

SỬ DỤNG MÁY VI TÍNH XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN LAO MÀNG NÃO TRẺ EM

Phạm Kim Thanh-Viện lao và Bệnh phổi TW

Đặng Ứng Vận-Đại học KHTN, ĐHQG HN.

I- MỞ ĐẦU

Trong bài báo I. [1] chúng tôi đã trình bày những kết quả nghiên cứu hệ quản trị dữ liệu những bệnh nhân lao màng não phục vụ cho việc xây dựng tiêu chuẩn chẩn đoán LMN trẻ em. Bài báo này trình bày các kết quả thu được trong việc xây dựng bảng điểm chẩn đoán bao gồm: những phương trình cơ bản, xác định độ nhạy cảm và độ đặc hiệu của các yếu tố chẩn đoán, chọn lựa các yếu tố chẩn đoán, bảng điểm tổng quát và thảo luận về khả năng sử dụng bảng điểm.

II. CÁC PHƯƠNG TRÌNH CƠ BẢN.

Độ nhạy của một xét chẩn đoán

Độ nhạy của một xét chẩn đoán (Se) được xác định từ biểu thức sau:

$$Se = a/(a+c) \quad (1)$$

trong đó a là số xét dương tính đúng, c là số xét âm tính giả, a+c là tổng số bệnh nhân chắc chắn mắc bệnh được làm xét.

Độ đặc hiệu (Sp) của một xét chẩn đoán

Độ đặc hiệu được xác định từ việc tiến hành xét với các bệnh nhân chắc chắn không bị mắc bệnh

$$Sp = d/(b+d) \quad (2)$$

trong đó b là số xét dương tính giả, d là số xét âm tính đúng.

Trị số dự kiến dương tính (T⁺) của một xét dương tính được xác định từ

$$T^+ = a/(a+b) \quad (3)$$

Trị số dự kiến âm tính (T⁻) của một xét âm tính là:

$$T^- = d/(d+c) \quad (4)$$

Từ Se và Sp ta có thể tính được tỷ số có khả năng mắc bệnh (L⁺) với xét dương tính

$$L^+ = Se / (1 - Sp) \quad (5)$$

và tỷ số có khả năng không mắc bệnh (L⁻) với một xét âm tính

$$L^- = (1 - Se) / Sp \quad (6)$$

Trong quá trình xây dựng bảng điểm chúng tôi còn cần phải sử dụng khái niệm về Ố (tiếng Anh: odds) [2,3]. Ố (O) được xác định từ xác suất P theo hệ thức:

$$O = P/(1 - P) \quad (7)$$

Nếu gọi Ptt là xác suất tiền xét (thông thường là prevalence) thì Ổt tiền xét (Ott) được xác định bởi:

$$Ott = Ptt/(1-Ptt) \quad (8)$$

Ổt hậu xét (Oht) được tính từ Ott, Se và Sp của xét :

$$Oht = Ott \times Se/(1-Sp) = Ott \times L^+ \quad (9)$$

Từ đó ta tính được P hậu xét (PhT)

$$PhT = Oht / (1 + Oht) \quad (10)$$

Trong trường hợp chúng ta sử dụng nhiều xét chẩn đoán cùng lúc Oht được tính từ Ott theo phương trình Bayes [2].

$$Oht = Ott \times L^+_1 \times L^+_2 \times L^+_3 \times \dots \quad (11)$$

trong đó L^+_1, L^+_2, L^+_3 là các tỷ số có khả năng mắc bệnh thuộc về các xét 1, 2 và 3.

Bởi vì bảng điểm chẩn đoán chính là xác định khả năng mắc bệnh sau khi thực hiện hàng loạt các xét và khám lâm sàng nên điểm chẩn đoán sẽ tỷ lệ thuận với Oht. Từ các phương trình (9)- (11) dễ dàng thấy rằng dễ xác định được điểm chẩn đoán chung cũng như của mỗi yếu tố chẩn đoán riêng chúng ta cần biết độ nhạy cảm (Se) và độ đặc hiệu (Sp) của các xét cũng như các triệu chứng lâm sàng.

