bệnh nhân mắc bệnh THA có điều trị thường xuyên có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 4,6 lần bệnh nhân không mắc và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Điều này có thể do tăng huyết áp ảnh hưởng lên điều hòa natri qua thể tích, các receptor áp lực, vai trò của các peptide thải natri ..., hoặc cũng có thể liên quan đến các thuốc và chế độ ăn của bệnh nhân tăng huyết áp mà ở nghiên cứu này chúng tôi chưa khảo sát được.

Bệnh nhân hút thuốc lá có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 1,8 lần bệnh nhân không hút và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Chúng tôi chưa hiểu rõ nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của yếu tố này. Theo Kuramatsu JB và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 464BN cho kết quả tiền sử tăng huyết áp, hút thuốc lá, sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide gặp ở bệnh nhân hạ natri máu nhiều hơn bệnh nhân có natri máu bình thường [92].

### ***4.3.3. Liên quan tình trạng hạ natri với tổn thương não***

#### **Liên quan hạ natri máu vị trí tổn thương**

Bệnh nhân có tổn thương não ở thùy trán có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,5 lần bệnh nhân không có tổn thương não ở thùy trán và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ), tỷ lệ hạ natri ở vị trí này là 66,7%.

Tỷ lệ hạ natri máu ở nhóm tổn thương não ở nhân xám trung ương là 31,9%. Bệnh nhân không có tổn thương não ở nhân xám trung ương có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,2 lần bệnh nhân có tổn thương não ở nhân xám trung ương và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

Bệnh nhân có tổn thương não là tràn máu não thất có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,5 lần bệnh nhân không tràn máu não thất và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), tỷ lệ hạ natri ở vị trí này là 64,2%. Nghiên cứu của Natarajan K và cộng sự (2016) cho thấy hạ natri gặp nhiều ở bệnh nhân tổn thương não bên phải [109].

### **Liên quan hạ natri với kích thước tổn thương**

Nhóm bệnh nhân có kích thước tổn thương dưới  $30\text{cm}^3$  có tỷ lệ hạ natri máu thấp (35,9%), trong khi nhóm có kích thước lớn trên  $60\text{cm}^3$  có tỷ lệ hạ natri máu cao hơn hẳn (57,7%). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) giữa tình trạng hạ natri máu và kích thước tổn thương não, thể tích tổn thương càng lớn tỷ lệ hạ natri càng cao. Kuramatsu JB và cộng sự (2014) bệnh nhân hạ natri máu có kích thước tổn thương lớn hơn ở bệnh nhân hạ natri máu ( $23,4\text{cm}^3$  so với  $17,7\text{cm}^3$ ) [92].

#### **4.3.4. Liên quan tình trạng hạ natri với tri giác và biện pháp điều trị**

##### **Liên quan tình trạng hạ natri với biện pháp can thiệp mạch**

Biện pháp can thiệp mạch có mối liên quan đến tình hình hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não. Trong 52 bệnh nhân can thiệp mở sọ, dẫn lưu ngoài thì có trên một nửa (67,3%) là có hạ natri. Trong số các bệnh nhân nút coi có 43% hạ natri máu. Trong khi đó những bệnh nhân không can thiệp mạch thì có 43,2% hạ natri máu. Bệnh nhân can thiệp mở sọ, dẫn lưu có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,7 lần bệnh nhân không can thiệp và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tổng hợp một số nghiên cứu trên bệnh nhân chấn thương sọ não chúng tôi cũng nhận thấy phẫu thuật mở sọ giải áp – dẫn lưu có tỷ lệ hạ natri cao hơn.

##### **Liên quan tình trạng hạ natri với tri giác và biện pháp điều trị nội khoa**

Bệnh nhân có Glasgow  $\leq 8$  có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,4 lần bệnh nhân có Glasgow  $> 8$  và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

Nghiên cứu của Hà Quang Bình (2012): Glasgow của nhóm hạ natri là  $12,71 \pm 3,41$  thấp hơn so với không hạ là  $13,07 \pm 3,46$ , tỷ lệ hạ natri ở nhóm Glasgow  $\leq 8$  là 90,5% cao hơn hẳn nhóm có glasgow  $>8$  (9,5%).

Trong những bệnh nhân chảy máu não có dùng manitol 20% thì tỷ lệ bệnh nhân có hạ natri máu (51.8%) cao hơn bệnh nhân có natri máu bình thường 2,3 lần. sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Với những bệnh nhân dùng furosemid sự khác biệt về tình trạng hạ natri máu hay không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với cơ sở lí thuyết, lợi tiểu thẩm thấu gây rối loạn phân bố nước qua đó gây hạ natri máu, như vậy trên bệnh nhân có sử dụng manitol 20% hạ natri máu cần được quan tâm theo dõi nhiều hơn. Nghiên cứu của Carole I và cộng sự (2009) mannitol 20% làm giảm  $\text{Na}^+$  và Cl máu còn tương ứng 97,7% và 98,5% [50].

Bệnh nhân thở máy có nguy cơ hạ natri máu cao gấp 2,6 lần bệnh nhân không thở máy và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Theo Trương Thị Mai Hồng, tỷ lệ phải đặt NKQ – Thở máy cao hơn hẳn ở những bệnh nhân hạ natri máu 105/339 (31%) so với bệnh nhân natri máu bình thường 40/470(8,5%), kết quả này cũng giống kết quả của Trần Thị Thu Hương, Nguyễn Thị Hồng Nhân khi nghiên cứu hạ natri máu ở trẻ em. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với Nguyễn Văn Tuyên (2012)[31].

#### **4.4. Kết quả điều trị**

##### **4.4.1. Phương pháp điều trị hạ natri máu**

Mặc dù hạ natri máu ở CMN là rất thường gặp, có thể gây nhiều tai biến, biến chứng và được thừa nhận do 2 hội chứng CSWS, SIADH với nguyên lí điều trị khác nhau; tuy nhiên hiện tại cả ở trên thế giới cũng như tại Việt Nam chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán xác định 2 hội chứng này – việc chẩn đoán thường được xác định muộn sau khi bệnh nhân đã hạ natri một khoảng thời gian dựa trên một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng chưa đặc hiệu,

trong khi việc điều trị là bắt buộc và có sự đồng thuận cao là càng sớm càng tốt. Trên thực hành lâm sàng, người thầy thuốc buộc phải quyết định điều trị hạ natri máu bằng dung dịch natri ưu trương hoặc qua đường ăn uống ngay tại thời điểm hạ natri khi chưa chẩn đoán nguyên nhân, việc sử dụng dd NaCl 3% được khuyến cáo áp dụng sớm cả khi hạ natri máu nhẹ, và không áp dụng hạn chế dịch < 1000ml cả khi hạ natri là do SIADH. Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng quy trình truyền tĩnh mạch duy trì NaCl 3% đã được kiểm chứng về tính an toàn và hiệu quả của Carolyn W và cộng sự khi bắt đầu điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 83/180 BN hạ natri máu (46,11%) được lựa chọn điều trị hạ natri máu bằng dung dịch NaCl 3%, 20 BN (11,11%) điều trị bằng cách bổ sung muối ăn qua đường ăn uống (hướng dẫn bệnh nhân bổ sung 10g/ ngày), 74 BN điều trị qua chính dịch hoặc không can thiệp điều trị do hạ natri máu nhẹ, bệnh lý nền của bệnh nhân như tăng huyết áp khó kiểm soát, mức độ hạ natri nhẹ, không có biểu hiện, không có nguy cơ.

#### ***4.4.2. Thay đổi natri máu, ALTT máu trước và sau điều trị bằng NaCl 3%***

##### ***Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị natri máu***

Có 69/83BN (83.13%) đạt mục tiêu điều trị natri máu ( $135\text{mmol/l} \leq \text{Na} < 150\text{mmol/l}$ ), 12BN natri máu còn thấp do bệnh nhân ra viện hoặc có cải thiện về lâm sàng và natri máu  $> 130\text{mmol/l}$  nên chúng tôi dừng truyền NaCl 3%, 2 BN tăng natri máu. Ở nhóm bệnh nhân bổ sung bằng muối ăn có 12/20BN (60 %) đạt mục tiêu điều trị natri máu ( $135\text{mmol/l} \leq \text{Na} < 150\text{mmol/l}$ ), 8BN natri máu còn thấp 130 – 134 mmol/l chiếm 40 %, không có bệnh nhân bị tăng natri máu. Theo Carolyn Woo và cộng sự (2009) nghiên cứu trên 176 bệnh nhân hạ natri máu được điều trị bằng dung dịch NaCl 3% ( $\text{Na} \leq 133\text{mmol/l}$  hoặc giảm nhanh  $6\text{mmol}/24\text{h}$ ), trong đó 49 BN sử dụng NaCl 3% liều duy trì có 83.8 % bệnh nhân đạt đích điều trị về natri máu [51].

##### ***Thay đổi natri máu trước và sau điều trị bằng dd NaCl 3%***

Natri máu trung bình khi bắt đầu sử dụng dung dịch NaCl 3% là  $128.97 \pm 3.30$  mmol/l, khi ngừng truyền NaCl 3% là  $137.37 \pm 5.47$  mmol/l; tốc độ hiệu chỉnh natri máu là  $2.95 \pm 3.45$  mmol/ngày. Tốc độ hiệu chỉnh natri máu của chúng tôi thấp hơn theo tác giả Carolyn Woo ( $0.44 \pm 0.36$  mmol/h) [51]. Kết quả này có thể do trong nghiên cứu của Carolyn Woo tốc độ truyền NaCl 3% được điều chỉnh thường xuyên hơn sau mỗi 6h, trong khi ở nghiên cứu của chúng tôi là sau mỗi 24 – 48 giờ.

