

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ NGA

**NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP
BẰNG THANG ĐIỂM SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG
7 KHỚP (GERMAN US7 SCORE)**

Chuyên ngành : Nội Xương Khớp

Mã số : 62720142

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

TÓM TẮT LUẬN ÁN

Tính cấp thiết của đề tài: Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh khớp viêm mạn tính, có tính chất tự miễn, hay gặp nhất trong các bệnh lý về khớp. Tồn thương cơ bản và sớm nhất của bệnh là viêm màng hoạt dịch khớp. Tồn thương này dẫn đến xơ hoá, dính và biến dạng khớp, gây tàn phế cho người bệnh. Việc đánh giá mức độ hoạt động của bệnh, theo dõi hiệu quả điều trị ở bệnh nhân VKDT là hết sức quan trọng nhằm quyết định chiến lược điều trị phù hợp cho người bệnh, ngăn chặn quá trình hủy hoại khớp. Các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động của bệnh hiện nay đang được sử dụng như: DAS 28, CDAI, SDAI dựa vào số khớp sưng, đau hoặc nhận định của bệnh nhân hoặc cả hai, cho thấy những hạn chế: có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh lý khác gây đau khớp như: thoái hóa khớp, đau xơ cơ. Hơn nữa, tốc độ máu lắng và CRP được sử dụng trong các thang điểm này là hai marker không đặc hiệu của phản ứng viêm, có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng toàn thân như: thiếu máu, nhiễm trùng toàn thân, tuổi tác, sự xuất hiện của các globulin miễn dịch. Trước đây, X- quang là phương tiện phổ biến để chẩn đoán tổn thương phá hủy khớp, tuy nhiên độ nhạy của X- quang thấp: bệnh nhân mắc bệnh dưới 6 tháng là 15%, sau 1 năm là 29%. Siêu âm có độ nhạy gấp 7 lần so với X- quang trong chẩn đoán sớm bào mòn xương trong bệnh VKDT. Cộng hưởng từ có độ nhạy cao và phát hiện sớm viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương nhưng giá thành cao. Trong bối cảnh X- quang có độ nhạy thấp, MRI giá thành cao, thì siêu âm là lựa chọn hàng đầu trong chẩn đoán bào mòn xương. Theo khuyến cáo của Hội thấp khớp học Châu Âu điều trị VKDT sớm ngay từ giai đoạn có viêm màng hoạt dịch, ngăn chặn tổn thương phá hủy khớp không hồi phục. Siêu âm khớp, đặc biệt siêu âm Doppler năng lượng khảo sát trực tiếp các khớp bị tổn thương phát hiện sớm tổn thương viêm màng hoạt dịch, tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, tổn thương bào mòn xương cho phép đánh giá mức độ hoạt động bệnh, theo dõi hiệu quả điều trị ở bệnh nhân VKDT. Mặc dù có nhiều ưu điểm, song tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào sử dụng thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp để đánh giá mức độ hoạt động và theo dõi hiệu quả điều trị của bệnh nhân VKDT.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả đặc điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm siêu âm US7 ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.
2. Khảo sát mối liên quan giữa tổng điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm siêu âm US7 với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh.
3. Theo dõi hiệu quả điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp bằng thang điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp.

Những đóng góp mới của luận án:

- Đây nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam sử dụng siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 đánh giá mức độ hoạt động và theo dõi hiệu quả điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

- Đề tài làm rõ thêm những đặc điểm hình ảnh siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, cũng như làm rõ thêm những ưu thế, giá trị của siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh và theo dõi hiệu quả điều trị như: tỉ lệ vượt trội của siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng trong xác định viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương so với lâm sàng, X- quang, và đặc biệt là phát hiện những trường hợp viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng rất có giá trị trong đánh giá theo dõi điều trị, tiên lượng bệnh VKDT.

- Nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS, tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS với thang điểm lâm sàng: DAS28, SDAI, CDAI. Xác định được điểm cắt GSUS, PDUS và tính được độ nhạy, độ đặc hiệu của GSUS, PDUS trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT.

- Nghiên cứu cho thấy tổng điểm GSUS, PDUS thay đổi sớm hơn, nhạy hơn so với thang điểm lâm sàng DAS28 khi theo dõi hiệu quả điều trị bệnh VKDT.

Bố cục của luận án: Luận án gồm 131 trang, bao gồm: Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 2 trang. Tổng quan tài liệu: 32 trang. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 27 trang. Kết quả nghiên cứu: 30 trang. Bàn luận: 37 trang. Kết luận và kiến nghị: 3 trang. Có 26 bảng, 16 biểu, 37 ảnh, hình vẽ, 167 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt: 17, Tiếng Anh: 150).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

Siêu âm cho phép khảo sát trực tiếp tổn thương khớp: màng hoạt dịch, tổn thương viêm gân, bào mòn xương trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Tổn thương cơ bản của bệnh VKDT là viêm màng hoạt dịch (MHD), MHD khi viêm có sự tăng sinh mạch máu, vì vậy siêu âm Doppler năng lượng với độ nhạy cao gấp 3 lần siêu âm màu cho phép bắt được các tín hiệu mạch nhỏ li ti của MHD, đánh giá được mức độ tăng sinh mạch máu MHD, từ đó đánh giá được mức độ viêm MHD. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh siêu âm Doppler năng lượng rất nhạy trong việc phát hiện sự tăng sinh tân tạo mạch, một đặc trưng của quá trình viêm, nên có thể được sử dụng như một phương pháp đo lường trực tiếp mức độ hoạt động bệnh. Siêu âm có độ nhạy gấp 7 lần so với X-quang trong chẩn đoán sớm bào mòn xương trong viêm khớp dạng thấp và có vai trò quan trọng trong chẩn đoán sớm bệnh lý viêm khớp dạng thấp. Từ năm 1994 đến nay, cùng với sự phát triển của kỹ thuật siêu âm Doppler năng lượng, rất nhiều nghiên cứu trên thế giới nhận định siêu âm là công cụ đánh giá mức độ hoạt động bệnh và theo dõi hiệu quả điều trị ở bệnh nhân VKDT. Wakefield RJ. (2012) cho rằng siêu âm Doppler năng lượng đã được chứng minh là yếu tố dự báo tốt nhất của tổn thương các khớp, với $OR=12$, đó là một giá trị tiên đoán độc lập, siêu âm Doppler năng lượng có thể là chìa khóa để kiểm soát bệnh dài hạn, có thể đạt được kiểm soát nhanh chóng và đáng kể mức độ bệnh ở cấp độ hình ảnh. Takahashi A. (2005) cho rằng siêu âm Doppler năng lượng giúp đánh giá hiệu quả của thuốc điều trị. Một loạt các nghiên cứu trên thế giới sử dụng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng trên bệnh nhân VKDT đều cho nhận định: siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng là một phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện bào mòn xương và tình trạng viêm màng hoạt dịch ở giai đoạn sớm của bệnh. Siêu âm Doppler năng lượng được coi là công cụ hữu ích trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp.

- Đánh giá mức độ hoạt động theo thang điểm siêu âm gồm:

+ Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Vreju F (2011): (0 điểm: không có tín hiệu mạch; 1 điểm: xung huyết nhẹ: có các tín hiệu mạch đơn lẻ; 2 điểm: xung huyết trung bình, các tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm $< 1/2$ diện tích màng hoạt dịch; 3 điểm: xung huyết nhiều, các tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm $> 1/2$ diện tích màng hoạt dịch).

+ Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Tamotsu Kamishima (2010): (0 điểm: không có tín hiệu mạch; 1 điểm: có các tín hiệu mạch đơn lẻ; 2 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm dưới 1/3 bề dày màng hoạt dịch; 3 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm 1/3 – 1/2 bề dày màng hoạt dịch; 4 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm trên 1/2 bề dày của màng hoạt dịch).

+ Định lượng mức độ xung huyết màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng theo phương pháp Klauser sửa đổi: (Mức độ 0: không có tín hiệu; mức độ 1: 1 - 4 tín hiệu; mức độ 2: 5 - 8 tín hiệu; mức độ 3: ≥ 9 tín hiệu).

Trong đó phương pháp định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch theo Vreju (2011) được sử dụng phổ biến nhất do dễ áp dụng và ít sai số khi nhận định so với thang định lượng.

- Đánh giá mức độ hoạt động theo các thang điểm lâm sàng:

Thang điểm DAS28

$$\text{DAS28-CRP} = 0,56 \times \sqrt{\text{(Số khớp đau)}} + 0,28 \times \sqrt{\text{(Số khớp sưng)}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0,014 \times \text{VAS} + 0,96$$

Trong đó:

VAS: đánh giá của BN hoặc thầy thuốc trên thang nhìn 100 mm.

CRP: protein C phản ứng

Đánh giá:

- + DAS 28 < 2,6 : Bệnh không hoạt động
- + 2,6 \leq DAS 28 < 3,2 : Hoạt động bệnh mức độ nhẹ
- + 3,2 \leq DAS 28 \leq 5,1 : Hoạt động bệnh mức độ trung bình
- + DAS 28 > 5,1 : Bệnh hoạt động mạnh

Thang điểm CDAI (clinical disease activity index)

CDAI = số khớp đau + số khớp sưng + Đánh giá mức độ bệnh của bệnh nhân + Đánh giá mức độ bệnh của thầy thuốc

Đánh giá:

- + CDAI $\leq 2,8$: bệnh không hoạt động
- + 2,8 < CDAI ≤ 10 : mức độ hoạt động bệnh nhẹ
- + 10 < CDAI ≤ 22 : mức độ hoạt động bệnh trung bình
- + CDAI > 22: mức độ hoạt động bệnh mạnh

Thang điểm SDAI (simplified disease activity index).

SDAI = số khớp đau + số khớp sưng + Đánh giá mức độ bệnh của bệnh nhân + Đánh giá mức độ bệnh của thầy thuốc + CRP

Đánh giá:

- + SDAI $\leq 3,3$: bệnh không hoạt động
- + $3,3 < \text{SDAI} \leq 11,0$: mức độ hoạt động nhẹ
- + $11,0 < \text{SDAI} \leq 26$: mức độ hoạt động bệnh trung bình
- + SDAI > 26 : mức độ hoạt động bệnh mạnh

Thang điểm siêu âm 7 khớp (US7) gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay II, III, khớp ngón gân ngón tay II, III, khớp bàn ngón chân II, V. Đây là các khớp hay gặp tổn thương trong VKDT, là thang điểm đầu tiên cho phép đánh giá phối hợp tổn thương phần mềm: viêm màng hoạt dịch, viêm bao gân và bào mòn xương.

Các mặt cắt quy ước trên siêu âm theo thang điểm siêu âm US7

Tổn Thương \ Khớp	Khớp cổ tay (Mặt cắt)	MCP/PIP II+III	MTP II+V	Số mặt cắt (phạm vi tổng điểm)
Viêm MHD (GSUS)	- Mu tay - Gan tay - Phía trụ	- Gan tay	- Mu chân	9 (0- 27)
Viêm MHD (PDUS)	- Mu tay - Gan tay - Phía trụ	- Gan tay - Mu tay	- Mu chân	13 (0- 39)
Viêm gân, bao gân (GSUS)	- Mu tay - Gan tay - Phía trụ	(MCP II+III) - Mu tay - Gan tay		7 (0- 7)
Viêm gân, bao gân (PDUS)	- Mu tay - Gan tay - Phía trụ	(MCP II+III) - Mu tay - Gan tay		7 (0- 21)
Bào mòn xương		- Mu tay - Gan tay - Phía xương quay (MCP II)	- Mu chân - Gan chân - Mặt cắt bên (MTP V)	14 (0- 14)

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: nghiên cứu được thực hiện trên 128 bệnh nhân điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2018, có độ tuổi ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 và/ hoặc tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 đáp ứng tiêu chuẩn chọn:

- Bệnh nhân VKDT giai đoạn I, II, III theo phân loại của Steinbrocker.
- Bệnh nhân có chỉ định điều trị thuốc cơ bản Methotrexate (MTX)
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Loại trừ bệnh nhân có nhiễm khuẩn ít nhất một trong 7 vị trí khớp khảo sát.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.

Phương pháp tiến hành nghiên cứu: Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu sau khi đồng ý tham gia. Bệnh nhân được thăm khám tại ba thời điểm: thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), thời điểm sau điều trị MTX 3 tháng (T1), sau điều trị MTX 6 tháng (T2). Tại mỗi thời điểm các bệnh nhân nghiên cứu đều được thăm khám: khai thác tiền sử, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, máu lắng, định lượng CRP, RF, anti CCP; Siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 (khớp cổ tay, bàn ngón tay II, III, khớp ngón gân ngón II, III, khớp bàn ngón chân II, V cùng một bên). Đánh giá trên các mặt cắt tiêu chuẩn theo thang điểm US7: đo bề dày màng hoạt dịch, đánh giá mức độ tăng sinh mạch máu MHD theo phương pháp định tính của Vreju F (2011), phát hiện bào mòn xương, tính tổng điểm viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 7 khớp (GSUS), tổng điểm tăng sinh mạch máu MHD trên siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (PDUS); Chụp X- quang bàn tay, bàn chân quy ước cùng bên siêu âm (đánh giá: bào mòn xương).