III. XÁC ĐỊNH ĐỘ NHẠY CẢM VÀ ĐỘ ĐẶC HIỆU CỦA CÁC YẾU TỐ CHẨN ĐOÁN

Độ nhạy cảm của các yếu tố chẩn đoán được xác định từ hệ quản trị dữ liệu của các bệnh nhân chắc chắn bị lao màng não. Tiêu chuẩn của việc lựa chọn các bệnh nhân đã được trình bày trong một bài báo khác (xem ví dụ [4]). Việc xác định độ đặc hiệu dựa trên những nguyên tắc sau:

+ Với các xét nghiệm phi lâm sàng sử dụng kết quả đã được các tác giả khác công bố trên các tạp chí trong và ngoài nước.

+ Với các xét nghiệm phi lâm sàng chưa có đủ số liệu trong các tài liệu tham khảo chúng tôi tìm cách xác định theo công thức (2) trên một số lượng bệnh nhân đủ lớn.

+ Với các triệu chứng lâm sàng chủ yếu dựa vào kinh nghiệm chẩn đoán các bệnh có các biểu hiện lâm sàng tương tự. Ở đây không thể đặt vấn đề khám lâm sàng trên số trẻ không mắc bệnh (như các xét nghiệm phi lâm sàng) vì chắc chắn các trẻ khoẻ mạnh sẽ không phát hiện được triệu chứng. Lúc đó kết quả thu được không có giá trị chẩn đoán. Theo công thức (2) độ đặc hiệu của các triệu chứng lâm sàng sẽ được xác định bởi hệ thức:

$$Sp = \frac{\text{Số bệnh nhân không mắc bệnh không có triệu chứng (âm tính đúng)}}{\text{Tổng số các bệnh nhân không mắc bệnh được khám}} \quad (12)$$

Khi xem xét tới một thực tế là chỉ các trẻ có bệnh mới đến khám tại các sở y tế và chỉ những bệnh có các triệu chứng tương tự mới ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán nên (12) có thể được viết dưới dạng sau:

$$Sp = \frac{\text{Số bệnh không có triệu chứng (âm tính đúng)}}{\text{Tổng số bệnh có triệu chứng (+giả) và không có triệu chứng (-đúng)}} \quad (13)$$

Nếu chọn tất cả các bệnh mà chúng ta đã biết thì có xu hướng Sp tính theo (13) rất gần với 1 do số bệnh không có triệu chứng đó rất cao. Mặt khác việc tính Sp theo (13) rõ ràng chịu một sự bất định lớn trong việc chọn số bệnh không có triệu chứng (âm tính đúng). Để khắc

phục nhược điểm này chúng tôi lựa chọn ra một số nhóm bệnh điển hình sau thường có liên quan đến việc chẩn đoán sai LMN:

Nhiễm trùng hô hấp (NTHH)	Ho gà (HG)
Viêm màng não (VMN)	Bệnh đường tiêu hóa (TH)
Thần kinh (TK)	Viêm tai giữa (YTG)
Suy dinh dưỡng (SDD)	Bệnh khớp (KH)
Áp xe não (AXN)	Ung thư (UT)
Bệnh gan, thận (GT)	Sốt cao co giật (SCCG)

Việc lựa chọn này ngoài việc đơn giản hóa quá trình tính toán Sp cho các triệu chứng còn có hai mục đích:

- Thứ nhất: Các triệu chứng dự định dựa vào bảng điểm chẩn đoán đều có mặt trong một hoặc vài bệnh kể trên.