#### ***Thay đổi ALTT máu trước và sau điều trị bằng dd NaCl 3%***

ALTT máu sau điều trị tăng hơn trước điều trị, trong đó thay đổi nhiều nhất ở nhóm SIADH tất cả bệnh nhân đều có ALTT máu tăng, trong khi 2 nhóm còn lại có bệnh nhân giảm ALTT máu sau điều trị. Kết quả này là phù hợp theo cơ chế bệnh sinh của các nhóm nguyên nhân hạ natri.

#### ***Tăng natri máu, ALTT máu trong quá trình điều trị bằng NaCl 3%***

Có 2/83 bệnh nhân (2,4%) có tăng natri máu ( $\text{Na} > 150$  mmol), 2 BN tăng ALTT máu do khi hạ natri là 334 mosmol/kg, sau điều trị là 342 mosmol/kg, nguyên nhân là vì khi tiến hành điều trị chúng tôi chưa có kết quả ALTT máu, đồng thời bệnh nhân có đái tháo đường, trong quá trình điều trị bằng NaCl 3%. Ở những bệnh nhân này chúng tôi không ghi nhận biểu hiện của biến chứng trên lâm sàng, natri máu cũng nhanh chóng trở về bình thường khi dừng sử dụng NaCl 3%, 1BN tăng ALTT máu do tăng natri máu ( $\text{Na} = 163$  mmol/l), bệnh nhân này cũng được ngừng truyền, điều chỉnh về bình thường sau đó bệnh nhân ra viện với tình trạng tốt (G:15đ), tỷ lệ biến chứng tăng natri máu của chúng tôi tương tự Carolyn Woo và thấp hơn rất nhiều theo Froelich M và cộng sự [68] do khi truyền NaCl 3% không có một quy trình tham chiếu và điều chỉnh phù hợp.

#### ***4.4.3. Thời gian điều trị hạ natri máu bằng dung dịch NaCl 3%***

Ở nghiên cứu này chúng tôi áp dụng điều trị hạ natri máu bằng dung

dịch NaCl 3% với liều duy trì hàng ngày ở các mức 225ml, 450ml, 650ml tùy từng bệnh nhân cụ thể và có thể chỉnh số lượng dung dịch NaCl 3% khi bệnh nhân có biến đổi natri máu; chúng tôi chủ động tiến hành điều trị sớm trên những bệnh nhân: natri máu  $\leq 125$  mmol/l,  $125$  mmol/l < Na máu  $\leq 130$  mmol/l, và ngay cả bệnh nhân hạ natri máu nhẹ có kèm theo các triệu chứng như xấu đi về tri giác, đau đầu nhiều, tăng, hoặc lâu cải thiện, bệnh nhân xuất hiện nôn, buồn nôn, co giật..., bệnh nhân hạ natri máu nhẹ có huyết áp ổn định, đường máu kiểm soát được chúng tôi khuyến cáo bệnh nhân ăn mặn (thêm khoảng 10g muối ăn/24h). Với 83 BN được lựa chọn điều trị hạ natri bằng dung dịch NaCl 3%, chúng tôi nhận thấy: Thời gian điều trị hạ natri máu bằng dung dịch NaCl 3% ở bệnh nhân CSWS ( $7,13 \pm 5,66$  ngày) dài hơn ở bệnh nhân SIADH ( $4,58 \pm 3,11$  ngày) và hạ natri chưa rõ nguyên nhân ( $3,94 \pm 3,83$  ngày) ( $p < 0.05$ ). Kết quả này phù hợp với lý thuyết hạ natri máu là do mất natri và nước qua thận nên mặc dù được bù natri bằng dung dịch natri ưu trương liều duy trì nhưng natri máu chưa sớm cải thiện vì natri vẫn đang mất qua nước tiểu và sự hiện diện với nồng độ cao của các peptide lợi niệu thải natri. Thời gian kiểm soát natri máu ở những bệnh nhân nặng dài hơn bệnh nhân hạ natri máu nhẹ. Theo Ciaran JN [56] và cộng sự thời gian natri máu về bình thường là 24 - 48 giờ sau giới hạn dịch đưa vào và bù muối, theo Nguyễn Thế Toàn [26] là  $10,2 \pm 4,4$  ngày, theo Nguyễn Trung Hiếu, Trịnh Văn Đồng (2009) nghiên cứu điều trị hạ natri trên bệnh nhân chấn thương sọ não nặng thời gian điều chỉnh natri máu đạt đích trên 135mmol/l ở các mức hạ natri máu nặng, trung bình lần lượt là  $3,96 \pm 1,21$  ngày và  $3,84 \pm 1,33$  ngày [12].

Hạ natri máu dù là bất kỳ nguyên nhân gì được chúng tôi quan tâm, theo dõi và điều trị, đặc biệt trên bệnh nhân nặng, bệnh nhân có biến động lâm sàng. Hạ natri máu ở bệnh nhân nặng, bệnh nhân có biến động lâm



sàng được cân nhắc sớm sử dụng NaCl 3% để điều chỉnh natri máu với liều truyền duy trì 20 – 40 – 60 ml/24h ngay cả khi chưa xác định rõ nguyên nhân hạ natri máu. Trong SIADH hạn chế dịch không được áp dụng do bệnh nhân được sử dụng mannitol, furosemide trước đó nên cần điều chỉnh dịch theo nước tiểu. Chúng tôi ghi nhận 1 bệnh nhân tử vong trong nhóm hạ natri máu do SIADH. Theo Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD và cộng sự cũng như nhiều tác giả khác bệnh nhân hạ natri máu / Chảy máu não, chảy máu dưới nhện – Hạn chế dịch có thể không thích hợp. Bệnh nhân bị SAH có nguy cơ co thắt mạch máu não và nhồi máu cơ tim, tỷ lệ mắc bệnh này tăng lên do giảm huyết áp. Bởi vì các triệu chứng thần kinh liên quan đến chảy máu não, thường khó xác định vai trò, nếu có, của hạ natri máu trong bệnh sinh của các triệu chứng [146]. Theo Woo CH, Rao VA, Sheridan W, Flint AC bệnh nhân hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não, chảy máu dưới nhện nên được điều trị bằng nước muối ưu trương (3%) để bảo tồn cả dịch não tủy và ngăn ngừa các biến chứng phù não do hạ natri máu gây ra. [51].

Ở bệnh nhân CSWS điều chỉnh natri máu bằng bù dịch NaCl 0,9% là nguyên tắc ưu tiên lựa chọn đầu tiên. Với những bệnh nhân hạ natri máu nặng, có biến đổi lâm sàng, có nguy cơ xuất hiện các biến chứng khác chúng tôi cũng sử dụng NaCl 3% liều duy trì, vì trên thực tế chẩn đoán xác định nguyên nhân hạ natri máu thường đến sau thời điểm hạ natri máu, mặt khác triệu chứng thần kinh của hạ natri máu ở các nhóm nguyên nhân đều bị lẫn với tổn thương thần kinh do bệnh nguyên CMDN và CM trong não. Theo John W Berkenbosch [83] lượng natri bổ sung vào trung bình là 3,8 - 5,5- 18,2 mEq/l/kg/ ngày đối với CSWS. Lượng dịch đưa vào tùy theo lượng nước tiểu bài tiết ra. Nghiên cứu của Kalpana Sengapta lượng muối đưa vào là

30mEq/kg/ngày. Theo Philipp von Bismarck nghiên cứu 9 bệnh nhân CSWS thì lượng muối đưa vào từ 7-70mmol/l/ngày, lượng nước đưa vào 80-270ml/ngày.

#### **4.4.4. Thay đổi lâm sàng trước và sau điều trị hạ natri máu bằng NaCl 3%**

21/46 BN (45.65%) hết đau đầu sau điều trị, không có bệnh nhân xuất hiện đau đầu mới, mức độ đau đầu của bệnh nhân giảm rõ sau điều trị ( $4,06 \pm 2,33$  và  $1,05 \pm 1,15$ ) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ .

12/15BN (80%) bệnh nhân hết buồn nôn; 10/10 BN (100%) hết nôn; 15/26 (57.69%) BN hết cứng gáy, có 1 bệnh nhân xuất hiện gáy cứng trong quá trình điều trị, 13/19 (68.42%) bệnh nhân hết biểu hiện hội chứng màng não, 1 bệnh nhân xuất hiện mới trong quá trình điều trị. Biểu đồ 3.9

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các chỉ số mạch, nhiệt độ, HA ở 2 thời điểm trước và sau điều trị hạ natri bằng dung dịch NaCl 3%. (Bảng 3.34)

42/79 BN có cải thiện tốt lên về tri giác sau điều trị chiếm 53.16%, 31/79 (39.24%) không có biến đổi về tri giác sau điều trị. 6BN (7.59%) xấu đi về tri giác sau điều trị. Giá trị trung bình điểm glasgow ở thời điểm bắt đầu điều trị là  $12,84 \pm 2,89$  điểm, kết thúc điều trị là  $13,01 \pm 2,86$  điểm. Trong đó nhóm bệnh nhân CSWS có tỷ lệ tốt lên về tri giác là rõ ràng nhất. (Biểu đồ 3.10)

Như vậy, việc theo dõi, điều trị sớm hạ natri máu, sớm sử dụng NaCl 3% trong điều trị hạ natri máu nhất là ở những bệnh nhân nặng, bệnh nhân có biến động về lâm sàng đóng góp rất tích cực cho kết quả tốt hơn cho cả quá trình điều trị CMN nói chung. Chỉ có 4 bệnh nhân được chụp CT sọ lại ghi nhận có chảy máu tăng thêm, điều đó khẳng định hạ natri có thể là nguyên nhân bệnh nhân đau đầu tăng, tri giác xấu đi, tình trạng liệt chậm cải thiện...và Điều trị tình trạng hạ natri máu giúp cải thiện tích cực các triệu chứng lâm sàng của bệnh. Dung dịch NaCl 3% ngoài tác dụng điều trị hạ natri máu còn có tác dụng chống phù não hiệu quả nhất là hạ natri xảy ra

ở giai đoạn cấp tính của CMN (<7 ngày). Theo Nguyễn Anh Tuấn (2014) [29], Lê Hồng Trung (2017)[27], Kamel H và cộng sự (2012) [86] NaCl 3% có hiệu quả trong điều trị tăng áp lực nội sọ, thời gian kiểm soát ALNS của dung dịch này dài hơn mannitol. Đây cũng có thể là nguyên nhân tác động đến thay đổi lâm sàng nhất là biểu hiện đau đầu khi sử dụng NaCl 3% điều trị hạ natri máu.