Nghiên cứu sử dụng máy siêu âm Medison, đầu dò 7-16 MHz, điều chỉnh tần số 750-1000Hz. Siêu âm được nghiên cứu viên thực hiện tại phòng siêu âm khoa Cơ xương khớp. Để hạn chế sai số trên siêu âm, bác sĩ đánh giá lâm sàng độc lập với bác sĩ siêu âm. Bệnh nhân sau khi được thăm khám lâm sàng đầy đủ theo các tiêu chí nghiên cứu, sẽ được đánh giá lâm sàng 7 khớp (cổ tay, bàn ngón tay II, III, ngón gân ngón tay II, III, bàn ngón chân II, V) hai bên. Bác sĩ khám lâm sàng sẽ quyết định chọn siêu âm 7 khớp một bên có biểu hiện lâm sàng nặng hơn (số khớp sưng, đau nhiều hơn). Nghiên cứu viên sẽ thực hiện siêu âm tại nhóm khớp do bác sĩ đánh giá lâm sàng chọn. Đánh giá lâm sàng và siêu âm được thực hiện trong cùng 1 ngày. Nhóm 7 khớp cùng bên này tiếp tục được đánh giá tại thời điểm sau 03 tháng (T1) và sau 06 tháng (T2).

Xử lý số liệu: Nghiên cứu sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

Đạo đức trong nghiên cứu: Bệnh nhân được giải thích rõ mục đích, phương pháp, quyền lợi và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Siêu âm là một

thủ thuật an toàn, không xâm lấn. Các thông tin của đối tượng nghiên cứu được bảo đảm bí mật. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho cộng đồng, không nhằm một mục đích nào khác.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trong thời gian từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2018, trên đối tượng 128 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại thời điểm ban đầu (T0). Trong số đó, chúng tôi theo dõi dọc được 50 bệnh nhân có đầy đủ các thông số lâm sàng, cận lâm sàng tại hai thời điểm tiếp theo: sau 03 tháng (T1) và sau 06 tháng (T2). Kết quả nghiên cứu thu được như sau:

Tuổi trung bình: $54,9 \pm 9,9$; độ tuổi từ 50- 60 chiếm tỉ lệ cao nhất (44,5%); 88,3% bệnh nhân là nữ; Thời gian mắc bệnh trung bình: $5,0 \pm 4,8$ năm; 63,3% bệnh nhân ở giai đoạn 2; Có 93,8% bệnh nhân RF dương tính và 54,7% bệnh nhân Anti CCP dương tính; Tại thời điểm ban đầu (T0): tỉ lệ bệnh hoạt động nặng theo các chỉ số DAS28- CRP, SDAI và CDAI lần lượt là 57,8%, 63,3% và 78,1%.

3.1. Đặc điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 của bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm ban đầu T0

Bảng 3.5. Đặc điểm viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 7 khớp (GSUS) theo thang điểm US7 tại T0

Viêm màng hoạt dịch (GSUS)	Bề dày (mm)	Điểm GSUS	Tỉ lệ viêm MHD	
	TB \pm SD	TB \pm SD	Số lượng (n=128)	Tỉ lệ %
Khớp cổ tay			110	85,9
Mu tay	$5,3 \pm 2,4$	$1,7 \pm 1,2$	94	73,4
Gan tay	$2,2 \pm 1,6$	$0,4 \pm 0,7$	42	32,8
Phía trụ	$3,1 \pm 1,7$	$0,7 \pm 1,0$	59	46,1
MCP II (Gan tay)	$2,3 \pm 1,9$	$1,7 \pm 0,8$	114	89,1
MCP III (Gan tay)	$2,2 \pm 1,4$	$1,5 \pm 0,7$	102	79,7
PIP II (Gan tay)	$1,5 \pm 1,5$	$1,1 \pm 0,4$	112	87,5
PIP III (Gan tay)	$1,7 \pm 1,3$	$1,1 \pm 0,4$	113	88,3
MTP II (Mu chân)	$1,3 \pm 1,4$	$0,9 \pm 0,6$	100	78,1
MTP V (Mu chân)	$1,2 \pm 0,8$	$0,8 \pm 0,6$	95	74,2
Tổng điểm		$9,8 \pm 3,5$		

Nhận xét: Tỷ lệ viêm màng hoạt dịch phát hiện trên siêu âm GSUS cao nhất ở các khớp MCP II (Gan tay) và PIP III (Gan tay) với tỷ lệ lần lượt là 89,1% và 88,3%. Tổng điểm GSUS được tính toán tại thời điểm ban đầu là $9,8 \pm 3,5$.

Bảng 3.6. Đặc điểm tổn thương tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch 7 khớp (PDUS) theo thang điểm US7 tại T0

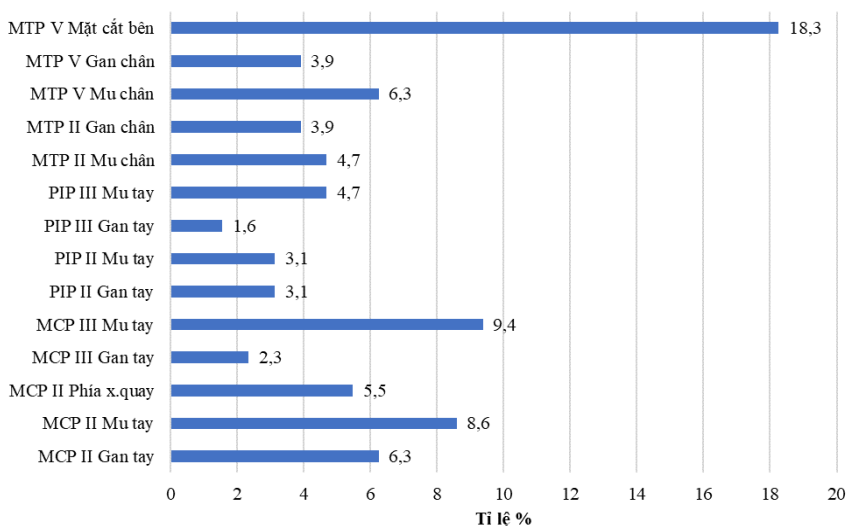
Tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch (PDUS)	Điểm PDUS	Tỷ lệ tăng sinh MM MHD	
	TB \pm SD	Số lượng (n=128)	Tỷ lệ %
Khớp cổ tay		116	90,6
Mu tay	$2,9 \pm 1,6$	109	85,2
Gan tay	$1,1 \pm 1,0$	48	37,5
Phía trụ	$1,1 \pm 0,9$	48	37,5
MCP II		42	32,8
Gan tay	$0,3 \pm 0,5$	28	21,9
Mu tay	$0,4 \pm 0,8$	28	21,9
MCP III		31	24,2
Gan tay	$0,1 \pm 0,4$	12	9,4
Mu tay	$0,4 \pm 0,9$	22	17,2
PIP II		20	15,6
Gan tay	$0,1 \pm 0,5$	15	11,7
Mu tay	$0,1 \pm 0,5$	11	8,6
PIP III		18	14,1
Gan tay	$0,1 \pm 0,4$	14	10,9
Mu tay	$0,2 \pm 0,6$	13	10,2
MTP II (Mu chân)	$0,1 \pm 0,5$	11	8,6
MTP V (Mu chân)	$0,2 \pm 0,5$	16	12,5
Tổng điểm	$7,4 \pm 5,0$	120	93,8

Nhận xét: Có 93,8% người bệnh có ít nhất một khớp tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên hình ảnh siêu âm. Trong đó, phần lớn ở khớp cổ tay: mu tay (85,2%), gan tay (37,5%) và phía trụ (37,5%). Tổng điểm PDUS trung bình là $7,4 \pm 5,0$.

Bảng 3.7. Đặc điểm tổn thương viêm gân trên GSUS và PDUS tại T0

Viêm gân	Tỉ lệ viêm (GSUS)		Tỉ lệ tăng sinh mạch máu (PDUS)	
	Số lượng (n=128)	Tỉ lệ %	Số lượng (n=128)	Tỉ lệ %
Khớp cổ tay	6	4,7	7	5,5
Mu tay	2	1,6	2	1,6
Gan tay	4	3,1	4	3,1
Phía trụ	2	1,6	2	1,6
MCP II	6	4,7	5	3,9
Gan tay	6	4,7	5	3,9
Mu tay	0	0,0	0	0,0
MCP III	9	7,0	9	7,0
Gan tay	9	7,0	8	6,3
Mu tay	1	0,8	1	0,8
Chung	17	13,3	16	12,5
	GSUS		PDUS	
Trung bình điểm viêm gân	0,18 ± 0,23		0,21 ± 0,19	

Nhận xét: Tổn thương viêm gân trên siêu âm GSUS và PDUS có tỉ lệ thấp (3,9% - 7,0%). Trong đó, cao nhất là ở MCP III với tỉ lệ là 7,0%.



Biểu đồ 3.5. Tỉ lệ bào mòn xương trên siêu âm 7 khớp (GSUS) theo thang điểm US7 tại T0

Nhận xét: Tỷ lệ bào mòn xương ở các mặt cắt theo thang điểm US7 ghi nhận trên siêu âm là từ 1,6% đến 18,3%. Trong đó cao nhất ở khớp MTP V (mặt cắt bên) với tỷ lệ 18,3%.

Bảng 3.8. So sánh khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng và siêu âm

Vị trí khớp	Khớp sưng hoặc đau		Viêm MHD trên GSUS		p
	Số lượng BN (n=128)	Tỷ lệ %	Số lượng BN (n=128)	Tỷ lệ %	
Cổ tay	107	83,6	110	85,9	>0,05
MCP II	44	34,3	114	89,1	<0,001
MCP III	42	32,8	102	79,7	<0,001
PIP II	48	37,5	112	87,5	<0,001
PIP III	39	30,5	113	88,3	<0,001
MTP II	32	25,0	100	78,1	<0,001
MTP V	21	16,4	95	74,2	<0,001

Nhận xét: Tại vị trí các khớp MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II, MTP V siêu âm phát hiện viêm MHD chiếm tỷ lệ cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ sưng hoặc đau khớp trên lâm sàng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.9. Tỷ lệ bệnh nhân không sưng, đau khớp trên lâm sàng nhưng có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp

Các khớp quy ước theo US7	Khớp không sưng hoặc đau	Tăng sinh mạch máu MHD trên PDUS	
	Số lượng BN	Số lượng BN	Tỷ lệ %
Cổ tay	11	2	18,1
MCP II	84	8	9,5
MCP III	86	11	12,8
PIP II	80	9	11,3
PIP III	89	7	7,9
MTP II	96	12	12,5
MTP V	107	3	2,8

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân không sưng hoặc đau khớp trên lâm sàng nhưng siêu âm Doppler năng lượng phát hiện có tăng sinh mạch máu MHD theo thang điểm US7 từ 2,8% đến 18,1%, tỷ lệ này cao nhất ở khớp cổ tay (18,1%).

Bảng 3.10. So sánh tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm và X-quang tại T0

Các khớp quy ước theo US7	Bào mòn xương trên siêu âm (n= 128)		Bào mòn xương trên X-quang (n= 128)	
	Số lượng BN	Tỉ lệ %	Số lượng BN	Tỉ lệ %
Chung	52	40,6	15	11,7
MCP II	26	20,4	2	1,5
MCP III	15	11,7	2	1,5
PIP II	8	6,2	3	2,3
PIP III	8	6,2	5	3,9
MTP II	11	8,6	2	1,5
MTP V	36	28,1	2	1,5
p < 0,05				

Nhận xét: Tỷ lệ bào mòn xương phát hiện trên siêu âm (40,6%) cao hơn so với tỷ lệ phát hiện trên X- quang (11,7%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2. Mối liên quan giữa siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh (n=128)

Bảng 3.11. Mối tương quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS theo thang điểm US7 với một số chỉ số lâm sàng

Chỉ số	n	r	p
Số khớp đau	128	0,28	< 0,001
Số khớp sưng	128	0,23	< 0,001
Điểm đau VAS	128	0,17	0,03
Thời gian CKBS	128	0,16	0,04
Thang điểm HAQ	128	0,18	0,03

Nhận xét: Tổng điểm siêu âm GSUS có mối tương quan tuyến tính thuận, mức độ yếu với số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,05$.

Bảng 3.12. Mối tương quan giữa tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS theo thang điểm US7 với một số chỉ số lâm sàng

Chỉ số	n	r	p
Số khớp đau	128	0,29	< 0,001
Số khớp sưng	128	0,30	< 0,001
Điểm đau VAS	128	0,19	0,03
Thời gian CKBS	128	0,21	0,03
Thang điểm HAQ	128	0,20	0,02

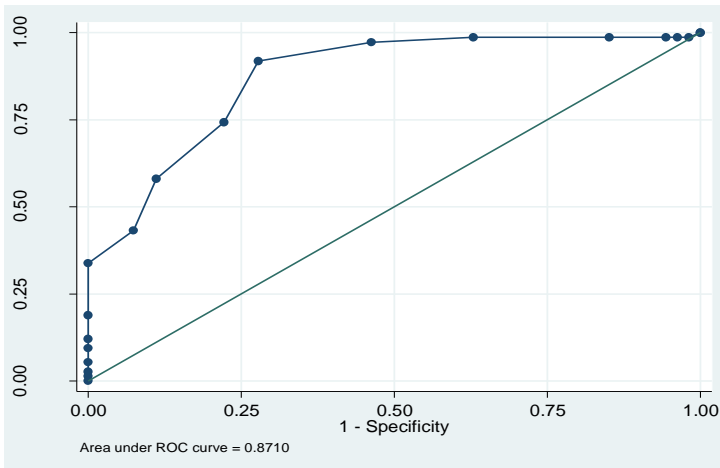
Nhận xét: Tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS có mối tương quan tuyến tính thuận, mức độ yếu với số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,05$.