- Thứ hai: Bên cạnh việc chẩn đoán xác định một phần nào còn có tính chất chẩn đoán phân biệt. Bởi vì tính chất phổ biến của các bệnh đã chọn (theo kết quả nghiên cứu hồi cứu đã chỉ ra bệnh nhân LMN thường bị chẩn đoán nhầm sang các bệnh khác) nên việc chọn là hợp lý.

Bảng 1 và 2 trình bày các giá trị của độ nhạy cảm và độ đặc hiệu đối với các xét và các triệu chứng lâm sàng.

Bảng 1: Độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét với các bệnh nhân lao màng não

Stt	Tết	Độ nhạy cảm	Độ đặc hiệu	Ốt hậu xét / Ốt tiền xét
1	Mantoux	0,65	0,8	3
2	Không có sẹo BCG	0,66	0,8	3
3	Nguồn lây	0,46	0,94 [8]	8
4	X-quang	0,58	0,95	12
5	Máu lắng	0,94		
6	B K dịch da dày	0,2	0,99 [5]	20
7	Dịch não tủy			
7.1	Mẫu vàng chanh	0,49	0,98	25
7.2	Elisa	0,69	0,99 [6]	69
7.3	B K	0,19	0,998 [5]	95
7.4	Protein 1-5g	0,85	0,7 [7]	2,8
7.5	Đường < 0,5g	0,73	0,7 [7]	2,4
7.6	Tế bào 15 <x<500	0,87	0,3 [7]	1,1
7.7	TP tế bào Limpho	0,84	0,5 [8]	1,6

IV. LỰA CHỌN CÁC YẾU TỐ CHẨN ĐOÁN

Việc lựa chọn các yếu tố chẩn đoán được thực hiện theo hai cách khác nhau nhưng có thể bổ xung và hỗ trợ lẫn nhau: Sử lý thống kê và kinh nghiệm chẩn đoán. Từ phương trình (11) dễ nhận thấy rằng nếu xét nào đó có L^+ nhỏ hơn 1 làm giảm ốt hậu xét, từ đó giảm P hậu xét và làm giảm chẩn đoán. Tuy vậy những tổ hợp các triệu chứng tuy có L^+ nhỏ hơn 1 nhưng tích số của chúng lại có thể cho giá trị khác 1 dù để có phần góp quan trọng vào bảng điểm chẩn đoán theo các phương trình sau:

$$Se = Se1 \times Se2 \times Se3 \quad (14)$$

$$1 - Sp = (1 - Sp1) \times (1 - Sp2) \times (1 - Sp3) \quad (15)$$

Tổ hợp các yếu tố sẽ có Se giảm nhưng độ đặc hiệu lại tăng lên do $(1 - Sp)$ giảm đi. Điều đó dẫn tới việc tăng khả năng chẩn đoán. Ví dụ : tổ hợp: nôn, sốt, đau đầu; nôn, sốt co giật hoặc tổ hợp các xét nghiệm: protein, đường, tế bào, thành phần tế bào là các tổ hợp có ốt hậu xét cao... Bảng 1 và bảng 2 cũng trình bày kết quả xử lý các yếu tố chẩn đoán riêng lẻ thông qua việc các định các giá trị Oht với Ott được chọn bằng đơn vị. Bảng 3 trình bày các giá trị của Ốt hậu xét của các tổ hợp khác nhau của các yếu tố chuẩn đoán.

Bảng 2. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các triệu chứng lâm sàng với các bệnh nhân lao màng não.