#### ***4.4.5. Cải thiện tình trạng tri giác, điểm NISSH, sức cơ nhóm bệnh nhân hạ natri máu khi ra viện.***

Điểm Glasgow  $\leq 8$  khi vào viện là 16,5%; khi ra còn 9,3%. Glasgow 9-12 khi vào là 21,4%; khi ra còn 14,9%. Glasgow  $\geq 13$  khi vào là 62,1%; lúc ra viện tăng lên 75,8%. Sự thay cải thiện về tri giác giữa vào viện ( $12.94 \pm 2.833$ ) và ra viện ( $13.91 \pm 2.627$ ) là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

Sự thay đổi về điểm NISSH giữa vào viện ( $14.02 \pm 12.147$ ) và ra viện ( $9.77 \pm 11.281$ ) là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Bệnh nhân có điểm NISSH tốt và nhẹ tăng ở ra viện, bệnh nhân có NISSH nặng vừa, nặng giảm ở thời điểm ra viện.

Sự cải thiện sức cơ vào viện ( $1.58 \pm 1.609$ ) và ra viện ( $2.17 \pm 1.476$ ) là có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,01$ . Bệnh nhân có sức cơ 0/5 giảm rõ rệt (10,1% - 35,5%), bệnh nhân có sức cơ 4-5/5 tăng ở thời điểm ra viện.

#### ***4.4.6. Kết quả điều trị chung của nhóm nghiên cứu***

Tỷ lệ tử vong của nhóm hạ natri máu là 7,3%, bệnh nhân còn sống có di chứng ở các mức độ là 69,5%, sống không để lại di chứng 28,3% trong khi nhóm có natri máu bình thường lần lượt là: 2,4% - 62% - 35,6%; có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  các tỷ lệ này, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân hạ natri máu cao hơn bệnh nhân có natri máu bình thường trong khi tỷ lệ sống không di chứng lại thấp hơn. Kết này một lần nữa khẳng định đột quy não là nguyên nhân hàng đầu để lại di chứng tàn tật cho người bệnh.

Đặc biệt là những bệnh nhân CMN lại kèm theo có hạ natri máu. Tỷ lệ tử vong và di chứng của chúng tôi thấp hơn một số thống kê, điều này có thể do những tiến bộ mới về y học trong cả can thiệp ngoại khoa và nội khoa cũng như trong nghiên cứu này chúng tôi chủ động điều trị, dự phòng các biến chứng, đặc biệt hạ natri máu từ rất sớm – một số bệnh nhân nặng, tiên lượng tử vong ra viện sớm trong khoảng 24h đã bị loại khỏi nghiên cứu, theo Nguyễn Văn Thông và cộng sự nghiên cứu trên 313 BN chảy máu đồi thị từ 2003 – 2011 tại Trung tâm đột quỵ não bệnh viện 108: tỷ lệ tử vong là 13.4%, tỷ lệ hồi phục không để lại di chứng là 30.1 % [23]. Đánh giá kết quả điều trị trên 1195 bệnh nhân CMN do tăng huyết áp tại Trung tâm đột quỵ não bệnh viện 108 giai đoạn 2003 – 2011: tỷ lệ tử vong là 11.3%, tỷ lệ sống để lại di chứng là 68.2% [24].

Đánh giá mức độ tàn tật của bệnh nhân theo thang điểm rankin tại thời điểm ra viện cho thấy bệnh nhân CMN có hạ natri máu thì tỷ lệ mức độ tàn tật nhẹ (39,4%) thấp hơn so với bệnh nhân không có hạ natri máu (60,1%). Tuy nhiên tỷ tàn tật mức độ trung bình và nặng lại cao hơn (42,8% - 17,8% so với 29,3%- 10,6%) . Điểm rankin trung bình của nhóm có hạ natri máu ( $2.95 \pm 1.65$ ) cao hơn nhóm không hạ natri máu ( $2.19 \pm 1.513$ ), những sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Theo Hà Quang Bình (2012) tỷ lệ tử vong ở nhóm hạ natri máu cao hơn hẳn nhóm bệnh nhân có natri máu bình thường, phân tích đơn biến cho thấy mối liên quan có ý nghĩa với  $OR = 0.273$ , 95% CI 0,08 – 0,88,  $p = 0,029$ . Nguyễn Trung Hiếu (2009) có mối liên quan hạ natri với thời gian nằm viện, thời gian nằm giường hồi sức, tỷ lệ tử vong. Corona và cộng sự (2013) [59] trong tổng quan hệ thống và phân tích đa liệu bao gồm 81 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCTs), cho thấy hạ natri máu - ngay cả khi nhẹ - có liên quan đến sự gia tăng đáng kể tỷ lệ tử vong trong khoa ICU (RR:

2,60; 95% CI: 2,31 - 2,93,  $p < 0,0001$ ). Tương tự như vậy, điều trị không đầy đủ rối loạn điện giải này, không tuân thủ phạm vi điều chỉnh cần thiết (điều chỉnh quá mức), cũng như điều trị không hiệu quả, cũng tăng thêm nguy cơ làm trầm trọng thêm tiên lượng bệnh nhân nặng có hạ natri máu. Theo Joji B. Kuramatsu và cộng sự (2014) [92] tỷ lệ tử vong tại viện tăng gần gấp đôi ở những bệnh nhân có hạ natri máu so với bệnh nhân không hạ natri máu (40,9%;  $n = 27$  so với 21,1%;  $n = 75$ ), chuyển thành tỷ lệ chênh lệch tăng 2,5 lần ( $P < 0,001$ ). Phân tích đa biến đã xác định hạ natri máu là một yếu tố dự báo độc lập về tỷ lệ tử vong tại viện (tỷ suất chênh, 2,2; khoảng tin cậy 95%, 1,05–4,62;  $P = 0,037$ ). Nghiên cứu của Cheryl Carcel và cộng sự (2016) cũng cho kết quả tương tự [50].

#### **4.4.7. Kết quả điều trị theo nguyên nhân hạ natri máu**

Bệnh nhân hạ natri do CSWS tỷ lệ tử vong là 15,91% cao hơn tỷ lệ tử vong nhóm bệnh nhân SIADH (1,67%) và nhóm nguyên nhân khác (6,5%) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ sống để lại di chứng ở bệnh nhân CSWS cũng cao hơn nhóm bệnh nhân SIADH. Như vậy có thể lí giải CSWS thường gặp nhiều hơn trên nhóm bệnh nhân những bệnh nhân có lâm sàng nặng nề hơn, bệnh nhân hạ natri máu nặng cũng gặp nhiều hơn ở CSWS. theo nghiên cứu Trần Thị Thu Hương (2005) tử vong ở CSWS là 100%, nghiên cứu của Natarajan K và cộng sự (2016) tỷ lệ tử vong ở CSWS là 75% so với SIADH (17%). Tỷ lệ tử vong cũng bị ảnh hưởng bởi tổn thương não nặng nề. Theo Saleem S và cộng sự (2014) tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân hạ natri máu do CSWS và SIADH là tương đương, tuy nhiên phân tích thống kê cho thấy CSWS ảnh hưởng đến kết quả điều trị nhiều hơn SIADH [125].

#### **4.4.8. Thời gian nằm viện bệnh nhân**

##### ***Thời gian nằm viện bệnh nhân hạ natri và natri máu bình thường.***

Thời gian nằm viện bệnh nhân hạ natri máu là  $14,8 \pm 6,2$  ngày, natri

máu bình thường là  $10,5 \pm 4,7$  ngày. Nhóm hạ natri máu có thời gian nằm viện trung bình dài hơn, thời gian điều trị tuyến dưới dài hơn và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Hà Quang Bình (2012) [3] với thời gian của 2 nhóm là  $14 \pm 6,91$  ngày và  $9,91 \pm 6,05$  ngày. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu đã được công bố hạ natri máu kéo dài thời gian nằm viện. Theo Hoorn E và cộng sự [75] hạ natri máu làm kéo dài thời gian điều trị và tăng tỷ lệ tử vong, nghiên cứu của Lily Kao và cộng sự [87] trên 316 BN thời gian nằm viện của bệnh nhân hạ natri máu dài hơn bệnh nhân có natri máu bình thường:  $15,7 \pm 1,9$  ngày so với  $9,6 \pm 1,1$  ngày,  $p < 0,001$ , Jaime Robenolt Gray và cộng sự (2014) là 14 so với 6 ngày ( $p < 0,001$ ) [81] ...