Biểu đồ 3.6 – 3.11: Mối liên quan giữa siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh (n=128)

được tóm tắt kết quả dưới dạng bảng sau:

Thang điểm	Tổng điểm GSUS	Tổng điểm PDUS
DAS 28- CRP	$r = 0,49$ ($p < 0,001$)	$r = 0,55$ ($p \leq 0,001$)
SDAI	$r = 0,44$ ($p \leq 0,001$)	$r = 0,48$ ($p = 0,001$)
CDAI	$r = 0,37$ ($p < 0,001$)	$r = 0,39$ ($p < 0,001$)

Nhận xét: Tổng điểm GSUS, PDUS tương quan với thang điểm DAS28-CRP, SDAI, CDAI với $p \leq 0,001$ ($r: 0,37- 0,55$)

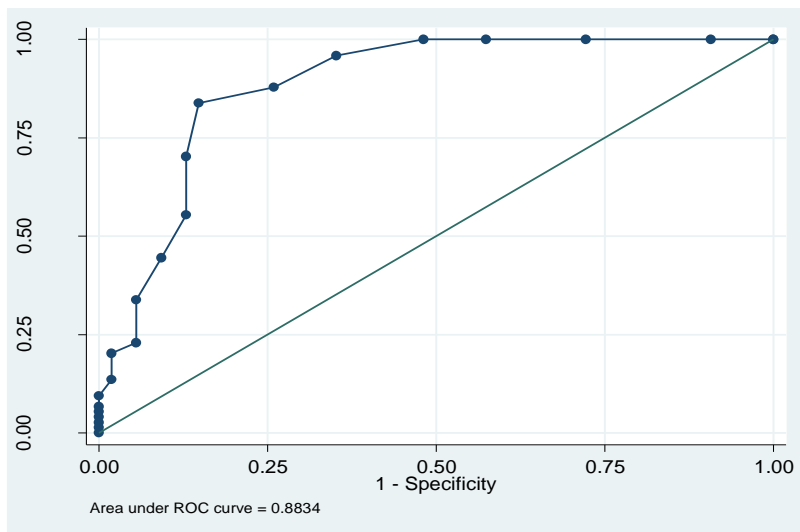


Biểu đồ 3.12. Diện tích dưới đường cong dự báo DAS28- CRP theo tổng điểm siêu âm 7 khớp (GSUS)

Bảng 3.13. Độ nhạy và độ đặc hiệu của GSUS trong dự báo DAS28- CRP

Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTCD +	GTCD -
≥3	98,65%	1,85%	1,0051	0,7297
≥4	98,65%	3,70%	1,0244	0,3649
≥5	98,65%	5,56%	1,0445	0,2432
≥6	98,65%	14,81%	1,158	0,0912
≥7	98,65%	37,04%	1,5668	0,0365
≥8	97,30%	53,70%	2,1016	0,0503
≥9	91,89%	72,22%	3,3081	0,1123
≥10	74,32%	77,78%	3,3446	0,3301
≥11	58,11%	88,89%	5,2297	0,4713
≥12	43,24%	92,59%	5,8378	0,613

Nhận xét: Lựa chọn điểm cắt tối ưu của GSUS là 9 điểm với độ nhạy: 91,89%; độ đặc hiệu: 72,22%.



Biểu đồ 3.13. Diện tích dưới đường cong dự báo DAS28-CRP theo tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS

Bảng 3.14. Độ nhạy và độ đặc hiệu của PDUS trong dự báo DAS28- CRP

Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTCD +	GTCD -
≥3	100,00%	42,59%	1,7419	0
≥4	100,00%	51,85%	2,0769	0
≥5	95,95%	64,81%	2,7269	0,0625
≥6	87,84%	74,07%	3,388	0,1642
≥7	83,78%	85,19%	5,6554	0,1904
≥8	70,27%	87,04%	5,4209	0,3416
≥9	55,41%	87,04%	4,2741	0,5124
≥10	44,59%	90,74%	4,8162	0,6106
≥11	33,78%	94,44%	6,0811	0,7011
≥12	22,97%	94,44%	4,1351	0,8156
≥13	20,27%	98,15%	10,9459	0,8123
≥14	13,51%	98,15%	7,2973	0,8812

Nhận xét: Lựa chọn điểm cắt tối ưu của PDUS là 6 điểm với độ nhạy: 87,84%; độ đặc hiệu: 74,07%.

Bảng 3.15. So sánh tổng điểm siêu âm GSUS, siêu âm Doppler năng lượng PDUS với chỉ số CRP

Siêu âm	CRP ≤ 0,5	CRP > 0,5	Giá trị p
	TB ± SD	TB ± SD	
Tổng điểm GSUS	7,3 ± 0,4	8,5 ± 0,3	0,06
Tổng điểm PDUS	3,3 ± 0,5	5,5 ± 0,4	0,006

Nhận xét: Trung bình tổng điểm GSUS và PDUS ở nhóm người bệnh có CRP ≤ 0,5 mg/dL đều thấp hơn so với nhóm CRP > 0,5 (7,3 so với 8,5 và 3,3 so với 5,5). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tổng điểm PDUS với p < 0,05.

Bảng 3.16. So sánh tổng điểm siêu âm GSUS, siêu âm Doppler năng lượng PDUS với chỉ số máu lắng 1h

Siêu âm	Máu lắng 1h ≤ 20	Máu lắng 1h > 20	Giá trị p
	TB ± SD	TB ± SD	
Tổng điểm GSUS	7,4 ± 0,5	8,4 ± 0,3	0,12
Tổng điểm PDUS	3,9 ± 0,8	5,2 ± 0,4	0,21

Nhận xét: Trung bình tổng điểm GSUS và PDUS ở nhóm người bệnh có máu lắng 1 giờ ≤ 20 đều thấp hơn so với nhóm có máu lắng 1 giờ > 20

(7,4 so với 8,4 và 3,9 so với 5,2). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

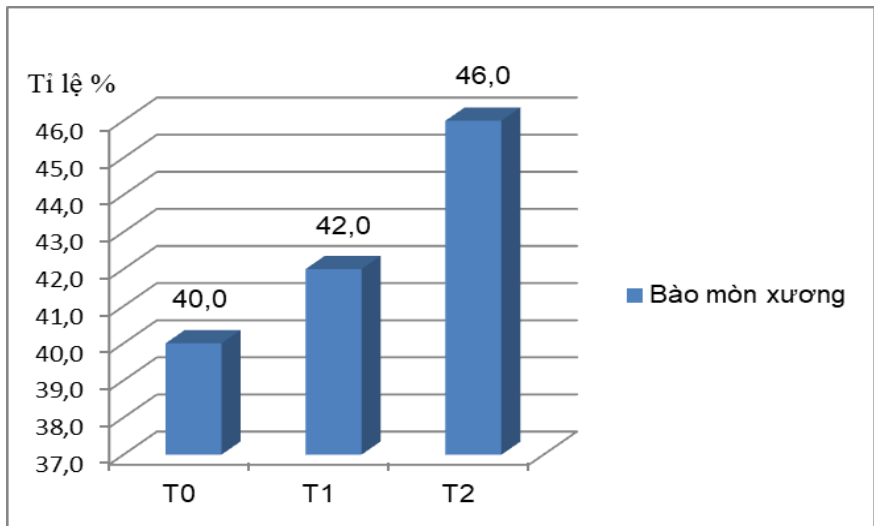
3.3. Theo dõi hiệu quả điều trị tại thời điểm sau 03 tháng (T1) và sau 06 tháng (T2) của bệnh nhân nghiên cứu (n= 50)

Biểu đồ 3.14- 3.15: Tổng điểm siêu âm 7 khớp GSUS, PDUS theo thang điểm US7 tại các thời điểm T0, T1 và T2

Được tóm tắt kết quả dưới dạng bảng sau:

	T0	T1	T2	p1	p2
GSUS	9,1 ± 3,3.	7,2 ± 2,9	5,9 ± 2,6	p = 0,003	p < 0,001
PDUS	7,0 ± 4,2.	3,2 ± 2,9	2,0 ± 2,2	p = 0,002	p < 0,001

Nhận xét: Trung bình tổng điểm GSUS, PDUS đã giảm đáng kể tại các thời điểm theo dõi. Giá trị p tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng so với thời điểm ban đầu lần lượt là $p=0,003$; $p<0,001$ và $p = 0,002$ và $p < 0,001$, có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.16. Tỉ lệ bệnh nhân có bào mòn xương tại T0, T1 và T2

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có bào mòn xương có sự gia tăng tại các thời điểm theo dõi, từ 40,0% tại thời điểm ban đầu lên 42,0% tại thời điểm 3 tháng và 46,0% tại điểm 6 tháng. Tuy nhiên, mức độ tăng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.18. So sánh mức độ cải thiện bệnh theo tổng điểm siêu âm GSUS và siêu âm Doppler năng lượng PDUS với chỉ số DAS 28 (n=50)

Chỉ số	Δ 0 - 3 tháng	Δ 0 - 6 tháng	Δ 3 - 6 tháng	p1	p2	p3
	TB (95% CI)	TB (95% CI)	TB (95% CI)			
GSUS	-2,39 (-3,17; -1,6)	-4,26 (-5,21; -3,31)	-1,57 (-2,31; -0,83)	<0,001	<0,001	<0,01
PDUS	-4,19 (-5,15; -3,23)	-5,28 (-6,36; -4,2)	-1,53 (-2,22; -0,84)	<0,001	<0,001	<0,01
DAS28-CRP	-1,09 (-1,33; -0,85)	-1,7 (-2,02; -1,38)	-0,74 (-0,94; -0,53)	<0,001	<0,001	<0,01
DAS28-ESR	-1,12 (-1,35; -0,89)	-1,71 (-2,03; -1,4)	-0,74 (-0,96; -0,51)	<0,001	<0,001	<0,01

(p1: T1 so với T0, p2: T2 so với T0, p3: T2 so với T1)

Nhận xét: Chỉ số siêu âm GSUS, PDUS giảm nhanh và rõ rệt hơn so với chỉ số DAS28. Tất cả các chỉ số GSUS, PDUS, DAS28- CRP và DAS28-ESR đều giảm sau 3 tháng và 6 tháng điều trị ($p < 0,001$).

Bảng 3.19. So sánh tỉ lệ % cải thiện theo tổng điểm GSUS và PDUS với chỉ số DAS28 (n=50)

Chỉ số	% 0 - 3 tháng	% 0 - 6 tháng	% 3 - 6 tháng
	TB (95% CI)	TB (95% CI)	TB (95% CI)
GSUS	-21,71 (-29,33; -14,09)	-38,42 (-45,41; -31,42)	-16,96 (-25,11; -8,81)
PDUS	-38,15 (-64,32; -11,98)	-67,5 (-79,2; -55,8)	-40,43 (-58,47; -22,39)
DAS28-CRP	-19,25 (-23,65; -14,86)	-30,33 (-35,88; -24,78)	-16,29 (-20,67; -11,91)
DAS28-ESR	-18,29 (-22,05; -14,53)	-27,66 (-32,52; -22,8)	-14,09 (-18,97; -9,2)

Nhận xét: PDUS là chỉ số có mức độ giảm đáng kể nhất với trung bình là 38,15% sau 3 tháng điều trị và lên tới 67,5% sau 6 tháng điều trị so với thời điểm đánh giá ban đầu. Tiếp đến là GSUS với 21,71% và 38,42% tương ứng với 3 tháng và 6 tháng điều trị. Trong khi đó, hai chỉ số DAS28-CRP và DAS28-ESR có mức độ giảm thấp hơn với <20% sau 3 tháng và <30% sau 6 tháng.

Bảng 3.22. Khả năng tiên lượng của siêu âm 7 khớp GSUS theo thang điểm US7 đối với tiêu chuẩn lui bệnh theo ACR

GSUS	Hệ số hồi quy	95% CI		Giá trị p
Khớp cổ tay				
Mu tay	0,26	0,05	0,46	0,014
Gan tay	0,15	-0,13	0,43	0,294
Phía trụ	0,21	0,00	0,41	0,049
MCP II (Gan tay)	0,23	-0,11	0,58	0,184
MCP III (Gan tay)	0,35	0,02	0,68	0,038
PIP II (Gan tay)	-0,05	-0,62	0,53	0,876
PIP III (Gan tay)	0,16	-0,40	0,72	0,57
MTP II (Mu chân)	0,18	-0,18	0,54	0,321
MTP V (Mu chân)	0,07	-0,27	0,42	0,68
Tổng điểm GSUS	0,08	0,01	0,15	0,046

Nhận xét: Tổng điểm GSUS tại khớp cổ tay tại vị trí mu tay, phía trụ, MCP III có sự liên quan thuận với ACR ở người bệnh (Hệ số hồi quy > 0; p<0,05).