T	Triệu chứng	Các bệnh khác	Se	Sp	Oht/Ott
	Ho	NTHH & HG	0.28	0.8	1.4
	Sốt	NTHH & VMN	0.87	0.8	4.35
	Gầy sút kém ăn kém chơi	SDD	0.29	0.9	2.90
	Liệt vận động	VMN & TK	0.06	0.8	0.30
	Quấy khóc	NTHH & VMN & SDD	0.15	0.6	0.75
	Rối loạn tinh thần	VMN & TK	0.08	0.8	0.40
	Nôn	VMN & RLTH	0.60	0.8	3.00
	Co giật	VMN & TK & SCCG	0.37	0.7	1.25
	Đau đầu	VMN & TK	0.20	0.8	1.00
	Chảy mủ tai	VTG & AXN	0.03	0.8	0.15
	Kém ngủ	TK & SDD	0.01	0.8	0.05
	Khó thở	NTHH & Hen	0.05	0.8	0.25
	Phù	GT & SDD	0.01	0.8	0.05
	Mồ hôi trộm	SDD	0.02	0.9	0.20
	Lơ mơ ngủ gà	VMN & TK	0.06	0.8	0.30
	Ngủ li bì	TK	0.06	0.9	0.60
	Đau bụng	TH	0.01	0.8	0.05
	Chướng bụng	TH	0.01	0.8	0.05
	Rối loạn tiêu hóa	TH	0.01	0.9	0.10
	Đau cổ	VMN	0.01	0.9	0.10
	Liệt dây thần kinh	VMN & TK	0.01	0.8	0.05
	Nổi hạch	VMN & UT	0.01	0.8	0.05
	Sưng khớp gối	KH	0.01	0.9	0.10
	Vận động bất thường	TK & VMN	0.01	0.8	0.05
	Hôn mê	VMN & GT	0.01	0.8	0.05

Bảng 3. Giá trị Ốt hậu tét (Oht) của tổ hợp các yếu tố chẩn đoán.

Stt	Tổ hợp các yếu tố chẩn đoán	Se	1-Sp	Oht/Ott
1	Nôn & sốt & co giật	0.19	0.012	16
2	Sốt & nôn & đau đầu	0.10	0.008	13
3	Sốt & nôn	0.52	0.04	13
4	Sốt & đau đầu	0.17	0.04	4
5	Sốt & co giật	0.32	0.06	5
6	Sốt & ho & co giật	0.09	0.012	7.5
7	Dịch não tủy: đường & protein & tế bào & thành phần tế bào	0.45	0.03	15

Dựa trên bảng 1, 2 và 3 chúng tôi rút ra một số nhận xét sau:

+ Các triệu chứng: ho, sốt, gày sút xanh xao, nôn, co giật, đau đầu có vai trò quan trọng trong chẩn đoán do có ốt hậu tét lớn.

+ Các tổ hợp: nôn, sốt, co giật nôn, sốt
 nôn, sốt, đau đầu sốt, co giật
 sốt, đau đầu sốt, ho, co giật

có giá trị chẩn đoán cao hơn nhiều so với các triệu chứng đơn lẻ.

+ Các yếu tố đơn lẻ từ thứ 10 đến thứ 25 trong bảng 2 có ốt hậu tét quá nhỏ do đó không đóng vai trò đáng kể trong chẩn đoán.

+ Các xét nghiệm đã được chọn lựa trong bảng 1 đều có ốt hậu tét lớn hơn 1 và đều có giá trị chẩn đoán. Đặc biệt do độ đặc hiệu rất cao nên các tét B K, nuôi cấy dịch não tủy, Elisa và B K dịch dạ dày có giá trị ốt hậu tét cao hơn hẳn các xét nghiệm khác.

+ Tuy rằng các xét nghiệm protein, đường, tế bào và các thành phần tế bào có ốt hậu tét không cao nhưng tổ hợp các tét này cho ốt hậu tét rất gần với B K dịch dạ dày.

+ Các yếu tố cộng đồng như: Nguồn lây, mantoux, sọc B C G cũng có giá trị chẩn đoán tương đối cao.

+ Xét nghiệm X-quang có giá trị chẩn đoán tương đương với tổ hợp với các xét nghiệm dịch não tủy.

Những nhận xét trên đây rất quan trọng trong việc lựa chọn các yếu tố đưa vào thang điểm chẩn đoán.