#### ***Thời gian nằm viện theo nguyên nhân hạ natri***

Bệnh nhân hạ natri do CSWS có thời gian nằm viện dài hơn bệnh nhân hạ natri do SIADH và hạ natri chưa rõ nguyên nhân ( $p < 0,05$ ). Hạ natri máu ở bệnh nhân CMN làm kéo dài thời gian nằm viện, tăng tỷ lệ biến chứng (co thắt mạch não, nhồi máu não sau CMN, nhiễm khuẩn, co giật động kinh...) tăng tỷ lệ tử vong đã được kiểm chứng qua nhiều nghiên cứu. Ở những bệnh hạ natri máu này trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy hạ natri do CSWS có biểu hiện nặng nề hơn, thời gian điều trị dài hơn, cũng như tỷ lệ tử vong cao hơn.

#### ***4.4.9. Biến chứng trong quá trình nằm viện***

Trong 180 bệnh nhân chảy máu não có hạ natri máu thì có 14BN (7,8%) có biến chứng viêm phổi ở bệnh nhân có natri máu bình thường là 1,9% ( $n=208$ ), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, theo Huang WY và cộng sự (2012) trên 925 BN nhồi máu não cho thấy viêm phổi ở nhóm hạ natri máu cao hơn 2,15 lần nhóm không hạ natri máu ( $p < 0,05$ ). Biến chứng nhiễm khuẩn huyết - nhiễm khuẩn nặng và co giật ghi nhận ở nhóm hạ natri là 4,4%

ở nhóm natri bình thường là 1%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , Jaime Robenolt Gray và cộng sự (2014) tỷ lệ bệnh nhân bị sốt cao nhiễm trùng ở bệnh nhân hạ natri cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); biến chứng suy thận cấp cũng gặp ở nhóm hạ natri nhiều hơn 2,78% so với 1,4%, biến chứng suy thận cấp có thể liên quan việc sử dụng thuốc cản quang khi chụp CT scanner, chụp mạch não, nghiên cứu đặc điểm bệnh thận do thuốc cản quang chứa iod sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh tại Bệnh viện Bạch Mai của Bùi Thị Ngọc Thực và cộng sự (2015) cho kết quả bệnh thận có thể gặp 7,1%. Đỗ Mai Huyền và Nguyễn Văn Thông (2012) [16] nghiên cứu hồi cứu trên 6213 bệnh nhân đột quỵ não cấp tỷ lệ viêm phổi là 4,8%, tỷ lệ biến chứng co giật là 0,94%, chảy máu não thứ phát là 0,3%, ở nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 2 BN (1,1%) chảy máu não thứ phát ở nhóm hạ natri máu và không bệnh nhân ở nhóm natri máu bình thường; Nguyễn Minh Hiện (2012) [10] nghiên cứu trên 84 bệnh nhân đột quỵ não nặng có suy hô hấp tỷ lệ viêm phổi có thể gặp 16,8%. Theo Yoichi U và cộng sự (2017) [150] hạ natri máu làm tăng co thắt mạch não, ở nghiên cứu này chúng tôi không khảo sát được co thắt mạch não trên siêu âm. Theo Hemphill III JC và cộng sự (2015) tỷ lệ viêm phổi ở bệnh nhân CMN là 5,6%, nhiễm khuẩn huyết là 1,7% [74]. Như vậy hạ natri máu làm tăng tỷ lệ biến chứng viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, co giật, suy thận cấp, ở bệnh nhân chảy máu não.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 409 bệnh nhân chảy máu não trong đó có 180 bệnh nhân hạ natri máu tại Bệnh viện trung ương quân đội 108 trong thời gian 2016-2018 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1, Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố liên quan hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não:

- Hạ natri máu là rối loạn điện giải thường gặp ở bệnh nhân chảy máu não (44%), gặp nhiều ở chảy máu dưới nhện (50,8%).
- Ngày xuất hiện hạ natri máu gặp nhiều nhất là ngày đầu của bệnh chiếm 15%, hạ natri từ ngày thứ 1-4 chiếm (42,23%); hạ natri máu nặng (natri máu < 125mmol/l) chiếm 8%, hạ natri máu trung bình và nhẹ chiếm tỷ lệ lần lượt 33% và 59%.
- Bệnh nhân hạ natri máu có điểm glasgow thấp hơn, điểm NISSH cao hơn nhóm bệnh nhân natri máu bình thường; tần suất gặp các triệu chứng buồn nôn, gáy cứng, hội chứng màng não, rối loạn nuốt ở hạ natri cao hơn, bệnh nhân có biểu hiện xấu đi về tri giác, ít có cải thiện đau đầu, liệt ½ người rõ hơn.
- Nguyên nhân hạ natri máu do CSWS chiếm 24,4%, SIADH chiếm 33,3%, chưa rõ nguyên nhân là 42,2%.
- Dấu hiệu da khô, mất nước chỉ gặp ở bệnh nhân CSWS, rối loạn nuốt gặp ở CSWS cao hơn, đau đầu gặp nhiều ở bệnh nhân SIADH ( $p < 0,05$ ).
- Hạ natri máu do CSWS có điểm glasgow thấp hơn và điểm NISSH cao hơn bệnh nhân SIADH, nguyên nhân khác với ( $p < 0,05$ ).
- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng nước tiểu của bệnh nhân ở 3 nhóm nguyên nhân ( $p < 0,01$ ) nước tiểu nhóm bệnh nhân CSWS ( $3547,95 \pm 1161,45$ ml) cao hơn hẳn nhóm SIADH và nhóm các nguyên nhân khác.
- Nhóm ALTT > 295mosmol/kg gặp ở bệnh nhân CSWS là 33,3% nhiều hơn ở bệnh nhân SIADH 15,6% với  $p < 0,05$ .



- NT-proBNP ở bệnh nhân CSWS ( $420,1 \pm 285,5$ pg/ml) tăng cao hơn bệnh nhân SIADH ( $107,1 \pm 133,1$ pg/ml) với  $p < 0,05$ .
- Bệnh nhân có tiền sử ĐTD, THA, hút thuốc lá có nguy cơ hạ natri máu cao hơn nhóm không bị các bệnh này ( $p < 0,05$ ).
- BN tổn thương não ở thùy trán, tràn máu não thất có nguy cơ hạ natri máu cao hơn, ngược lại tổn thương nhân xám TW có nguy cơ thấp với OR lần lượt: 2,5-2,2-2,5. Kích thước tổn thương não lớn hạ natri máu tăng ( $p < 0,05$ ).
- BN có sử dụng manitol 20%, thở máy, glagow  $\leq 8$ , có mở sọ dẫn lưu giải ép có nguy cơ hạ natri máu cao hơn với OR lần lượt: 2,3-2,6-2,4-2,7.

## **2. Đánh giá kết quả điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân chảy máu não:**

- 83 bệnh nhân (46,11%) được lựa chọn điều trị hạ natri máu bằng natrichlorua 3%. Có 63/83BN (83,13%) đạt mục tiêu điều trị natri; tốc độ hiệu chỉnh natri máu là  $2,95 \pm 3,45$  mmol/ngày.
- Điều trị hạ natri máu bằng dung dịch natrichlorua 3% cải thiện tình trạng đau đầu, buồn nôn, tri giác,...
- Tỷ lệ tăng natri, tăng ALTT máu trong quá trình điều trị hạ natri máu bằng natrichlorua 3% là rất thấp (2,4%, 2,4%)
- Có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê khi ra viện nhóm BN hạ natri máu ở các thông số điểm glasgow, sức cơ, điểm NISSH.
- Bệnh nhân hạ natri máu có thời gian nằm viện trung bình dài hơn, thời gian điều trị tuyến dưới dài hơn và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). CSWS có thời gian nằm viện dài hơn SIADH ( $p < 0,05$ ).
- Tỷ lệ tử vong của nhóm BN hạ natri máu là 7,3%, bệnh nhân có di chứng ở các mức độ là 69,5%. Tỷ lệ tử vong BN hạ natri máu (7,3%) cao hơn bệnh nhân natri máu bình thường (2,4%) với  $p < 0,05$ . CSWS có tỷ lệ tử vong, di chứng (15,91% - 83,8%) cao hơn SIADH (1,67% - 74,57%).

- Hạ natri máu có tần suất xuất hiện các biến chứng viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, co giật, suy thận cấp, chảy máu thứ phát cao hơn nhóm bệnh nhân có natri máu bình thường.

### **KIẾN NGHỊ**

Qua nghiên cứu này chúng tôi xin kiến nghị:

1. Cần đặc biệt quan tâm, theo dõi điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân CMN. Nhất là những bệnh nhân có thay đổi về tri giác, rối loạn nuốt, đau đầu nhiều, đau đầu tăng, buồn nôn, nôn, liệt cải thiện chậm; bệnh nhân phải thở máy, hôn mê sâu, phẫu thuật mở sọ, sử dụng mannitol 20%, BN có tổn thương não ở thùy trán, tràn máu não thất. Thời gian quan tâm theo dõi trong 14 ngày.
2. Tiến hành nghiên cứu chuyên sâu với cỡ mẫu lớn nhằm xác định tiêu chuẩn chẩn đoán nguyên nhân hạ natri máu (giá trị NT – ProBNP), cũng như hiệu quả điều trị hạ natri theo cơ chế bệnh sinh.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN  
ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Nguyễn Đình Dũng (2017). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân xuất huyết não. *Tạp chí y học thực hành*, 1047-2017, tr.10-13.
2. Nguyễn Đình Dũng (2018). Nghiên cứu giá trị NT-proBNP ở bệnh nhân xuất huyết não, *Tạp chí y học Việt Nam*, 2(471), tr.99-103.
3. Nguyễn Đình Dũng và Nguyễn Phương Đông (2019). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố liên quan và kết quả điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân xuất huyết não. *Tạp chí y học thực hành*, 8(1106), tr. 32-36.
4. Nguyễn Đình Dũng, Nguyễn Phương Đông (2019). Nhận xét giá trị NT-proBNP trong chẩn đoán nguyên nhân hạ natri máu ở bệnh nhân xuất huyết não. *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, 14(4), tr. 24-29.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Nguyễn Đạt Anh (2014). *Xử trí cấp cứu đột quy não*. Nhà xuất bản thế giới, tr. 115-145.
2. Nguyễn Đạt Anh và Nguyễn Thị Hương (2013). *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*. Nhà xuất bản y học.
3. Hà Quang Bình, Vũ Anh Nhị (2012). Rối loạn natri máu ở bệnh nhân chảy máu dưới nhện. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 7, tr. 99-105.
4. Trần Thị Chính (2006). *Rối loạn chuyển hoá nước và điện giải*, Bài giảng sinh lý bệnh dành cho học viên sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội. tr 95-120.
5. Dương Chí Chung (2006). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị hạ natri máu ở bệnh nhân rắn hổ cắn. *Luận văn thạc sỹ y học - Đại học Y Hà Nội*.
6. Nguyễn Đình Dũng (2017). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị hạ Na máu ở bệnh nhân xuất huyết não. *Tạp chí y học thực hành*, 1047-2017, tr.10-13.
7. Nguyễn Văn Đăng (2006). *Đột quy não*, Nhà xuất bản Y học
8. Vũ Văn Đính (2015). *Rối loạn nước và điện giải trong cơ thể*. Hồi sức cấp cứu toàn. Nhà xuất bản Y học.
9. Nguyễn Song Hào, Mai Duy Tôn, Đào Việt Phương và cs (2017). Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và kết quả điều trị chảy máu não giai đoạn cấp tại Khoa cấp cứu Bệnh viện đa khoa tỉnh Yên Bái. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 12, tr. 260 - 263.
10. Nguyễn Minh Hiện (2012). Nghiên cứu tình trạng rối loạn hô hấp và biện pháp xử trí bệnh nhân đột quy chảy máu não. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 7, tr. 163-168.

11. Nguyễn Minh Hiện (2013). *Đột quy não*. Nhà xuất bản y học, 11-26, tr. 196-237.
12. Nguyễn Trung Hiếu, Trịnh Văn Đồng (2009). “Đánh giá kết quả điều trị rối loạn Natri máu ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng”. *Y học thực hành*, 62(3), tr. 81-86.
13. Phạm Văn Hiếu (2012). Xử trí rối loạn nước, điện giải trong gây mê hồi sức bệnh nhân chấn thương sọ não nặng. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 16(2), tr. 75 -83.
14. Lê Đức Hình (2001). “Tình hình tai biến mạch máu não hiện nay tại các nước Châu Á”, *Báo cáo khoa học hội thảo chuyên đề liên chuyên khoa*.
15. Trương Thị Mai Hồng (2012). Nghiên cứu tình trạng rối loạn điện giải, hội chứng tiết bất hợp lí hormon bài niệu, hội chứng mất muối não trong nhiễm trùng thần kinh cấp ở trẻ em. *Luận án tiến sĩ y học - Đại học Y Hà Nội*.
16. Đỗ Mai Huyền, Nguyễn Văn Thông (2012). Đánh giá tần suất các biến chứng và một số yếu tố nguy cơ của đột quy não giai đoạn cấp. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 7, tr. 285 - 293.
17. Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2011). Áp lực thẩm thấu máu, Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng. *Nhà xuất bản Y học*, tr. 16-17
18. Võ Hồng Khôi, Lê Văn Thịnh, Nguyễn Chương (2010). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân và hướng xử trí một số biến chứng của chảy máu dưới nhện. <http://hoithankinhhocvietnam.com.vn>.
19. Đặng Học Lâm (2010). Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị hạ Na máu ở bệnh nhân tai biến mạch máu não. *Luận văn thạc sĩ y học - Đại học y Hà Nội*.

20. Nguyễn Việt Quang (2013). Nghiên cứu nồng độ N-Terminal Pro B-Natriuretic peptide huyết tương ở bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp. *Y học thực hành*, 12, tr. 70-73.
21. Nguyễn Việt Quang (2013). Nghiên cứu rối loạn natri huyết tương ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng. *Y học thực hành*, 11, tr. 70 – 72.
22. Lê Văn Thành, Nguyễn Thị Kim Liên, Phan Công Tân và cộng sự (2011). “Những tiến bộ mới trong điều trị tai biến mạch máu não và đơn vị đột quy”. *Tạp chí thời sự Y học*, 65, tr. 9-12.
23. Nguyễn Văn Thông, Đinh Thị Hải Hà và Nguyễn Hồng Quân (2012). “Nhận xét đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị chảy máu đồi thị tại trung tâm đột quy não Bệnh viện Trung ương Quân đội 108”. <http://hoithankinhhocvietnam.com.vn>.
24. Nguyễn Văn Thông, Đinh Thị Hải Hà, Nguyễn Văn Tuyền và cộng sự (2012). “Đánh giá kết quả điều trị nội khoa chảy máu não do tăng huyết áp tại trung tâm đột quy bệnh viện Trung ương quân đội 108”. *Tạp chí Y học thực hành*, 811-812, tr. 317-327.
25. Hoàng Anh Tiến, Huỳnh Văn Minh, Lê Thị Phương Anh và cộng sự (2006). “Đánh giá sự biến đổi nồng độ NT-ProBNP ở đợt cấp của bệnh nhân suy tim mạn”. *Tạp chí Tim mạch học Việt nam*, 43.
26. Nguyễn Thế Toàn (2002). Nghiên cứu nguyên nhân và cách xử trí hạ natri máu thường gặp trong hồi sức cấp cứu. *Luận văn thạc sỹ Y học - Đại học Y Hà Nội*.
27. Lê Hồng Trung (2017). Nghiên cứu tác dụng của dung dịch Natriclorua 3% trong điều trị tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng. *Luận án tiến sỹ Y học - Đại học Y Hà Nội*.
28. Hoàng Đình Tuấn, Nguyễn Huy Ngọc, Nguyễn Hồng Quân và cộng sự (2017). “Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và mối liên hệ giữa nồng độ NT - ProBNP với các yếu tố lâm sàng ở bệnh nhân đột quy não”. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 12, 180-184.

29. Nguyễn Anh Tuấn (2014). So sánh hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ bằng dung dịch muối ưu trương 3% và mannitol 20% ở những bệnh nhân tai biến mạch não có tăng áp lực nội sọ cấp tính. *Luận án tiến sỹ Y học - Đại học Y Hà Nội*.
30. Phạm Văn Tư (2000). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trong hạ Natri máu ở trẻ em. *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học viện Nhi trung ương, tr. 114-117*.
31. Nguyễn Văn Tuyên, Nguyễn Văn Thông (2012). Đánh giá các yếu tố nguy cơ cần thông khí cơ học ở bệnh nhân chảy máu não mức vừa và lớn trên lều. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, 7, 156 - 162*.
32. Trần Thị Phước Yên và Hoàng Khánh (2010). Nghiên cứu nồng độ N-Terminal proB-Natriuretic peptide huyết thanh ở bệnh nhân tai biến mạch máu não cấp. *Luận văn thạc sỹ Y học - Đại học Y Dược Huế*.

### **Tiếng Anh**

33. Adroque HJ and Madias NE (2000). Hyponatremia. *N Engl J Med*, 342 (21), pp. 1581-1589.
34. Albanese A, Hindmarsh P and Stanhope R (2001). Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child*, 85, pp. 246–251.
35. Alimohamadi M, Saghafinia M , Alikhani F et al (2016). Impact of electrolyte imbalances on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective study. *Asian journal of Neurosurgery*, 11(1), pp. 19-23.
36. Allen I. Arieff, Ramin Gabbai and Ira D. Goldfine (2017). Cerebral Salt Wasting Syndrome: Diagnosis By Urine Sodium Excretion. *The American Journal of the Medical Sciences*, pp. 1-15.

37. Ana P. C. P. Carlotti, Desmond Bohn, James T. Rutka et al (2001). A method to estimate urinary electrolyte excretion in patients at risk for developing cerebral salt wasting. *J Neurosurg Anesthesiol*, 95, pp. 420-424.
38. Ana P.D. Cardoso, Desanka Dragosavac, Sebastião Araújo et al (2007). Syndromes related to sodium and arginine vasopressin alterations in post-operative neurosurgery. *Arq Neuropsiquiatr*, 65, pp. 745-751.
39. Andrew Steele, Manjula Gowrishankar, Simon Abrahamson et al (1997). Postoperative Hyponatremia despite Near-isotonic Saline Infusion: A Phenomenon of Desalination. *Ann Intern Med*, 126, pp. 20-25.
40. Avila M (2014). The Clinical Practice Guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia: a response from Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. *Eur J Endocrinol*, 171 (1), pp. 1-3.
41. Ayca Acikalin, Salim Satar, Onur Akpınar et al (2013). NT-proBNP levels and QT changes in acute ischemic stroke. *Neurology Asia*, 18, pp. 1-8.
42. Benoit Renneboog, Wim Musch MD, Xavier Vandemergel et al (2006). Mild Chronic Hyponatremia is Associated with Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits. *The American Journal of Medicine*, 119, pp. 71-8.
43. Berendes E, Walter M, Cullen P et al (1997). Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 349 (9047), pp. 245-249.
44. Berger Thomas M et al (2002). Hyponatremia in a pediatric stroke patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or cerebral salt wasting? *Critical Care Medicine*, 30 (4), pp. 792-795.
45. Betjes MG (2002). Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *Eur J Intern Med*, 13 (1), pp. 9-14.