Bảng 3.23. Khả năng tiên lượng của siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp PDUS theo thang điểm US7 đối với tiêu chuẩn lui bệnh theo ACR

PDUS	Hệ số hồi quy	95% CI		Giá trị p
Khớp cổ tay				
Mu tay	0,26	0,07	0,44	0,007
Gan tay	0,43	0,18	0,68	0,001
Phía trụ	0,43	0,17	0,69	0,001
MCP II				
Gan tay	0,24	-0,13	0,61	0,209
Mu tay	-0,02	-0,26	0,22	0,883
MCP III				
Gan tay	-0,35	-0,90	0,21	0,218
Mu tay	-0,10	-0,33	0,13	0,388
PIP II				
Gan tay	0,29	-0,15	0,73	0,199
Mu tay	0,27	-0,13	0,68	0,183
PIP III				
Gan tay	0,21	-0,25	0,68	0,369
Mu tay	0,15	-0,16	0,46	0,339
MTP II (Mu chân)	0,10	-0,26	0,47	0,583
MTP V (Mu chân)	-0,04	-0,46	0,39	0,869
Tổng điểm PDUS	0,07	0,02	0,12	0,003

Nhận xét: Tổng điểm PDUS và điểm tăng sinh mạch tại khớp cổ tay ở cả 3 mặt cắt trên PDUS có sự liên quan thuận với ACR ở người bệnh (Hệ số hồi quy > 0; p< 0,05).

Bảng 3.24. Các yếu tố liên quan đến cải thiện bệnh tốt theo tiêu chuẩn EULAR

Các yếu tố	OR	95% CI		P
DAS28- CRP				
Hoạt động mạnh	1			
Không hoạt động	2,78	1,11	6,95	0,03
GSUS				
≥ 9 điểm	1			
< 9 điểm	3,30	1,32	8,22	0,01
PDUS				
≥ 6 điểm	1			
< 6 điểm	2,23	0,91	5,48	0,03

Nhận xét: Các bệnh nhân có GSUS < 9 điểm, PDUS < 6 điểm, DAS28-CRP không hoạt động tại thời điểm ban đầu có xu hướng đạt cải thiện tốt theo EULAR tốt hơn các bệnh nhân khác (p< 0,05).

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm siêu âm, âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 ở bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm ban đầu T0.

Trong nghiên cứu, tỉ lệ phát hiện viêm màng hoạt dịch tại khớp MCP II: 89,1%; khớp MCP III: 79,7%; khớp PIP II: 87,5%; khớp PIP III: 88,3%; khớp MTP II: 78,1%; khớp MTPV: 74,2%; cao hơn có ý nghĩa thống kê với p< 0,001 so với tỉ lệ này trên lâm sàng lần lượt là: 34,3%; 32,8%; 37,5%; 30,5%; 25,0%; 16,4% (Bảng 3.8). Như vậy, siêu âm cho phép phát hiện tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân VKDT có viêm màng hoạt dịch mà lâm sàng không phát hiện được. Viêm MHD là tổn thương cơ bản và xuất hiện sớm nhất trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Theo khuyến cáo của Hội thấp khớp học Châu Âu điều trị VKDT sớm ngay từ giai đoạn có viêm màng hoạt dịch, ngăn chặn tổn thương phá hủy khớp không hồi phục. Việc phát hiện sớm tình trạng viêm MHD bằng siêu âm sẽ giúp thầy thuốc lâm sàng can thiệp điều trị sớm, lựa chọn phác đồ phù hợp cho người bệnh.

Sử dụng phương pháp siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 trên 128 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, chúng tôi phát hiện tỉ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch tại các khớp lần lượt là: khớp cổ tay: 90,6%; khớp MCP II: 32,8%; khớp MCP III: 24,2%; khớp PIP II: 15,6%; khớp PIP III: 14,1%; khớp MTP II: 8,6%; khớp MTPV: 12,5% (Bảng 3.6). Tỉ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch tại vị trí khớp cổ tay cao nhất tới 90,6%, đây cũng là vị trí khớp đầu tiên xuất hiện sưng đau trên lâm sàng chiếm tỉ lệ cao nhất 43,8%. Trong các đợt tiến triển, tình trạng MHD khớp viêm sẽ xuất hiện tăng sinh mạch máu trong màng hoạt dịch, siêu âm Doppler năng lượng với độ nhạy cao cho phép phát hiện được các tín hiệu tăng sinh mạch máu. Tình trạng viêm càng nặng thì mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch cũng như các tín hiệu mạch phát hiện được trên siêu âm Doppler năng lượng càng cao. Như vậy, siêu âm Doppler năng lượng cho phép đánh giá chính xác bản chất, mức độ hoạt động của viêm màng hoạt dịch vượt trội so với siêu âm đen trắng chỉ phát hiện đơn thuần tình trạng viêm.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: ở các bệnh nhân VKDT không có sưng hoặc đau khớp trên lâm sàng nhưng siêu âm Doppler năng lượng phát hiện có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch tại vị trí 7 khớp có tỉ lệ từ 2,8% đến 18,1% , trong đó tại vị trí khớp cổ tay tỉ lệ cao nhất (18,1%) (Bảng 3.9). Đây là các khớp có tình trạng viêm màng hoạt dịch không triệu chứng (asymptomatic synovitis) hay còn gọi là viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng (subclinical synovitis). Mục đích cuối cùng của điều trị VKDT là đạt được sự lui bệnh (remission), tức là không có tình trạng viêm màng hoạt dịch. Nhưng với sự phát hiện tình trạng viêm MHD dưới lâm sàng này làm cho chiến lược quản lý điều trị VKDT cũng như định nghĩa về sự thuyên giảm bệnh cần phải thay đổi. Các liệu pháp can thiệp điều trị cần phải tích cực hơn, mạnh mẽ hơn, và cần theo dõi lâu dài nhóm khớp này có thể phát hiện những thay đổi mới mang tính cách mạng trong điều trị. Điều này hoàn toàn được ủng hộ bởi trong thực tế điều trị lâm sàng, rất nhiều tác giả công bố rằng, mặc dù tình trạng viêm màng hoạt dịch đã khống chế được, bệnh nhân không hề có triệu chứng trên lâm sàng nhưng các tổn thương, đặc biệt là bào mòn xương vẫn xuất hiện và nặng dần theo thời gian.

Tỉ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm GSUS và X- quang ghi nhận trong nghiên cứu lần lượt là 40,6% và 11,7%. Và khi so sánh

tỷ lệ phát hiện có bào mòn xương bằng siêu âm với X- quang tại từng khớp theo thang điểm US7 cho thấy tỉ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm GSUS cao hơn đáng kể so với chụp X- quang thông thường, cụ thể tại các khớp MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II, MTP V lần lượt là 20,4; 11,7; 6,2; 6,2; 8,6; 22,2 so với 1,5; 1,5; 2,3; 3,9; 1,5; 1,5 (Bảng 3.10). Trong điều kiện chẩn đoán bằng MRI còn hạn chế do kinh phí cao và độ nhạy thấp của X- quang, siêu âm GSUS có thể coi như phương tiện hàng đầu trong chẩn đoán bào mòn xương ở người bệnh viêm khớp dạng thấp.

4.2. Mối tương quan giữa siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối tương quan tuyến tính giữa GSUS, PDUS với thang điểm DAS28- CRP, SDAI, CDAI ($p \leq 0,001$; r : 0,37- 0,55) (Biểu đồ 3.6- 3.11). Cùng khảo sát mối tương quan này, Carotti M và cộng sự (2002), sử dụng siêu âm Doppler năng lượng để đánh giá tổn thương màng hoạt dịch khớp gối ở 42 bệnh nhân VKDT, cho thấy có mối tương quan giữa mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch với chỉ số DAS, không tương quan với tuổi, thời gian mắc bệnh. Annamaria Iagnocco và cộng sự (2015), nghiên cứu trên 68 bệnh nhân VKDT được theo dõi liên tục từ khi bắt đầu điều trị kháng TNF α đến sau đó 3 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối tương quan thuận giữa sự giảm tổng điểm siêu âm và thang điểm DAS 28 ($r=0,38$; $p= 0,001$). Một nghiên cứu khác của Vreju FL cùng cộng sự (2011), trên 65 bệnh nhân VKDT được chẩn đoán sớm với thời gian bị bệnh dưới 12 tháng, được điều trị bằng DMARDs. Tác giả thấy rằng chỉ số DAS có giá trị tương đương với điểm siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh. Như vậy, siêu âm Doppler năng lượng được coi là chỉ số không xâm lấn có giá trị để đánh giá tổn thương của màng hoạt dịch cũng như mức độ hoạt động ở giai đoạn sớm của bệnh VKDT. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Như Hoa (2019), trên 229 bệnh nhân VKDT, nghiên cứu mô tả cắt ngang, sử dụng thang điểm siêu âm 6 khớp (khớp bàn ngón tay II, III, khớp ngón gàn ngón tay II hai bên) đánh giá mức độ hoạt động của bệnh nhân VKDT, kết quả cho thấy: chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính cộng dồn 6 khớp và định lượng cộng dồn 6 khớp có mối tương quan tuyến tính với thang điểm DAS28CRP, SDAI và CDAI

với $p < 0,001$. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước, đều thấy có mối tương quan thuận giữa siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng với các chỉ số hoạt động bệnh trên lâm sàng: DAS 28, CDAI, SDAI.

Nghiên cứu của chúng tôi xác định được các điểm cắt của GSUS và PDUS bằng phân tích ROC. Trong đó, đối với GSUS, điểm cắt tối ưu là ≥ 9 điểm với độ nhạy: 91,89%; độ đặc hiệu: 72,22% (Bảng 3.13), (Biểu đồ 3.12). Với PDUS là ≥ 6 điểm với độ nhạy: 87,84%; độ đặc hiệu: 74,07% (Bảng 3.14), (Biểu đồ 3.13). Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng khớp, đồng thời xác định điểm cắt có ý nghĩa lâm sàng trong đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT trên hình ảnh siêu âm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, siêu âm GSUS và PDUS 7 khớp đều có độ nhạy cao khi so sánh với mức độ hoạt động bệnh theo DAS-28 CRP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa củng cố quan điểm từ các nghiên cứu khác trên thế giới khi cho thấy siêu âm khớp đang là công cụ đánh giá hiệu quả, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhằm bổ sung cho các đánh giá lâm sàng trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh và theo dõi điều trị ở người bệnh VKDT.

4.3. Theo dõi hiệu quả điều trị của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại thời điểm sau 03 tháng (T1) và sau 06 tháng điều trị (T2).

Phần lớn người bệnh đều có cải thiện tốt đánh giá theo GSUS và PDUS. Trung bình tổng điểm GSUS đã giảm đáng kể tại các thời điểm theo dõi. Tại thời điểm ban đầu, trung bình tổng điểm GSUS là $9,1 \pm 3,3$. Tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, tổng điểm GSUS đã giảm xuống $7,2 \pm 2,9$ và tại thời điểm 6 tháng sau điều trị là $5,9 \pm 2,6$. Giá trị p tại 2 thời điểm 3 tháng và 6 tháng so với thời điểm ban đầu lần lượt là $p=0,003$ và $p<0,001$, có ý nghĩa thống kê (Biểu đồ 3.14). Trong khi đó với PDUS, tại thời điểm ban đầu, trung bình tổng điểm GSUS là $7,0 \pm 4,2$. Tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, tổng điểm PDUS đã giảm xuống $3,2 \pm 2,9$ và tại thời điểm 6 tháng sau điều trị là $2,0 \pm 2,2$. Giá trị p tại 2 thời điểm 3 tháng và 6 tháng so với thời điểm ban đầu lần lượt là $p=0,003$ và $p<0,001$, có ý nghĩa thống kê (Biểu đồ 3.15). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Backhaus và cộng sự thực hiện năm 2013 tại Đức khi điểm trung bình GSUS đã giảm từ 9,0 xuống 4,4 và PDUS giảm từ 4,0 xuống 1,3 sau 12 tháng điều trị với DMARD bậc 1. Nghiên cứu của

Halil Harman và cộng sự thực hiện tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2015 cũng báo cáo kết quả tương tự khi điểm trung bình GSUS giảm từ $11,25 \pm 4,75$ tại thời điểm ban đầu xuống $7,81 \pm 5,11$ sau 3 tháng và $4,77 \pm 3,74$ sau 6 tháng. Trong khi đó, PDUS giảm từ $9,05 \pm 4,38$ xuống $3,57 \pm 2,74$ sau 3 tháng và $1,17 \pm 1,08$ sau 6 tháng. Cũng thực hiện bởi Backhaus và cộng sự trong một nghiên cứu năm 2009, trung bình điểm GSUS đã giảm từ $8,1 \pm 5,8$ xuống $8,1 \pm 5,8$ và $5,5 \pm 5,5$; PDUS từ $3,3 \pm 4,0$ xuống $2,4 \pm 3,6$ và $2,0 \pm 3,5$ tương ứng với 3 và 6 tháng sau điều trị. Kết quả cho thấy hiệu quả của phác đồ DMARDS trên bệnh nhân VKDT và siêu âm GSUS và PDUS có độ tin cậy và đánh giá tốt sự tiến triển và thuyên giảm của người bệnh.