V. BẢNG ĐIỂM CHẨN ĐOÁN

Bảng 3 trình bày bảng điểm chẩn đoán LMM trẻ em được xây dựng từ các bảng 1, 2 và 3 theo hai nguyên tắc sau:

+ Bỏ qua các yếu tố có giá trị chẩn đoán thấp

+ Điểm chẩn đoán (D) tỷ lệ với xác suất nhiễm bệnh nên được tính từ ốt hậu tét theo hệ thức tương đương:

$$D = Oht/Ott \times @$$

Trong đó @ là hệ số chuẩn sao cho điểm chẩn đoán xác định tối đa (với B K nuôi cấy dịch não tủy) là 10.@ = 0.1. Giá trị điểm của mỗi yếu tố được làm tròn tới đơn vị. Các yếu tố có điểm nhỏ hơn 1 đều được tính bằng 1.

Bảng 4 trình bày bảng điểm tổng quát chẩn đoán L M N trẻ em.

Bảng 4. Bảng điểm chẩn đoán L M N trẻ em

Stt	Yếu tố chẩn đoán	Điểm	Ghi chú
1	Mantoux	1	
2	Không có sẹo B C G	1	
3	Nguồn lây	1	
4	X-quang	1	
5	B K dạ dày	2	
6	Dịch não tủy: Protein + đường + tế bào + tp tế bào	2	
7	Dịch não tủy: Màu vàng chanh	3	
8	B K nuôi cấy dịch não tủy	10	
9	Elisa	7	
10	Triệu chứng lâm sàng: Nôn + sốt + co giật	2	

VI. THẢO LUẬN

Từ thang điểm nêu trong bảng 4 chúng tôi phân loại ra 3 mức chẩn đoán: mức phủ định, mức nghi ngờ và mức khẳng định (Bảng 5).

Bảng 5. Mức chẩn đoán Lao Màng Não trẻ em

Stt	Mức chẩn đoán	Điểm
1	Phủ định	≤ 2
2	Nghi ngờ	3 - 5
3	Khẳng định	> 5

Xét tới mục đích của việc xây dựng tiêu chuẩn chẩn đoán là để phục vụ y tế cộng đồng và tăng khả năng chẩn đoán sớm ở các tuyến trước (huyện và tỉnh) chúng tôi đề xuất một sơ đồ chẩn đoán theo tuyến như sau:

Với tuyến huyện

Do không có điều kiện tiến hành các xét nghiệm cao cấp như Elisa, nuôi cấy B K dịch não tủy và B K dịch dạ dày, việc chẩn đoán ở tuyến huyện chủ yếu được thực hiện dựa trên các yếu tố cộng đồng, triệu chứng lâm sàng và chọc nước não tủy (để xác định màu sắc) và làm mantoux.

Có thể nêu một số ví dụ sau:

+ Bệnh nhi ho + sốt + đau đầu, có nguồn lây, không có sẹo BCG điểm tổng cộng là: $1+1+1 = 3$ thuộc vào diện nghi ngờ. Nếu chọc nước não tủy thấy có màu vàng chanh (thêm 3 điểm thành 6 điểm) đã trở nên khẳng định bị lao màng não cần điều trị gấp bằng thuốc lao đồng thời chuyển lên tuyến trên theo dõi điều trị tiếp.

+ Bệnh nhi + nôn + sốt cao + co giật (2 điểm), không có sẹo BCG (1 điểm), không có nguồn lây (0 điểm), làm mantoux âm tính (0 điểm) vẫn thuộc diện nghi ngờ cần chọc dịch não tủy. Nếu không chọc được dịch não tủy thì cần chuyển gấp lên tuyến trên để xét nghiệm.

+ Bệnh nhi nôn + sốt + co giật (2 điểm), không có sẹo BCG (1 điểm) có nguồn lây (1 điểm) và mantoux dương tính (1 điểm) thì nếu điều trị kháng sinh vài ngày không đỡ cũng phải nghĩ tới chuyển mắc lao màng não và điều trị thuốc lao sớm.