46. Biff F Palmer, John R Gates and Malcolm Lader (2003). Causes and Management of Hyponatremia, *The Annals of Pharmacotherapy*.
47. Biswas M and Davies JS (2007). Hyponatraemia in clinical practice. *Postgrad Med J*, 83 (980), pp. 373-378.
48. Burton D Rose, Richard H Sterns and John P Forman (2011). Pathophysiology and etiology of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Up To Date*, Sep 2011.
49. Burton DRose “ Cause hyponatremia”. *Up To Date*, Dec 2006.
50. Carcel C, Sato S, Zheng D, et al (2016). Hyponatremia is Associated with Higher Mortality in Intracerebral Hemorrhage: Interact 1 and 2 Pooled Analysis. *Stroke*.47 (1), p91.
51. Carolyn H. Woo, Vivek A. Rao, William Sheridan et al (2009). Performance Characteristics of a Sliding-Scale Hypertonic Saline Infusion Protocol for the Treatment of Acute Neurologic Hyponatremia. *Neurocrit Care*, 11, pp. 228–234.
52. Cerdà-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ et al (2008). Cerebral salt wasting syndrome: Review. *European Journal of Internal Medicine*, 19, pp. 249–254.
53. Chandy D, Sy R, Aronow WS et al (2006). Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India*, 54 (3), pp. 273-275.
54. Charalampos Pierrakos, Fabio Silvio Taccone, Guy Decaux et al (2012). Urea for treatment of acute SIADH in patients with subarachnoid hemorrhage: a single-center experience. *Annals of intensive care*, 2, pp. 13.

55. Chiranjib Nag, Kamalesh Das and M.R. Khandakar (2012). Plasma osmolality in acute spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does it influence hematoma volume and clinical outcome? *J Res Med Sci*, 17(6): pp. 548–551.
56. Ciaran J. Powers and Allan H. Friedman (2007). Diagnosis and Management of Hyponatremia in Neurosurgical Patients. *Contemporary Neurosurgery*, 29, pp. 1-8.
57. Cole CD, Gottfried ON, Liu JK et al (2004). Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management. *Neurosurg Focus*, 16 (4), E9.
58. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al (2012). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 43, pp. 1711-1737.
59. Corona G, Giuliani C, Parenti G et al (2013). Moderate Hyponatremia Is Associated with Increased Risk of Mortality: Evidence from a Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 8 (12).
60. Csipak G and Hagau N (2016). Cerebral salt wasting syndrome in patients with minor head trauma - two case reports. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 23 (2), pp. 155-158.
61. David S Liebeskind (2017.). Hemorrhagic Stroke in Emergency Medicine. *Mescape*.
62. Djo Hasan M., Eelco F. M. Wijdicks, Marinus Vermeulen et al (1990). Hyponatremia Is Associated with Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Ann Neurol*, 27, pp. 106-108.

63. Dorhout Mees EJ, Blom van Assendelft P, Nieuwenhuis MG et al (1971). Elevation of uric acid clearance caused by inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Acta Med Scand*, 189, pp. 69-72.
64. Dooling E et al (2004). Hyponatremia in the Patient with Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neuroscience Nursing*, 36 (3).
65. Fenske S. S., Blechschmidt W, Maier SGK A et al (2009). Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, pp. 123-9.
66. Fenske W, Störk S, Koschker A-C et al (2008). Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, pp. 2991-7.
67. Friedman B, Cirulli J (2013). Hyponatremia in critical care patients: frequency, outcome, characteristics, and treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan. *J Crit Care*, 28, 219.e1-e12.
68. Froelich M, Ni Q, Wess C et al (2009). Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med*, 37(4), pp. 1433–1441.
69. Galasko G, Lahiri A, Barnes SC et al (2005). What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *European Heart Journal*, 26 (21), pp. 2269–2276.
70. George Tobin, Ari G Chacko and Rajaratnam Simon (2018). Evaluation of NT-ProBNP as a marker of the volume status of neurosurgical patients developing hyponatremia and natriuresis: A pilot study. *Neurology India*, 66(5), pp. 1383-1388.
71. Goce Spasovski, Raymond Vanholder, Bruno Allolio et al (2014). Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med*, 40, pp. 320–331.

72. Hanako Nakajima, Hiroshi Okada, Kazuki Hirose et al (2017). Cerebral Salt-wasting Syndrome and Inappropriate Antidiuretic Hormone Syndrome after Subarachnoid Hemorrhaging. *Intern Med*, 56, pp. 677-680.
73. Harshal Dholke, Ann Campos C, Naresh K et al (2018). Cerebral salt wasting syndrome. *Medscape*, 27 (3), pp. 65-144.
74. Hemphill III JC, Greenberg SM, Craig S. Anderson CS et al (2015). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 46, pp.2032-2060.
75. Hoorn EJ, Lindemans J and Zietse R (2006). Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant*, 21 (1), pp. 70-76.
76. Hoorn EJ, Zietse R (2017). Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*, 28(5), pp.1340–1349.
77. Huang WY, Weng WC, Peng TI,et al (2012). Association of hyponatremia in acute stroke stage with three-year mortality in patients with first-ever ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 34:55-62.
78. Ichai C, Armando G, Christophe J, et al (2009). Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*, 35:471–479.
79. Indira Jayakumar, S Ranjit and C Balasubramaniam (2006). Hyponatremia in acute neurological disorders - Is it always due to siadh? *Journal of Pediatric Neuroscience*, 1 (3), pp. 10-15.
80. Jahangiri A, Wagner J, Tran MT, et al (2013). Factors predicting postoperative hyponatremia and efficacy of hyponatremia management strategies after more than 1000 pituitary operations. *J Neurosurg*.11:1478-83.

81. Jaime Robenolt Gray, Kathryn A. Morbitzer, Xi Liu-DeRyke et al (2014). Hyponatremia in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, *J. Clin. Med*, 3, pp. 1322-1332.
82. John CA and Day MW (2012). Central neurogenic diabetes insipidus, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and cerebral salt-wasting syndrome in traumatic brain injury. *Crit Care Nurse*, 32 (2), pp. 1-7.
83. John W. Berkenbosch, Christopher W. Lentz, David F. Jimenez et al (2002). Cerebral Salt Wasting Syndrome following Brain Injury in Three Pediatric Patients: Suggestions for Rapid Diagnosis and Therapy. *Pediatr Neurosurg*, 36, pp. 75–79.
84. Joseph GV (2003). Disorders of body water homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 17, pp. 471 - 503.
85. Kalpana Sengupta, M.I.G. Colony, Gandhi Nagar et al (2002). cerebral salt wasting. *Indian Pediatrics*, 39, pp. 488-491.
86. Kamel H, Babak B, Kazuma N, Hemphill c. (2012). Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med*, 39, 554 – 559.
87. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J et al (2009). Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary*, 12 (4), pp. 347-351.
88. Karunanandham S, Rajappa T, Selvaraju K (2018). Hyponatremia in Patients Section Admitted with Stroke. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 12(8), pp.34-36.

89. Katja E. Wartenberg, J. Michael Schmidt, Jan Claassen et al (2006). Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 34(3), pp. 617-623.
90. Kawamura Y, Inoue K, Sakai H et al (2014). Brain natriuretic peptide in subarachnoid hemorrhage. *Neurological Surgery*, 40, pp.1065-1070.
91. Kirsten Moller, Fin Stoize Larsen, Peter Bie et al (2001). The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Fluid Restriction in Meningitis – How Strong is the Evidence? *Scand J Infect Dis*, 33, pp. 13-26.
92. Kuramatsu JB, Bobinger T, Volbers B et al. (2014). Hyponatremia Is an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 45, pp.1285-1291. (Tỷ lệ hạ Na khi vào viện, so sánh lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ tử vong...).
93. Lee JJ, Kilonzo K, Nistico A et al (2014). Management of hyponatremia. *Cmaj*, 186 (8), e281-286.
94. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K et al (2015). Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 23, p. 98.
95. Mäkikallio A.M., Mäkikallio T.H., Korpelainen J.T. et al (2005). Natriuretic Peptides and Mortality After Stroke. *Stroke*, 36, pp. 1016-1020.
96. Mamoru Tomida, Masaaki Muraki, Kenichi Uemura et al (1998). Plasma Concentrations of Brain Natriuretic Peptide in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 29, pp. 1584-1587.
97. Manzanares W, Aramendi I, Langlois PL et al (2015). Hyponatremia in the neurocritical care patient: An approach based on current evidence. *Med Intensiva*, 39(4), pp 243-243.

98. Mark J Hannon and Christopher J Thompson (2014). Neurosurgical Hyponatremia. *Clinical Medicine*, 3, pp. 1084-1104;.
99. Mark J. Hannon, L. A. Behan, M. M. C. O'Brien et al (2014). Hyponatremia Following Mild/Moderate Subarachnoid Hemorrhage Is Due To SIAD and Glucocorticoid Deficiency and not Cerebral Salt Wasting. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, pp. 291–298.
100. Martin Tisdall, Matthew Crocker and Martin Smith (2009). Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *J Neurosurg Anesthesiol*, 18(1), pp. 57–63.
101. Marupudi NI and Mittal S (2015). Diagnosis and Management of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Med*, 4 (4), pp. 756-767.
102. Matthew J. McGirt, Robert Blessing, Shahid M. Nimjee et al (2004). Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 54, pp. 1369-1374.
103. Maurice Laville, Volker Burst, Alessandro Peri et al (2013). Hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): therapeutic decision-making in real-life cases. *Clin Kidney J*, 6(1): pp. 1–20.
104. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM et al (2004). Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 54 (6), pp. 1369-1374.
105. Morinaga K, Hayashi S, Matsumoto Y et al (1992). A study of plasma atrial natriuretic peptide, antidiuretic hormone and aldosterone levels in

a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *No Shinkei Geka*, 20 (1), pp. 45-49.