Khi khảo sát tỷ lệ bào mòn xương tại các thời điểm ban đầu, sau 3 tháng, 6 tháng điều trị, chúng tôi thấy tỉ lệ bệnh nhân có bào mòn xương có sự gia tăng tại các thời điểm theo dõi, từ 40,0% tại thời điểm ban đầu lên 42,0% tại thời điểm 3 tháng và 46,0% tại điểm 6 tháng (Biểu đồ 3.16). Như vậy mặc dù lâm sàng có cải thiện, khớp không sưng đau, đạt lui bệnh trên lâm sàng, nhưng quá trình hủy xương âm thầm diễn ra và gây phá hủy khớp ở bệnh nhân VKDT. Đây cũng là căn cứ để việc tối ưu hóa điều trị ở bệnh nhân VKDT không chỉ dừng lại ở việc giảm sưng đau khớp, lui bệnh trên lâm sàng, mà phải nhằm đến ngăn chặn và hạn chế phá hủy khớp. Để đạt được mục tiêu này cần phải sử dụng công cụ siêu âm khớp hỗ trợ các công cụ lâm sàng, trong việc phát hiện ra những trường hợp viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng, chính những trường hợp viêm màng hoạt dịch dai dẳng kéo dài này sẽ dẫn đến hủy xương, tổn thương cấu trúc khớp ở bệnh nhân VKDT. Cũng nghiên cứu trên bệnh nhân VKDT, tác giả Werner và cộng sự năm 2005, đã sử dụng cộng hưởng từ, siêu âm, X- quang để theo dõi sự thay đổi của viêm màng hoạt dịch và tổn thương bào mòn xương sau 7 năm điều trị bằng thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (1996 – 2003), tác giả thấy rằng viêm màng hoạt dịch có giảm đi nhưng bào mòn xương vẫn tiếp tục tiến triển theo thời gian. Đồng thời, kết quả còn báo cáo siêu âm có độ nhạy gấp 7 lần so với X- quang trong chẩn đoán sớm bào mòn xương trong VKDT. Cộng hưởng từ và siêu âm cho phép theo dõi sự giảm viêm màng hoạt dịch, phát hiện sớm các tổn thương bào mòn xương và dự báo tổn thương bào mòn xương trong những năm tiếp theo.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau 3 tháng và 6 tháng điều trị chỉ số trung bình tổng điểm siêu âm GSUS, PDUS giảm nhanh và rõ rệt hơn so với chỉ số DAS (Bảng 3.18). Khi so sánh tỉ lệ % cải thiện

theo tổng điểm GSUS và PDUS với chỉ số DAS, tổng điểm PDUS là chỉ số có mức độ giảm đáng kể nhất với trung bình là 38,15% sau 3 tháng điều trị và lên tới 67,5% sau 6 tháng điều trị so với thời điểm đánh giá ban đầu. Tiếp đến là GSUS với 21,71% và 38,42% tương ứng với 3 tháng và 6 tháng điều trị. Trong khi đó, hai chỉ số DAS28-CRP và DAS28-ESR có mức độ giảm thấp hơn với <20% sau 3 tháng và <30% sau 6 tháng. Tổng điểm siêu âm GSUS và PDUS khi so sánh với DAS28-CRP và DAS28-ESR, cho thấy độ nhạy tốt hơn khi đánh giá sự thay đổi hoạt động bệnh của người bệnh VKDT (Bảng 3.19). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Backhaus 2013, khi trung bình mức độ giảm của GSUS và PDUS sau 12 tháng điều trị đạt từ 51,1% - 80% ở các bệnh nhân điều trị bằng DMARDS. Delta giảm trung bình của GSUS là -4,26 (95% CI= -5,21; -3,31) và PDUS là -5,28 (95% CI = -6,36; -4,2). Điều này gợi ý bổ sung siêu âm GSUS và PDUS như một tiêu chuẩn thường quy trong thực hành lâm sàng quản lý và theo dõi bệnh VKDT là cần thiết nhằm đánh giá tốt hơn tiến triển của người bệnh.

Lui bệnh là mục tiêu hàng đầu của điều trị VKDT. Tình trạng lui bệnh được coi là lý tưởng bao gồm sự không xuất hiện các triệu chứng bệnh, đồng thời là không thay đổi về mặt cấu trúc và chức năng vận động theo thời gian. Theo các hướng dẫn quốc tế, lui bệnh trên lâm sàng được định nghĩa là tình trạng bệnh không hoạt động hoặc hoạt động ở mức tối thiểu, dựa trên các chỉ số tổng hợp bao gồm các đánh giá của bác sĩ và bệnh nhân, đánh giá lâm sàng và chỉ số cận lâm sàng. Trong thực tế lâm sàng, các chỉ số tổng hợp bao gồm DAS28, CDAI và SDAI đều bao gồm các đánh giá chủ quan của người bệnh, trong đó chủ yếu là tự đánh giá mức độ đau của các khớp đánh giá. Do đó, nhiều trường hợp người bệnh có thể đưa ra đánh giá không chính xác làm giảm độ đặc hiệu của các công cụ đánh giá. Ví dụ, các bệnh nhân ở giai đoạn sớm có thể tự đánh giá cao hơn mức độ hoạt động bệnh, trong khi đó, các bệnh nhân sau khi được điều trị có thể cảm thấy thuyên giảm về mức độ sưng và đau, tuy nhiên, thực tế các khớp tổn thương có thể vẫn tồn tại. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy, sự lui bệnh trên lâm sàng không có sự liên quan tới tổn thương cấu trúc của khớp, trong đó, một số người bệnh được điều trị còn có mức độ tổn thương cấu trúc và chức năng ngày càng xấu đi, cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa hoạt động bệnh trên lâm sàng và các tổn thương khớp. Điều này cho thấy, siêu âm cho phép đánh giá lui bệnh và dự báo tình trạng tổn thương cấu trúc khớp mà các thang điểm lâm sàng đơn thuần không đánh giá được.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 ở bệnh nhân VKDT.

- Tại vị trí các khớp MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II, MTP V: tỉ lệ viêm màng hoạt dịch trên siêu âm theo thang điểm US7 (89,1%; 79,7%; 87,5%; 88,3%; 78,1%; 74,2%) cao hơn tỉ lệ sưng hoặc đau khớp trên lâm sàng (34,3%; 32,8%; 37,5%; 30,5%; 25,0%; 16,4%) ($p < 0,001$).

- Tỉ lệ bào mòn xương trên siêu âm theo thang điểm US7 (40,6%) cao hơn X-quang (11,7%) ($p < 0,05$).

- Tỉ lệ viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng tại 7 khớp (2,8% - 18,1%), tỉ lệ này cao nhất ở khớp cổ tay (18,1%).

2. Mối liên quan giữa tổng điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT

- Tổng điểm GSUS, PDUS tương quan với: số khớp đau, số khớp sưng, VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng, HAQ ($r = 0,19 - 0,30$; $p < 0,05$).

- Tổng điểm GSUS, PDUS tương quan tuyến tính với: DAS28- CRP, SDAI, CDAI ($r = 0,37 - 0,55$; $p < 0,001$).

- Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh:

+ Tại điểm cắt GSUS: 9 điểm (độ nhạy: 91,89%, độ đặc hiệu: 72,22%).

+ Tại điểm cắt PDUS: 6 điểm (độ nhạy: 87,84%, độ đặc hiệu: 74,07%).

3. Theo dõi hiệu quả điều trị của bệnh nhân VKDT bằng thang điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp

- Tổng điểm GSUS, PDUS theo thang điểm US7: thay đổi nhanh hơn, nhạy hơn so với DAS28 ($p < 0,001$) khi theo dõi hiệu quả điều trị sau 03 tháng và 06 tháng.

- Tổng điểm GSUS, PDUS có giá trị tiên lượng bệnh: bệnh nhân có tổng điểm GSUS < 9 điểm, tổng điểm PDUS < 6 điểm có xu hướng đạt cải thiện tốt theo EULAR tốt hơn các bệnh nhân khác ($p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

- Nên sử dụng thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp trong thực hành lâm sàng để đánh giá mức độ hoạt động và theo dõi hiệu quả điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp nhằm đạt mục tiêu điều trị lui bệnh ở cả cấp độ lâm sàng và hình ảnh.

- Cần thêm các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng.

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



NGUYEN THI NGA

**EVALUATION OF A NOVEL 7-JOINT POWER
DOPPLER ULTRASOUND SCORE (GERMAN US7 SCORE)
FOR THE DISEASE ACTIVITY AND TREATMENT
EFFECTIVENESS IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

Specialty : Rheumatology

Code : 62720142

DOCTOR OF MEDICINE THESIS ABSTRACT

HANOI - 2020

THESIS SUMMARY

Subject urgency: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common type of chronic, autoimmune arthritis. The primary and earliest lesion of the disease is synovitis. This damage destroys cartilage and bone in the cartilage, eventually leading to fibrosis, adhesion and deformity, causing disability for the patient. Assessing the disease activity and monitoring the treatment effectiveness of RA is crucial to decide the appropriate treatment strategy for patients, prevent the process of joint destruction. Scores measuring the disease activity currently being used such as DAS 28, CDAI, SDAI based on the number of swollen joints, pain or patient global assessment or both, show the limitations: possible affected by other diseases causing joint pain such as: osteoarthritis, fibromyalgia. Moreover, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP used in these scales are non-specific markers of inflammatory response, which can be affected by systemic conditions such as anemia, systemic infection, age, the appearance of immunoglobulins. In the past, X-rays were commonly used to diagnose joint damage, but the sensitivity of this method was low: 15% in patients with less than 6 months of RA, and 29% for more than 1 year of disease duration. Ultrasound has 7 times the sensitivity of X-rays in the early diagnosis of bone erosion in RA. Magnetic resonance has high sensitivity and detects synovitis, bone erosion early but has high cost. In the context of low-sensitivity X-rays, high-cost MRI, ultrasound is the first choice in the diagnosis of bone erosion. According to the recommendations of the European Association of Rheumatology, treating RA early from the period of synovitis will help prevent irreversible joint damage. Joint ultrasound, especially power Doppler ultrasound, directly investigates damaged joints for early detection of synovitis, synovial hypervascularity, bone erosion to assess disease activity and to monitor the effectiveness of treatment in RA patients. Although there are many advantages, but in Vietnam, there has not been any study using 7-joint power Doppler ultrasound score to evaluate the activity and monitor the treatment effectiveness of RA patients.

Objectives:

1. To describe features of gray-scale ultrasound, power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 score in rheumatoid arthritis patients.
2. To investigate the relationship between the total scores of 7-joint gray-scale ultrasound and power Doppler ultrasound in US7 score with indicators evaluating disease activity.
3. To monitor the effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis by the scores of 7-joint gray-scale ultrasound and power Doppler ultrasound.

New contributions of the thesis:

- This is the first study in Vietnam using 7-joint power Doppler ultrasound on the US7 score to evaluate the disease activity and treatment effectiveness of rheumatoid arthritis.

- Determining the incidence of subclinical synovitis (clinically non-swollen, non-pain joints, but power Doppler ultrasound detected a synovial hypervascularity). The rate of detection of synovitis on ultrasound in US7 score was higher than clinic and the rate of bone erosion was higher than X-ray.

- Investigate the relationship between the total score of gray-scale ultrasound (GSUS), the total score of power Doppler ultrasound (PDUS) with DAS28, SDAI, CDAI scale. Identify GSUS and PDUS cutoff points and calculate the sensitivity and specificity of GSUS and PDUS in assessing RA disease activity.

- Determining the total score of GSUS, PDUS changes earlier, more sensitive than the DAS28 when monitoring the effectiveness of treatment.

The thesis layout: The thesis consists of 131 pages including: Introduction and research objectives: 2 pages. Document overview: 32 page. Subjects and research methods: 27 page. Research results: 30 p. Discussion: 37 page. Conclusions and recommendations: 2 pages. There are 26 tables, 16 charts, 37 photos, pictures, 167 references (Vietnamese: 17, English: 150).

CHAPTER 1: OVERVIEW

Ultrasound allows direct examination of joint damage: synovial membrane, tendonitis lesions, bone erosion in rheumatoid arthritis. The primary damage of RA is synovitis, synovitis has an increase in vascular

proliferation, so power Doppler ultrasound with 3 times the sensitivity of color ultrasound allows little synovial signals to be captured, assessing the level of synovial hypervascularity, thereby assessing the level of synovitis. Ultrasound is 7 times more sensitive than X-rays in the early diagnosis of bone erosion in rheumatoid arthritis and plays an important role in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. Since 1994, with the development of power Doppler ultrasound, many studies around the world have identified ultrasound as a tool to assess disease activity and monitor the effectiveness of RA treatment. Wakefield RJ (2012) denotes that power Doppler ultrasound has been proved to be the best predictor of joint damage, with OR = 12, which is an independent predictive value. can be the key to long-term disease control, and can achieve rapid and significant control of disease levels at the visual level. Takahashi A (2005) denotes that power Doppler ultrasound helps to evaluate the effectiveness of treatment. A series of studies in the world using echo, power Doppler ultrasound on RA patients have stated that: power Doppler ultrasound is a method with high sensitivity and specificity in the shows bone erosion and synovitis at an early stage of the disease. Power Doppler ultrasound is considered to be a useful tool in assessing the disease activity of rheumatoid arthritis.

- Assess the disease activity according to ultrasound score including:

- + Qualitative synovial angiogenesis on power Doppler ultrasound according to Vreju F (2011): (0 points: no pulse signal; 1 point: mild congestion, single pulse signals; 2 point: moderate congestion, clustered pulse signals, accounting for $< 1/2$ area of synovial membrane; 3 points: severe congestion, clustered pulse signals, accounting for $> 1/2$ area of synovial membrane).