Với tuyến tỉnh

Với tuyến tỉnh, điều kiện hiện nay ngoài triệu chứng và các yếu tố cộng đồng việc chẩn đoán còn nên dựa vào các xét nghiệm dịch não tủy: đường protein, tế bào và thành phần tế bào và chụp X-quang. Trong các ví dụ nêu trên, với những trường hợp nghi ngờ nếu có xét nghiệm bổ xung của dịch não tủy (2 điểm) và chụp X-quang (1 điểm) thì chúng ta hoàn toàn có thể khẳng định sự mắc lao của bệnh nhi.

Trên đây là những kết quả bước đầu trong việc xây dựng bảng điểm chẩn đoán lao màng não trẻ em. Bảng điểm này còn cần phải được kiểm chứng lại trên một số lớn bệnh nhi có và không mắc lao màng não để có thể có những hiệu chỉnh cần thiết. Điều thú vị ở đây là bảng con đường sử dụng hệ quản trị dữ liệu trên máy vi tính bảng điểm chẩn đoán được lập ra rất gần với kinh nghiệm chẩn đoán của các bác sĩ tại Khoa Nhi Viện Lao và Bệnh Phổi.

Các tác giả chân thành cảm ơn các Giáo sư Nguyễn Việt Cồ, Nguyễn Đình Hương (Viện Lao và Bệnh Phổi) và Giáo sư Bùi Xuân Tám (Học viện Quân Y) đã có những ý kiến đóng góp quý báu cho việc hoàn thành công trình nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Kim Thanh và Đặng Ứng Vận, Tạp chí Khoa học ĐHTH Hà nội N1 (1994) 9-16
2. C. Chouaid, B. Housset Rev. Mal. Resp 9, (1992), 3 - 10
3. K. Toman Bulletin de l'UIC 56, (1981) 19-30
4. Y.M.Coovadia, A. Dawood, M.E.Ellis, H.M.Coovadia and T.M. Daniel Archives of Disease in Childhood 61 (1986), 428-435
5. T.M. Daniel Reviews of Inf. Diseases 11 suppl. (1989) 2.S 471
6. Bùi Đại Lịch, Luận văn Phó Tiến sĩ Y học, Hà nội 1993
7. P.R.Donald, P.J. Burger and W.B. Becker J. Tropical Pediatrics 33 (1987) 213-216
8. P.V. Nelson, W.F. Carey and A.C. Pollard J. Clin. Path 28 (1975) 823-833.

VNU Journal of science. Nat. si, t.XI, n^o3 - 1995

AN APPLICATION OF PERSONAL COMPUTER TO DETERMINE DIAGNOSIS SCORE TABLE OF PEDIATRIC TUBERCULOSIS MENINGITIS

*Pham Kim Thanh, Institute of Tuberculosis and Lung Diseases
Dang Ung Van, VNU*

Using database system and the equation relating the sensitivity (Se) and speciality (Sp) of the diagnosis factors with the odds of probability the diagnosis score table of Pediatric Tuberculosis Meningitis (TBM) has been introduced. Neglecting the factors with too low diagnosis value, diagnosis score (D) depends on the infection rate (Oht/Ott) by the following equation :

$$D = Oht / Ott \times A \quad (1)$$

Where A is the normalization coefficient calculated by giving 10 for the diagnosis score of positive TB culture. The diagnosis value of every factor is rounded. If $D < 1$ then $D=1$. The combination of diagnosis factors is also taken into account by the equation:

$$Se = Se1 \times Se2 \times Se3 \dots \quad (2)$$

$$1 - Sp = (1 - Sp1) \times (1 - Sp2) \times (1 - Sp3) \quad (3)$$

Where Sei and Spi are the sensitivity and speciality, respectively, of the individual factors. The obtained score table approaches to the diagnosis experiences recently used in the Hanoi Institute of Tuberculosis and Lung Diseases.