106. Moritz ML and Ayus JC (2010). 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 25 (1), pp. 91-96.
107. Musch W, Hedeshi A and Decaux G (2004). Low sodium excretion in SIADH patients with low diuresis. *Nephron Physiol*, 96 (1), pp. 11-18.
108. Nakagawa I, Kurokawa S, Nakase H (2010). Hyponatremia is predictable in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage - Clinical significance of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir* .152:2147-52.
109. Natarajan K, Prasad M (2016). Hyponatremia in Stroke: Cerebral Salt Wasting Versus Syndrome of Inappropriate Anti-Diuresis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 15(7), pp.1-21.
110. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I et al (2017). Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatremia in hospitalized patients: 'The Co-MED Study'. *Clin Endocrinol*; 86, pp. 456-62.
111. Niu Ruina and Teng Junfang (2017). Clinical significance of plasma levels of N-terminal brain natriuretic peptide and copeptin in patients with acute cerebral haemorrhage. *Biomedical Research*, 28(13), pp. 5638-5641.
112. Philipp von Bismarck et al. Diagnosis and management of cerebral salt wasting (CSW) in children: the role of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP). *Child's Nervous System*, 22 (10), pp. 1275-1281.
113. Rabinstein AA, Wijdicks EF (2003). Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist*, 9 (6), pp. 290-300.



114. Rahul Lath department of Neurosurgery Apollo hospitals (2005). Hyponatremia in neurological diseases in ICU Jubilee Hills. *Hyderabad*, 9 (1), pp. 47-51.
115. Raquel Jiménez, Juan Casado-Flores, Monserrat Nieto et al (2007). Cerebral Salt Wasting Syndrome in Children With Acute Central Nervous System Injury. *Pediatric neurology*, 35, pp. 261-263.
116. Richard H Sterns (2011). Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. *Up To Date*, Sep 2011.
117. Richard H Sterns, Michael Emmett and John P Forman (2010). Overview of the treatment of hyponatremia. *Up To Date*, Jun 2010.
118. Richard H. Sterns and Stephen M. Silver (2008). Cerebral Salt Wasting Versus SIADH: What Difference? *J Am Soc Nephrol*, 19: pp. 194-196.
119. Robert J Ferry Jr (2010). Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *eMedicine*, May 3.
120. Robert J Singer, Christopher S Ogilvy, Guy Rordorf et al (2011). Treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Up To Date*. Oct.
121. Robert W. Schrier, Peter Gross, Mihai Gheorghide et al (2006). Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *The New england journal o f medicine*, 355, pp.2099-112.
122. Ron Wald, Bertrand L. Jaber, Lori Lyn Price et al (2010). Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes. *Arch Intern Med*, 170(3), p.294-302.
123. Rui Wang, Yamin Wei and Junfang Teng (2018). Levels of Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and D-dimer on the Prognosis of Patients with Acute Cerebral Infarction. *Pak J Med Sci*, 34, pp. 855-858.

124. Sahay M and Sahay R (2014). Hyponatremia: A practical approach. *Indian J Endocrinol Metab*, 18 (6), pp. 760-771.
125. Saleem S, Yousuf I and Gul A (2014). Hyponatremia in stroke. *Ann Indian Acad Neurol*, 17 (1), pp. 55-57.
126. Sandy Craig (2018). Hyponatremia in Emergency Medicine. *Mescape*, Dec 28, 2018.
127. Serge Brimiouille, Carlos Orellana-Jimenez, Adel Aminian et al (2008). Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intensive Care Med*, 34, pp. 125–131.
128. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A et al (2009). Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J*, 85, pp. 171–175.
129. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A et al (2006). The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol*, 64 (3), pp. 250-254.
130. Simon EE (2018). Hyponatremia. *Mescape*.
131. Solomon Bitew, Louis Imbriano, Nobuyuki Miyawaki et al (2009). More on Renal Salt Wasting Without Cerebral Disease: Response to Saline Infusion. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, pp. 309 –315.
132. Sopirensen J. B., Mette. Andersen, Heine H. Hansen et al (1995). Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *Journal of Internet Medicine*, 238, pp. 70-110.
133. Sorkhi H, Salehi Omran MR, Barari Savadkoohi R et al (2013). CSWS Versus SIADH as the Probable Causes of Hyponatremia in Children With Acute CNS Disorders. *Iran J Child Neurol*, 7 (3), pp. 34-39.

134. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al (2014). Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*, 170 (3), G1-47.
135. Spatenkova V, Kazda A and Suchomel P (2008). N-terminal B-type natriuretic peptide and renal function parameters in cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care*, 12(2), pp. 466.
136. Sudha Garimella-Krovi (2018). Cerebral Salt-Wasting Syndrome. *Mescape*, Apr 27, 2018.
137. Svirgi GE, Feinsod M and Soustiel JF (2000). Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. *Stroke*, 31 (1), pp. 118-122.
138. Svirgi GE, Soustiel JF and Zaaroor M (2006). Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir*, 148 (5), pp. 529-533.
139. Taylor P, Dehbozorgi S, Tabasum A et al (2017). Cerebral salt wasting following traumatic brain injury. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2017, pp. 16-0142.
140. Teresa García-Berrocó, Dolors Giralt, Alejandro Bustamante et al (2013). B-type natriuretic peptides and mortality after stroke. *Neurology*, 81, pp. 1976–1985.
141. Tomas Berl, Friederike Quittnat-Pelletier, Joseph G. Verbalis et al (2010). Oral Tolvaptan Is Safe and Effective in Chronic Hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*, 21, pp. 705–712.
142. Tsubokawa T, Kurita H, Kaneko N et al (2003). Clinical significance of natriuretic peptides in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *No To Shinkei*, 55 (11), pp. 953-960.

143. Vitting KE, Gardenswartz MH, Zabetakis PM et al (1990). Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immunodeficiency syndrome. *Jama*, 263 (7), pp. 973-978.
144. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J et al (2006). Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 34 (3), pp. 617-623.
145. Wijdick E, Ropper AH, Hunnicutt EJ et al (1991). Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 22 (12), pp. 1519-1524.
146. Wijdicks E.F.M, Vermeulen M, Murray G.D et al (1990). The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neural Neurosurg*, pp. 92-2
147. Xingyong Chen, Xu Zhan, Mingfeng Chen et al (2012). The Prognostic Value of Combined NT-pro-BNP Levels and NIHSS Scores in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Intern Med*, 51, pp. 2887-2892.
148. Yanfei Shen, Xuping Cheng, Manzhen Ying et al (2017). Association between serum osmolarity and mortality in patients who are critically ill: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 7(5).
149. Yee AH, Burns JD and Wijdicks EF (2010). Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am*, 21 (2), pp. 339-352.
150. Yoichi Uozumi, Takashi Mizobe, Hirohito Miyamoto et al (2017). Decreased serum sodium levels predict symptomatic vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*, 46, pp. 118-123.
151. Yoshino Goya, Kensaku Shibasaki and K. Sakai (2014). Brain Natriuretic Peptide upon Admission as a Biological Marker of Short-Term Mortality after Intracerebral Hemorrhage. *Eur Neurol*, 71, pp. 203–207.

# BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

## I. Hành chính

- Họ và tên:..... Sinh năm:..... Nam / Nữ
- Địa chỉ:
- Ngày giờ vào viện:
- Ngày giờ ra viện: (chuyển khoa, tuyến dưới)
- Chẩn đoán:
- Điều trị tuyến dưới: Có, không , thời gian:.....Khác.....
- Tổng số ngày điều trị.....Tuyến dưới ( nếu có):.....

## II. Tiền sử

- Tiểu đường
- Hội chứng kém hấp thu
- THA đ. trị thường xuyên
- Rối loạn lipid máu
- Rối loạn đông máu
- Hút thuốc lá
- Bệnh tuyến thượng thận
- Tăng huyết áp
- THA không đ. trị thường xuyên
- Đau đầu
- Nghiện rượu
- Bệnh đ. m. ngoại vi

Sự kiện mạch máu não lần trước

TIAS      NMN      CMN      CMDN      (Thời gian.....)

**Tiền sử khác :**.....

Tiền sử gia đình:.....

## III. Lâm sàng

- Đặc điểm khởi phát: Đột ngột , từ từ , gắng sức .....
- Triệu chứng khởi phát: Đau đầu , Buồn nôn, Nôn , Liệt mặt TW, Liệt ½ người, mất vận ngôn, hôn mê , .....
- Ngày giờ thứ bao nhiêu của bệnh: .....



Nước tiểu															
CVP															
Khát															
Chán ăn															
Da khô															
RL nuốt															

Các triệu chứng khác:

.....

.....