- + Qualitative synovial angiogenesis on power Doppler ultrasound according to Tamotsu Kamishima (2010): (0 points: no signal; 1 point: single pulse signals; 2 points: clustered pulse signals accounting for less than $1/3$ of the synovial thickness; 3 points: clustered pulse signals accounting for $1/3 - 1/2$ of synovial thickness; 4 points: clustered pulse signals accounting for over half of synovial thickness).

- + Quantifying synovial angiogenesis on power Doppler ultrasound by modified Klaus method: (Level 0: no signal; level 1: 1 - 4 signals; level 2: 5 - 8 signals; level 3: ≥ 9 signals).

Among them, the method of qualifying synovial angiogenesis according to Vreju (2011) is the most commonly used because it is easy to apply and has few errors comparing to the quantitative scale.

- Disease activity assessment by clinical scales:

DAS28 score

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{\text{Tender joint count}} + 0.28 \times \sqrt{\text{Swollen joint count}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \times \text{VAS} + 0.96$$

In which: VAS: patient or physician global assessment on a 100 mm scale.

CRP: C reactive protein

Interpretation:

- + DAS 28 < 2.6 : Remission
- + 2.6 ≤ DAS 28 < 3.2 : Low disease activity
- + 3.2 ≤ DAS 28 ≤ 5.1 : Moderate disease activity
- + DAS 28 > 5.1 : High disease activity

CDAI (clinical disease activity index)

CDAI = the number of tender joints + the number of swollen joints + the patient global health assessment + the care provider global health assessment.

Interpretation:

- + CDAI ≤ 2.8: Remission
- + 2.8 < CDAI ≤ 10: Low disease activity
- + 10 < CDAI ≤ 22: Moderate disease activity
- + CDAI > 22: High disease activity

SDAI (simplified disease activity index).

SDAI = the number of tender joints + the number of swollen joints + the patient global health assessment + the care provider global health assessment + CRP

Interpretation:

- + SDAI ≤ 3.3: Remission
- + 3.3 < SDAI ≤ 11.0: Low disease activity
- + 11.0 < SDAI ≤ 26: Moderate disease activity
- + SDAI > 26: High disease activity

The 7-joint ultrasound score (US7) includes: the wrist, MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II and MTP V joints. These are the joints that are frequently damaged in RA, which is the first scale to evaluate soft tissues: synovitis, tenosynovitis and bone erosion.

Standard ultrasound sections using the US7 score

Features \ Joint	Wrist (Section)	MCP/PIP II+III	MTP II+V	Number of sections
Synovitis (GSUS)	- Dorsal - Palmar - Ulnar	- Palmar	- Dorsal	9 (0- 27)
Synovitis (PDUS)	- Dorsal - Palmar - Ulnar	- Gan tay - Mu tay	- Dorsal	13 (0- 39)
Tendonitis, tenosynovitis (GSUS)	- Dorsal - Palmar - Ulnar	(MCP II+III) - Dorsal - Palmar		7 (0- 7)
Tendonitis, tenosynovitis (PDUS)	- Dorsal - Palmar - Ulnar	(MCP II+III) - Dorsal - Palmar		7 (0- 21)
Bone erosion		- Dorsal - Palmar - Radial (MCP II)	- Dorsal - Plantar - Lateral (MTP V)	14 (0- 14)

Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS

Subjects: The study was conducted on 128 inpatient and outpatient patients in Rheumatology Department - Bach Mai Hospital from January 2015 to December 2018, aged ≥ 18 years and diagnosed RA according to ACR 1987 or EULAR/ACR 2010 who meet the selection criteria:

- RA patients at stage I, II, III according to Steinbrocker classification;

- Patients treated with Methotrexate (MTX);

- Patients agrees to participate in the study.

Exclude patients with infection of more than one examined joint.

Research Design

Prospective, descriptive study.

Research methods: Patients who met the selection and exclusion criteria were enrolled in the study after agreeing to participate. Patients

were examined at three times: the time of starting the study (T0), after 3 months of MTX treatment (T1), after 3 months of MTX treatment (T2). At each time, the patients were examined: history, clinical symptoms, subclinical tests, ESR, CRP, RF, anti CCP; gray-scale ultrasound, power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 (wrist, MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II and MTP V joints on each side). Evaluation on standard sections using the US7 score: measurement of synovial thickness, assessment of synovial angiogenesis by qualitative methods of Vreju F (2011), detection of bone erosion, total score of synovitis on 7-joint gray-scale ultrasound (GSUS), total score of synovial hypervascularity on 7-joint power Doppler ultrasound (PDUS); X-ray of hand and foot on the same side with ultrasound (evaluation: bone erosion).

The study used Medison ultrasound machine, probes 7-16 mHz, adjustable frequency 750 -1000Hz. Ultrasound was performed by researchers at ultrasound room in Rheumatology Department. To limit errors on ultrasound, the doctor evaluates clinically independently from the sonographer. Patients after a full physical examination according to the research criteria, will be clinically evaluated for 7 joints (wrist, MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II and MTP V joints) on one side. The clinician will decide 7 joints on one side with more severe clinical manifestations (more swollen and tender). The researcher will perform an ultrasound at the joint selected by the clinical doctor. Clinical and ultrasound evaluation were conducted on the same day. This 7 joints continues to be assessed at time after 03 months (T1) and after 06 months (T2).

Data analysis: This research used SPSS 22.0 software.

Ethics in research: Patients were explained the purpose, method, rights and voluntarily participated in the study. Ultrasound is a safe, non-invasive procedure. The information of research subjects is kept confidential. Research is only for the purpose of protecting and improving the health of the community, not for any other purpose.

Chapter 3: RESEARCH RESULTS

The study was conducted from January 2015 to December 2018, in the initial 128 patients with rheumatoid arthritis (T0). Among them, we followed 50 patients with clinical and subclinical parameters at the two times: after 03 months (T1) and after 06 months (T2). The research results are as follows:

Average age: 54.9 ± 9.9 ; the age group from 50 to 60 accounts for the highest proportion (44.5%); 88.3% of patients were female; Average duration of illness: 5.0 ± 4.8 years; 63.3% of patients in stage 2; 93.8% of patients had RF positive and 54.7% of patients had Anti CCP positive; At baseline (T0): the prevalence of high disease activity on DAS28-CRP, SDAI and CDAI indicators were 57.8%, 63.3% and 78.1%, respectively.

3.1. Characteristics of 7 joints of patients at the beginning point (T0) on gray-scale and power Doppler ultrasound in the US7 score.

Table 3.5. Characteristics of synovitis on 7 joints (GSUS) in US7 score at T0

Synovitis (GSUS)	Synovial thickness (mm)	GSUS score	Rate of synovitis	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Number (n=128)	Rate %
Wrist joint			110	85,9
Dorsal	5.3 ± 2.4	1.7 ± 1.2	94	73.4
Palmar	2.2 ± 1.6	0.4 ± 0.7	42	32.8
Ulnar	3.1 ± 1.7	0.7 ± 1.0	59	46.1
MCP II (Palmar)	2.3 ± 1.9	1.7 ± 0.8	114	89.1
MCP III (Palmar)	2.2 ± 1.4	1.5 ± 0.7	102	79.7
PIP II (Palmar)	1.5 ± 1.5	1.1 ± 0.4	112	87.5
PIP III (Palmar)	1.7 ± 1.3	1.1 ± 0.4	113	88.3
MTP II (Dorsal)	1.3 ± 1.4	0.9 ± 0.6	100	78.1
MTP V (Dorsal)	1.2 ± 0.8	0.8 ± 0.6	95	74.2
Total score		9.8 ± 3.5		

Comment: The highest rate of synovitis detected on GSUS in MCP II joints (Palmar) and PIP III (Palmar) was 89.1% and 88.3%, respectively. The total GSUS score calculated at the baseline was 9.8 ± 3.5 .

Table 3.6. Characteristics of synovial angiogenesis on 7 joints (GSUS) in US7 score at T0

Synovial angiogenesis (PDUS)	PDUS score	Rate of synovial angiogenesis	
	Mean \pm SD	Number (n=128)	Rate %
Wrist joint		116	90.6
Dorsal	2.9 \pm 1.6	109	85.2
Palmar	1.1 \pm 1.0	48	37.5
Ulnar	1.1 \pm 0.9	48	37.5
MCP II		42	32.8
Palmar	0.3 \pm 0.5	28	21.9
Dorsal	0.4 \pm 0.8	28	21.9
MCP III		31	24.2
Palmar	0.1 \pm 0.4	12	9.4
Dorsal	0.4 \pm 0.9	22	17.2
PIP II		20	15.6
Palmar	0.1 \pm 0.5	15	11.7
Dorsal	0.1 \pm 0.5	11	8.6
PIP III		18	14.1
Palmar	0.1 \pm 0.4	14	10.9
Dorsal	0.2 \pm 0.6	13	10.2
MTP II (Dorsal)	0.1 \pm 0.5	11	8.6
MTP V (Dorsal)	0.2 \pm 0.5	16	12.5
Total score	7.4 \pm 5.0	120	93.8

Comments: 93.8% of patients have at least one synovial hyperplasia on ultrasound images. In particular, the majority of the wrist joint: Dorsal wrist (85.2%), Palmar wrist (37.5%) and the ulnar wrist (37.5%). The average PDUS score is 7.4 \pm 5.0.

Table 3.7. Characteristics of tenosynovitis on GSUS and PDUS at T0

Tenosynovitis	Rate of tenosynovitis (GSUS)		Rate of synovial angiogenesis (PDUS)	
	Number (n=128)	Rate %	Number (n=128)	Rate %
Wrist joint	6	4.7	7	5.5
Dorsal	2	1.6	2	1.6
Palmar	4	3.1	4	3.1
Ulnar	2	1.6	2	1.6
MCP II	6	4.7	5	3.9
Palmar	6	4.7	5	3.9
Dorsal	0	0.0	0	0.0
MCP III	9	7.0	9	7.0
Palmar	9	7.0	8	6.3
Dorsal	1	0.8	1	0.8
Total	17	13.3	16	12.5
	GSUS		PDUS	
Average tenosynovitis score	0.18 ± 0.23		0.21 ± 0.19	

Comment: Tenosynovitis on GSUS and PDUS have low rate (3.9% - 7.0%). In particular, the highest is in MCP III with the rate of 7.0%.

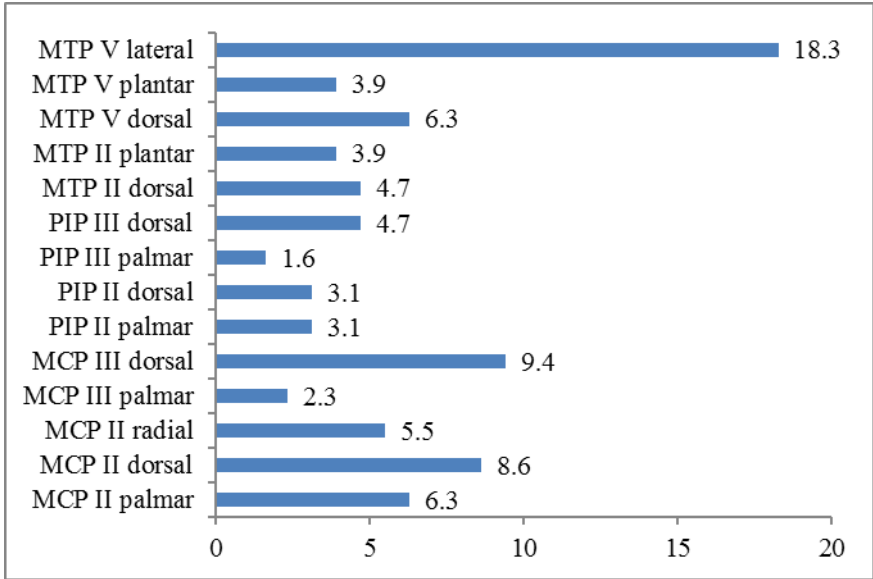


Figure 3.5. The rate of bone erosion on 7 joints (GSUS) in US7 score at T0

Comment: The rate of bone erosion on the sections in US7 score recorded on ultrasound is from 1.6% to 18.3%. The highest proportion is in MTP V joint (lateral section) with the rate of 18.3%.

Table 3.8. Comparison of clinical and ultrasound detection of synovitis

Joint positions	Swollen or tender joints		Synovitis on GSUS		p
	Number of patients (n=128)	Rate %	Number of patients (n=128)	Rate %	
Wrist	107	83.6	110	85.9	>0.05
MCP II	44	34.3	114	89.1	<0.001
MCP III	42	32.8	102	79.7	<0.001
PIP II	48	37.5	112	87.5	<0.001
PIP III	39	30.5	113	88.3	<0.001
MTP II	32	25.0	100	78.1	<0.001
MTP V	21	16.4	95	74.2	<0.001

Comments: The ratio of synovitis detected on ultrasound in the MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II, MTP V is significantly higher than the

ratio of identifying synovitis clinically, the difference is statistically significant with $p < 0.001$.