#### IV. Cận lâm sàng

##### 1. Kết quả công thức máu

T.gian Triệu chứng	N 1	N 2	N 3	N 4	N 5	N 6	N 7	N 8	N 9	N1 0	N1 1	N1 2	N1 3	N1 4	N1 5
BC (G/l)															
H/C(T/L)															
Hb															
Hematicri t															
TC (G/l)															

##### 2. Đông máu cơ bản

T.gian Triệu chứng	N 1	N 2	N 3	N 4	N 5	N 6	N 7	N 8	N 9	N1 0	N1 1	N1 2	N1 3	N1 4	N1 5
APTT (giây)															
PT (%)															
Fibrinoge n															

##### 3. Sinh hóa máu





#### 4. Điện giải đồ

T.gian Triệu chứng	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N1	N1	N1	N1	N1	N1
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	
Na <sup>+</sup>																
K <sup>+</sup>																
CL <sup>-</sup>																

#### 5. Điện giải niệu

Chỉ số	T1	T2	Ghi chú
Na <sup>+</sup>			
K <sup>+</sup>			
CL <sup>-</sup>			

#### 6. ALTT máu, ALTT niệu

Thời gian Chỉ số	T1	T2	T3	Ghi chú
	ALTT máu			
ALTT niệu				

#### 8. Khí máu

T.gian Triệu chứng	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N1	N1	N1	N1	N1	N1
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	
PH																
Na																
K																
Cl																
Ca																

9. Hình ảnh điện tim: .....

10. Hình ảnh siêu âm tim mạch :.....

11. Hình ảnh siêu âm ổ bụng:.....

12. Hình ảnh chụp tim phổi thẳng:.....

**13. Hình ảnh chụp CT sọ não:**

<b>Loại tổn thương</b>	<b>Vị trí</b>	<b>Kích thước</b>	<b>Phù não</b>	<b>Fisher</b>	<i>Ghi chú</i>

**14. Hình ảnh chụp MRI sọ não:**

<b>Loại tổn thương</b>	<b>Vị trí</b>	<b>Kích thước</b>	<b>Phù não</b>	<i>Ghi chú</i>

**15. Hình ảnh chụp mạch não:**

<b>Loại tổn thương</b>	<b>Vị trí</b>	<i>Ghi chú</i>

16. Các kết quả chẩn đoán hình ảnh khác.....

## V. Điều trị

### 1. Thuốc và các biện pháp điều trị nội chung

<b>T.gian</b> <b>Đ.trị</b>	<b>N</b> <b>1</b>	<b>N</b> <b>2</b>	<b>N</b> <b>3</b>	<b>N</b> <b>4</b>	<b>N</b> <b>5</b>	<b>N</b> <b>6</b>	<b>N</b> <b>7</b>	<b>N</b> <b>8</b>	<b>N</b> <b>9</b>	<b>N1</b> <b>0</b>	<b>N1</b> <b>1</b>	<b>N1</b> <b>2</b>	<b>N1</b> <b>3</b>	<b>N1</b> <b>4</b>	<b>N1</b> <b>5</b>
NaCl 0.9%															
Manitol 20%															
Furosemid20															
KCl 0.5g															
Camic 0.25g															
Nimtop10m g															
Cerebrolysin															
Thở máy															
Dịch ăn uống															

.....  
.....



### 5. Kết quả điều trị chung

Kết quả	Sống	Di chứng	Tử vong	Ghi chú

.....  
.....  
.....

**Rankin:**.....

**Nguyên nhân hạ Na:**.....

PHỤ LỤC

**Bảng điểm Glasgow: đánh giá tình trạng tri giác người bệnh**

	<b>Đáp ứng của bệnh nhân</b>	<b>Điểm</b>
<b>Vận động</b>	Đáp ứng đúng khi ra lệnh	6
	Đáp ứng đúng khi gây đau	5
	Đáp ứng không phù hợp	4
	Co cứng mắt vờ	3
	Duỗi cứng mắt não	2
	Không đáp ứng	1
<b>Mắt</b>	Mở mắt tự nhiên	4
	Mở mắt khi ra lệnh	3
	Mở mắt khi gây đau	2
	Không mở	1
<b>Lời nói</b>	Trả lời đúng	5
	Trả lời chậm	4
	Trả lời không phù hợp	3
	Không rõ nói gì	2
	Không trả lời	1

**Thang điểm NISSH: đánh giá tình trạng hôn mê và thiếu hụt chức năng thần kinh**

<b>Thông số đánh giá</b>	<b>Mô tả</b>	<b>Điểm</b>
<b>1A- Đánh giá mức độ thức tỉnh bằng quan sát</b>	Tỉnh hoàn toàn	0
	Ngủ gà	1
	Sững sờ	2
	Hôn mê	3
<b>1B- Đánh giá mức độ thức tỉnh bằng đặt 2 câu hỏi : Tuổi bệnh nhân và ngày tháng hiện tại</b>	Trả lời chính xác cả hai câu hỏi	0
	Trả lời chính xác một câu hỏi	1
	Không trả lời chính xác câu nào	2

<b>1C- Đánh giá mức độ thức tỉnh bằng cách ra lệnh: nhắm mở mắt và nắm xòe bàn tay bên không bị liệt</b>	Thực hiện chính xác cả hai động tác	0
	Thực hiện chính xác một động tác	1
	Không chính xác động tác nào	2
<b>2- Hướng đưa mắt nhìn tốt nhất: chỉ đánh giá tình trạng chuyển động hai mắt theo chiều ngang</b>	Bình thường	0
	Liệt đưa mắt 1 phần	1
	Lệch trục nhiều	2
<b>3-Thị trường</b>	Bình thường	0
	Bán manh 1 phần	1
	Bán manh hoàn toàn	2
	Bán manh 2 bên	3
<b>4- Liệt mắt</b>	Không liệt	0
	Liệt nhẹ ( chỉ mắt cân đối khi cười, nói, vận động thì bthg)	1
	Liệt một phần ( liệt rõ rệt nhưng còn cử động phần nào)	2
	Liệt hoàn toàn ( liệt hoàn toàn)	3
<b>5A- Vận động của tay phải</b>	Không lệch ( giữ được hơn 10 giây)	0
	Lệch ( giữ được nhưng thấp trước 10 giây)	1
	Không chống được trọng ( lệch nhanh, nhưng có cố giữ lại)	2
	Rơi tự do ( tay rơi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	Không hề cử động	4
<b>5B- Vận động của tay trái</b>	Không lệch ( giữ được hơn 10 giây)	0
	Lệch ( giữ được nhưng thấp trước 10 giây)	1
	Không chống được trọng ( lệch nhanh, nhưng có cố giữ lại)	2
	Rơi tự do ( tay rơi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	Không hề cử động	4
<b>6A- Vận động chân phải</b>	Không lệch ( giữ được 30 độ hơn 5 giây)	0
	Lệch ( lệch xuống tư thế trung gian gần hết 5 giây)	1

	Không chống được trọng lực ( rơi xuống trước 5 giây)	2
	Rơi tự do	3
	Không hề cử động	4
<b>6B- Vận động chân trái</b>	Không lệch ( giữ được 30 độ hơn 5 giây)	0
	Lệch ( lệch xuống tư thế trung gian gần hết 5 giây)	1
	Không chống được trọng lực ( rơi xuống trước 5 giây)	2
	Rơi tự do	3
	Không hề cử động	4
<b>7- Mất điều hòa vận động (nghiệm pháp trở mũi và gót gôi)</b>	Không có mất điều hòa	0
	Có nhưng chỉ ở tay hoặc chỉ ở chân	1
	Có ở cả tay lẫn chân	2
<b>8- Cảm giác</b>	Bình thường	0
	Giảm một phần	1
	Giảm nặng	2
<b>9- Chứng quên lãng một bên</b>	Không có lãng quên nửa người	0
	Lãng quên 1 thứ: thị giác hoặc xúc giác hoặc thính giác	1
	Lãng quên ít nhất 2 thứ kể trên	2
<b>10- Loạn vận ngôn</b>	Nói bình thường	0
	Nhẹ/ trung bình ( nói lắp vài từ, hiểu được nhưng có khó khăn)	1
	Nặng ( nói lắp nhiều không thể hiểu được, nhưng không loạn ngôn ngữ)	2
<b>11- Ngôn ngữ</b>	Bình thường	0
	Thất ngôn nhẹ/ trung bình	1
	Mất ngôn ngữ nặng ( biểu hiện thể Broca hay Wernicke hay biến thể )	2
	Câm lặng hoặc mất ngôn ngữ toàn bộ	3
	<b>TỔNG ĐIỂM ( càng cao lâm sàng càng nặng)</b>	<b>42</b>

### Thang điểm Rankin

Điểm	Mô tả
------	-------



0	Không có triệu chứng
1	Tàn tật không đáng kể mặc dù còn triệu chứng. Có thể thực hiện được các hoạt động thông thường
2	Tàn tật nhẹ: Không thể làm được tất cả các công việc trước kia nhưng có thể tự chăm sóc bản thân mà không cần giúp đỡ
3	Tàn tật vừa: Cần giúp đỡ đôi lúc nhưng có thể tự đi được
4	Tàn tật khá nặng: Không đi bộ được nếu không có người giúp và không tự chăm sóc bản thân
5	Tàn tật nặng: nằm liệt giường, tiểu tiện không tự chủ và cần chăm sóc thường xuyên
6	Chết

### Thang điểm Hunt Hess

Độ	Tình trạng thần kinh
1	Ko có triệu chứng hoặc đau đầu nhẹ, cổ cứng nhẹ
2	Đau nặng đầu, cổ cứng, ko có dấu hiệu tổn thương thần kinh ngoại trừ liệt thần kinh sọ
3	Lơ mơ hoặc lẫn lộn, có dấu hiệu thần kinh khu trú nhẹ
4	Thờ ơ, liệt nửa người trung bình hoặc nặng
5	Hôn mê, tư thế mất não

### Thang điểm Fisher

Nhóm	Đặc điểm máu trên CT sọ
1	Không phát hiện thấy chảy máu trên CT
2	Chảy máu lan tỏa hoặc có lớp máu mỏng trên tất cả các phim cắt ngang ( ở khe liên bán cầu, bể dịch não tủy thùy đảo, ambient cistern) với bề dày < 1mm
3	Máu tụ khu trú và/hoặc chảy máu trên 1mm ở lớp cắt ngang

4	Chảy máu trong não hoặc não thất, có thể kèm theo hoặc không chảy máu dưới nhện lan tỏa
---	---