Table 3.9. Proportion of patients without clinically swollen or tender joints but with synovial angiogenesis on 7-joints power Doppler ultrasound

Joints according to US7	Joints are not swollen or painful	Rate of synovial angiogenesis on PDUS	
	Number of patients	Number of patients	Rate %
Wrist	11	2	18.1
MCP II	84	8	9.5
MCP III	86	11	12.8
PIP II	80	9	11.3
PIP III	89	7	7.9
MTP II	96	12	12.5
MTP V	107	3	2.8

Comment: The proportion of patients without clinically swollen or tender joints but power Doppler ultrasound detected synovial angiogenesis in US7 score from 2.8% to 18.1%, the highest rate in wrist joints (18.1%).

Table 3.10. Comparison of ultrasound and X-ray detection of bone erosion at T0

Joints according to US7	Bone erosion on ultrasound (n= 128)		Bone erosion on X-ray (n= 128)	
	Number of patients	Rate %	Number of patients	Rate %
Total	52	40.6	15	11.7
MCP II	26	20.4	2	1.5
MCP III	15	11.7	2	1.5
PIP II	8	6.2	3	2.3
PIP III	8	6.2	5	3.9
MTP II	11	8.6	2	1.5
MTP V	36	28.1	2	1.5
	$p < 0.05$			

Comment: The rate of bone erosion detected on ultrasound (40.6%) is higher than that found on X-ray (11.7%). The difference was statistically significant with $p < 0.05$.

3.2. Correlation between gray-scale, power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 score with indicators evaluating disease activity level.

Table 3.11. Correlation between total GSUS in US7 score and some clinical indexes

Clinical index	n	r	P
Number of tender joints	128	0.28	< 0.001
Number of swollen joints	128	0.23	< 0.001
VAS pain	128	0.17	0.03
Morning stiffness	128	0.16	0.04
HAQ scale	128	0.18	0.03

Comment: Total GSUS score has a positive linear, weak level correlation with the number of tender joints, the number of swollen joints, VAS, morning stiffness, HAQ scale with $p < 0.05$.

Table 3.12. Correlation between total PDUS in US7 score and some clinical indexes

Clinical index	n	r	P
Number of tender joints	128	0.29	< 0.001
Number of swollen joints	128	0.30	< 0.001
VAS pain	128	0.19	0.03
Morning stiffness	128	0.21	0.03
HAQ scale	128	0.20	0.02

Comment: Total PDUS score has a positive linear, weak level correlation with the number of tender joints, the number of swollen joints, VAS, morning stiffness, HAQ scale with $p < 0.05$.

Figure 3.6 - 3.11: Correlation between gray-scale, power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 score with indicators evaluating disease activity level

The results are summarized in the following table:

Score	Total GSUS score	Total PDUS score
DAS 28- CRP	$r = 0.49$ ($p < 0.001$)	$r = 0.55$ ($p \leq 0.001$)
SDAI	$r = 0.44$ ($p \leq 0.001$)	$r = 0.48$ ($p = 0.001$)
CDAI	$r = 0.37$ ($p < 0.001$)	$r = 0.39$ ($p < 0.001$)

Comment: Total GSUS and PDUS scores are correlated with DAS28-CRP, SDAI, CDAI scores with $p \leq 0.001$ (r : 0.37 - 0.55)

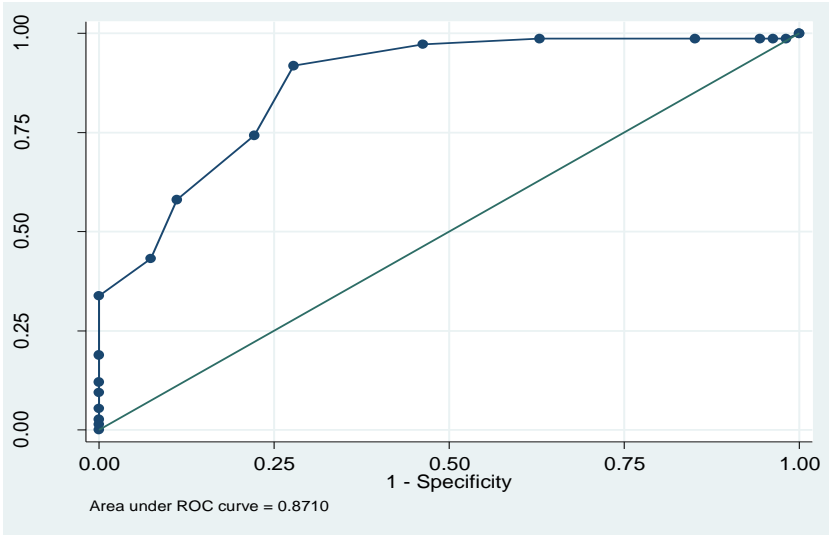


Figure 3.12. The area under ROC curve predicts DAS28-CRP according to 7-joint GSUS

Table 3.13. Sensitivity and specificity of GSUS in predicting DAS28-CRP

Cut-off point	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
≥ 3	98.65%	1.85%	1.0051	0.7297
≥ 4	98.65%	3.70%	1.0244	0.3649
≥ 5	98.65%	5.56%	1.0445	0.2432
≥ 6	98.65%	14.81%	1.158	0.0912
≥ 7	98.65%	37.04%	1.5668	0.0365
≥ 8	97.30%	53.70%	2.1016	0.0503
≥ 9	91.89%	72.22%	3.3081	0.1123
≥ 10	74.32%	77.78%	3.3446	0.3301
≥ 11	58.11%	88.89%	5.2297	0.4713
≥ 12	43.24%	92.59%	5.8378	0.613

Comment: The optimal cut-off point of GSUS is 9 points with sensitivity: 91.89%; specificity: 72.22%.

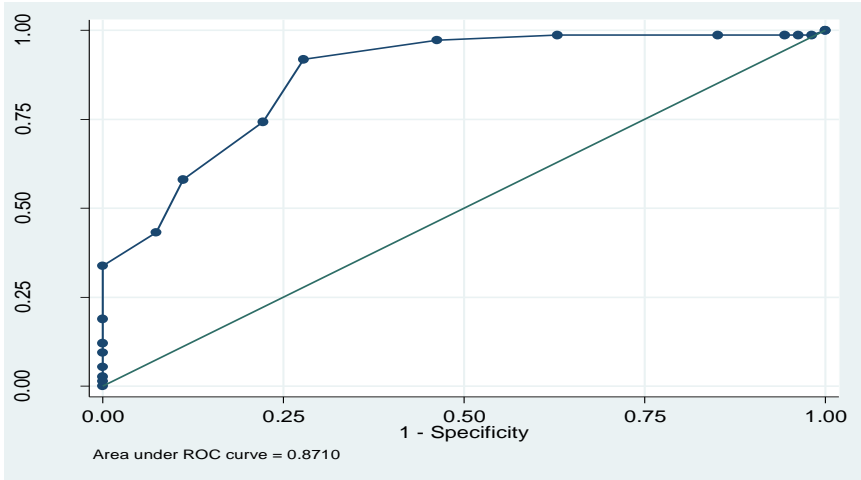


Figure 3.13. The area under ROC curve predicts DAS28-CRP according to 7-joint PDUS

Table 3.14. Sensitivity and specificity of PDUS in predicting DAS28-CRP

Cut-off point	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
≥ 3	100.00%	42.59%	1.7419	0
≥ 4	100.00%	51.85%	2.0769	0
≥ 5	95.95%	64.81%	2.7269	0.0625
≥ 6	87.84%	74.07%	3.388	0.1642
≥ 7	83.78%	85.19%	5.6554	0.1904
≥ 8	70.27%	87.04%	5.4209	0.3416
≥ 9	55.41%	87.04%	4.2741	0.5124
≥ 10	44.59%	90.74%	4.8162	0.6106
≥ 11	33.78%	94.44%	6.0811	0.7011
≥ 12	22.97%	94.44%	4.1351	0.8156
≥ 13	20.27%	98.15%	10.9459	0.8123
≥ 14	13.51%	98.15%	7.2973	0.8812

Comment: The optimal cut-off point of PDUS is 6 points with sensitivity: 87.84%; specificity: 74.07%.

Table 3.15. Comparison of the total GSUS, PDUS scores with CRP

Ultrasound	CRP \leq 0.5	CRP $>$ 0.5	P value
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Total GSUS score	7.3 \pm 0.4	8.5 \pm 0.3	0.06
Total PDUS score	3.3 \pm 0.5	5.5 \pm 0.4	0.006

Comments: The average score of GSUS and PDUS in patients with CRP \leq 0.5 mg/dL is lower than that of CRP $>$ 0.5 (7.3 versus 8.5 and 3,3 versus 5,5). The difference was statistically significant at the total PDUS score with $p < 0.05$.

Table 3.16. Comparison of the total GSUS, PDUS scores with 1h erythrocyte sedimentation rate (ESR)

Ultrasound	1h ESR \leq 20	1h ESR $>$ 20	Giá trị p
	TB \pm SD	TB \pm SD	
Total GSUS score	7.4 \pm 0.5	8.4 \pm 0.3	0.12
Total PDUS score	3.9 \pm 0.8	5.2 \pm 0.4	0.21

Comments: The average score of GSUS and PDUS in patients with 1 hour ESR \leq 20 was lower than 1 hour ESR $>$ 20 (7.4 versus 8.4 and 3.9 versus 5,2). The difference is not statistically significant with $p > 0.05$.

3.3. Monitoring the treatment effect at 3 months (T1) and after 06 months (T2) of study patients (n = 50)

Figure 3.14-3.15: Total GSUS, PDUS score in the US7 scale at time T0, T1 and T2

The results are summarized in the following table:

	T0	T1	T2	p1	p2
GSUS	9.1 \pm 3.3.	7.2 \pm 2.9	5.9 \pm 2.6	p = 0.003	p < 0.001
PDUS	7.0 \pm 4.2.	3.2 \pm 2.9	2.0 \pm 2.2	p = 0.002	p < 0.001

Comment: Average total GSUS and PDUS scores have decreased significantly at the time of follow-up. P values at 3 months and 6 months compared to the beginning were p = 0.003; p < 0.001 and p = 0.002 and p < 0.001, with statistical significance.

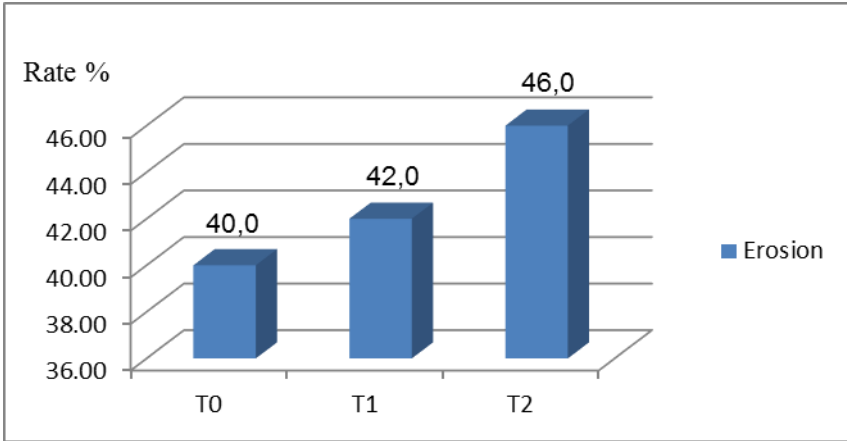


Figure 3.16. Proportion of patients with bone erosion at T0, T1 and T2

Comment: The percentage of patients with bone erosion increased at the time of follow-up, from 40.0% at baseline to 42.0% at 3 months and 46.0% at point 6. month. However, the increase is not statistically significant with $p > 0.05$.

Table 3.18. Comparison of disease improvement by total GSUS and PDUS scores with DAS 28 (n = 50)

Index	Δ 0 - 3 months	Δ 0 - 6 months	Δ 3 - 6 months	p1	p2	p3
	TB (95% CI)	TB (95% CI)	TB (95% CI)			
GSUS	-2.39 (-3.17; -1.6)	-4.26 (-5.21; -3.31)	-1.57 (-2.31; -0.83)	<0.001	<0.001	<0.01
PDUS	-4.19 (-5.15; -3.23)	-5.28 (-6.36; -4.2)	-1.53 (-2.22; -0.84)	<0.001	<0.001	<0.01
DAS28-CRP	-1.09 (-1.33; -0.85)	-1.7 (-2.02; -1.38)	-0.74 (-0.94; -0.53)	<0.001	<0.001	<0.01
DAS28-ESR	-1.12 (-1.35; -0.89)	-1.71 (-2.03; -1.4)	-0.74 (-0.96; -0.51)	<0.001	<0.001	<0.01

(p1: T1,T0; p2: T2,T0; p3: T2,T1)

Comment: GSUS and PDUS scores decreased faster and more clearly than DAS28. All indicators GSUS, PDUS, DAS28- CRP and DAS28-ESR decreased after 3 months and 6 months of treatment ($p < 0.001$).

Table 3.19. Comparison of the percentage improvement according to the total GSUS and PDUS scores with DAS28 (n = 50)

Index	% 0 - 3 months	% 0 - 6 months	% 3 - 6 months
	TB (95% CI)	TB (95% CI)	TB (95% CI)
GSUS	-21.71 (-29.33; -14.09)	-38.42 (-45.41; -31.42)	-16.96 (-25.11; -8.81)
PDUS	-38.15 (-64.32; -11.98)	-67.5 (-79.2; -55.8)	-40.43 (-58.47; -22.39)
DAS28-CRP	-19.25 (-23.65; -14.86)	-30.33 (-35.88; -24.78)	-16.29 (-20.67; -11.91)
DAS28-ESR	-18.29 (-22.05; -14.53)	-27.66 (-32.52; -22.8)	-14.09 (-18.97; -9.2)

Comments: PDUS is the index with the most significant decrease with an average of 38.15% after 3 months of treatment and up to 67.5% after 6 months of treatment compared to the time of baseline assessment. Followed by GSUS with 21.71% and 38.42% respectively with 3 months and 6 months of treatment. Meanwhile, the two indexes DAS28-CRP and DAS28-ESR have a lower decrease with < 20% after 3 months and < 30% after 6 months.

Table 3.22. Prognostic ability of GSUS on 7 joints in US7 score for the ACR criteria of remission

GSUS	Regression coefficient	95% CI		P value
Wrist				
Dorsal	0.26	0.05	0.46	0.014
Palmar	0.15	-0.13	0.43	0.294
ulnar	0.21	0.00	0.41	0.049
MCP II (Palmar)	0.23	-0.11	0.58	0.184
MCP III (Palmar)	0.35	0.02	0.68	0.038
PIP II (Palmar)	-0.05	-0.62	0.53	0.876
PIP III (Palmar)	0.16	-0.40	0.72	0.57
MTP II (Dorsal)	0.18	-0.18	0.54	0.321
MTP V (Dorsal)	0.07	-0.27	0.42	0.68
Total GSUS score	0.08	0.01	0.15	0.046

Comments: The total GSUS score at the dorsal wrist, ulnar wrist, MCP III is positively related to ACR in patients (regression coefficient > 0; p < 0.05).

Table 3.23. Prognostic ability of PDUS on 7 joints in US7 score for the ACR criteria of remission

PDUS	Regression coefficient	95% CI		Giá trị p
Wrist				
Dorsal	0.26	0.07	0.44	0.007
Palmar	0.43	0.18	0.68	0.001
Ulnar	0.43	0.17	0.69	0.001
MCP II				
Palmar	0.24	-0.13	0.61	0.209
Dorsal	-0.02	-0.26	0.22	0.883
MCP III				
Palmar	-0.35	-0.90	0.21	0.218
Dorsal	-0.10	-0.33	0.13	0.388
PIP II				
Palmar	0.29	-0.15	0.73	0.199
Dorsal	0.27	-0.13	0.68	0.183
PIP III				
Palmar	0.21	-0.25	0.68	0.369
Dorsal	0.15	-0.16	0.46	0.339
MTP II (Dorsal)	0.10	-0.26	0.47	0.583
MTP V (Dorsal)	-0.04	-0.46	0.39	0.869
Total PDUS score	0.07	0.02	0.12	0.003

Comments: The total PDUS score and the vascular angiogenesis point at the wrist in all 3 cross-sections on PDUS are positively related to ACR in patients (regression coefficient > 0; p < 0.05).

Table 3.24. Factors related to good disease improvement according to EULAR standards

Factors	OR	95% CI		P
DAS28- CRP				
Very active	1			
inactive	2.78	1.11	6.95	0.03
GSUS				
≥ 9 points	1			
< 9 points	3.30	1.32	8.22	0.01
PDUS				
≥ 6 points	1			
< 6 points	2.23	0.91	5.48	0.03

Comment: Patients with GSUS < 9 points, PDUS < 6 points, DAS28-CRP inactive at baseline tended to achieve better improvement according to EULAR than other patients ($p < 0.05$).

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Characteristics of 7 joints of patients at the beginning point (T0) on echo and power Doppler ultrasound in the US7 score.

In the study, the ratio of detecting synovitis in the MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II and MTP V joints is 89.1%; 79.7%; 87.5%; 88.3%; 78.1%; 74.2%; respectively. This is statistically significant higher ($p < 0.001$) than the ratio of identifying synovitis clinically, which is 34.3%; 32.8%; 37.5%; 30.5%; 25.0%; 16.4%, respectively (Table 3.8). Thus, ultrasound allows to determine a big proportion of rheumatoid arthritis (RA) patients with synovitis but clinically undetected. Synovitis is the basic impairment and seems to be the first manifestation. According to the recommendations of the European Association of Rheumatology, treatment should begin immediately from the early inflammation of synovium so that we can prevent from irreversible joints damage. The early diagnosis of synovitis by ultrasound will support clinicians to start treating appropriately as soon as possible. Using the power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 score of 128 patients with rheumatoid arthritis, we found that the proportion of increased angiogenesis in synovium at wrist; MCP II; MCP III; PIP II; PIP III; MTP II; MTP V is 90.6%; 32.8%; 24.2%; 15.6%; 14.1%; 8.6% and 12.5%, respectively (Table 3.6). This ratio is highest at the wrist, besides, it's also the first swollen and tender joint clinically. In progression episodes, the power Doppler ultrasound with high sensitivity allows to detect the signals of vascular proliferation in synovium. The more severe the inflammation, the higher the level of vascular proliferation as well as the vascular signals. Thus, the power Doppler ultrasound may help evaluate more precisely about the essence and degree of activity of synovitis than echo, which only shows inflammation. The study results showed that in RA patients without clinically swollen or tender joints, the power Doppler ultrasound determined synovial angiogenesis at 7 joints with the ratio of 2.8% to 18.1%, of which the wrist is the highest (18.1%) (Table 3.9). These are asymptomatic synovitis joints or we called "subclinical synovitis". The ultimate goal of treatment for RA is to achieve remission, which means no synovitis. With synovitis diagnosed on ultrasound, the

management strategy for RA as well as the definition of remission will need to change. A great deal of interventions should be more aggressive, more intense, and these joints should be ensured a long-term follow-up to detect revolutionary changes. This has been completely supported by the fact that in clinical practice, many authors stated that although the synovitis was controlled and patients had no clinical manifestations but the injuries, especially bone erosions, still appeared and got worse over time. The ratio of detecting bone erosion on GSUS echo and X-ray recorded in the study were 40.6% and 11.7%, respectively. Comparing to ultrasound and X-ray at each joint according to US7 score, this ratio of GSUS ultrasound is significantly higher than that of normal X-ray. At the joints MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II, MTP V, these numbers are respectively 20.4; 11.7; 6.2; 6.2; 8.6; 22.2 on GSUS echo while they are 1.5; 1.5; 2.3; 3.9; 1.5; 1.5 on X-ray (Table 3.10). In the limited use of MRI due to high cost and low sensitivity of X-rays, GSUS ultrasound can serve as a leading tools in diagnosing bone erosion in RA patients.

4.2. Correlation between echo, power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 score with indicators evaluating disease activity level.

The research results show a linear correlation between GSUS, PDUS and DAS28- CRP, SDAI, CDAI score ($p \leq 0.001$; $r: 0.37 - 0.55$). Carotti M et al. (2002) used the power Doppler ultrasound to assess synovial injury at knee joints of 42 RA patients. The result showed a correlation between the severity of vascular proliferation and DAS index, but it was not correlated with age and duration of disease. Annamaria Iagnocco et al. (2015) performed a study on 68 RA patients monitored continuously from the point that they began to be treated with anti-TNF α drugs until 3 months later. The results showed that there was a positive correlation between the reduction of total ultrasound score and the DAS 28 index ($r = 0.38$; $p = 0.001$). Another study by Vreju FL et al. (2011) on 65 RA patients were diagnosed early with the onset less than 12 months and treated with DMARDs. The author found that the DAS index is equivalent to power Doppler ultrasound in evaluating disease activity level. Therefore, the power Doppler echo is considered as a noninvasive and valuable tool to assess the synovium impairment as well as the activity level at early stage of RA.

A descriptive, cross-sectional research by Nguyen Thi Nhu Hoa (2019) on 229 patients with RA, using 6-joint score on echo (MCP II, III and PIP II, on both sides) for assessing the activity level of disease, the

results showed that the sum of qualitative and quantitative indices for synovial vascular proliferation of 6 joints had a linear correlation with DAS28-CRP, SDAI scale and CDAI with $p < 0.001$. Thus, our research results are similar to those of domestic and foreign studies, there is a positive correlation between echo, power Doppler ultrasound and disease activity indicators on clinical practice such as DAS 28, CDAI, SDAI.

Our study identified GSUS and PDUS cutoff points by ROC analysis. For GSUS, the optimal cutoff point is ≥ 9 with 91.89% sensitivity and 72.22% (Table 3.13), (Figure 3.12). With PDUS, the cutoff is ≥ 6 with 87.84% sensitivity and 74.07% specificity (Table 3.14), (Figure 3.13). This is the first study in Vietnam evaluating the sensitivity and specificity of ultrasound, power Doppler, and identifying the cutoff point clinically to assess disease activity of RA patients by ultrasonic image. In our study, both GSUS and PDUS echo on 7 joints had high sensitivity when compared to disease activity level according to DAS-28 CRP. The results of our study once again reinforce the views from other studies around the world that joints ultrasound is an effective tool with high sensitivity and specificity to complement for calculating disease activity level and monitoring treatment in RA patients.

4.3. Monitoring the effectiveness of treatment for RA patients after 03 months (T1) and after 06 months (T2).

The majority of patients have improved according to GSUS and PDUS echo. The overall GSUS score has decreased significantly at the follow-up point. At baseline, the GSUS overall score was 9.1 ± 3.3 . Three months after treatment, the total GSUS score decreased to 7.2 ± 2.9 and at 6-month point, it was 5.9 ± 2.6 . The difference of total score between 3-month and 6-month point compared to the initial one were statistically significant with $p = 0.003$ and $p < 0.001$, respectively (Figure 3.14). With PDUS, at the beginning, the average of the GSUS score was 7.0 ± 4.2 . 3 months after treatment, the total PDUS score decreased to 3.2 ± 2.9 and 6 months after treatment, it was 2.0 ± 2.2 . The p values when compared the score of 2-month and 6-month point with that of beginning time were 0.003 and < 0.001 , respectively, the difference was statistically significant (Figure 3.15). This result is consistent with the study of Backhaus et al in 2013 in Germany when the GSUS average score decreased from 9.0 to 4.4 and PDUS diminished from 4.0 to 1.3 after 12 months treatment with level 1 DMARD. Research by Halil Harman et al. 2015 in Turkey also reported similar results when the GSUS mean score alleviated from

11.25 ± 4.75 at baseline to 7.81 ± 5.11 after 3 months and 4.77 ± 3.74 after 6 months. Meanwhile, PDUS declined from 9.05 ± 4.38 to 3.57 ± 2.74 and 1.17 ± 1.08, at 3-month and 6-month point, respectively. Also performed by Backhaus et al. in a 2009 study, the GSUS mean score decreased from 8.1 ± 5.8 to 8.1 ± 5.8 and 5.5 ± 5.5; PDUS from 3.3 ± 4.0 to 2.4 ± 3.6 and 2.0 ± 3.5 after 3 and 6 months treatment. The results showed that the effectiveness of DMARDS regimen in RA patients combined with GSUS and PDUS ultrasound was highly reliable and well-assessed the patient's progression or remission.

When investigating the ratio of bone erosion at baseline, after 3 months, 6 months of treatment, we found that this percentage increased at the time of follow-up, from 40.0 % at baseline to 42.0% after 3 months and 46.0% after 6 months (Figure 3.16). Therefore, despite of clinical improvement, no swollen or tender joints, clinical remission, the process of bone destruction insidiously takes place and causes joint damage. This is also the basis for optimizing treatment in RA patients, not only to decrease swollen joint and achieve clinical remission but also to prevent and limit joint destruction. To gain this goal, it is necessary to use joint ultrasound to support clinical tools in detecting subclinical synovitis cases. This persistent inflammation of synovium will result in bone loss, joint impairment in RA patients. A study of patients with RA, Werner et al 2005 used magnetic resonance image, ultrasound and X-ray to monitor the changes of synovitis level and bone erosion after a 7-year treatment with slow-acting anti-rheumatic drugs (1996- 2003), the author found that inflammation degree of synovium was declined but bone erosion continued to develop over time. The results also reported that the sensitivity of ultrasound was 7 times higher than that of X-rays in early diagnosis of bone erosion in RA. Magnetic resonance image and ultrasound may help monitor the alleviation of synovitis level, early determine or predict bone erosion in subsequent years.

Our results show that after 3 months and 6 months of treatment, the average GSUS and PDUS ultrasound score decreased faster and more substantial than DAS index (Table 3.18). When comparing the attenuating percentage between GSUS and PDUS scores with the DAS index, the PDUS score had the greatest decline with an average of 38.15% after 3 months and up to 67.5% after 6 months of treatment, following by GSUS with 21.71% and 38.42% respectively with 3 months and 6 months of treatment. Meanwhile, the two indexes, DAS28-CRP

and DAS28-ESR have a lower decrease with <20% after 3 months and <30% after 6 months. The overall score of GSUS and PDUS ultrasound showed a better sensitivity than that of DAS28-CRP and DAS28-ESR for assessing changes in disease activity of RA patients (Table 3.19). This result has a similarity to the Backhaus's study in 2013 when the average reduction of GSUS and PDUS score after 12 months of treatment reached to 51.1% - 80% in patients treated with DMARDs. The delta average reduction of GSUS is -4.26 (95% CI = -5.21; -3.31) and PDUS is -5.28 (95% CI = -6.36; -4.2). This suggests considering GSUS and PDUS ultrasound as a routine standard in clinical practice to better manage and monitor RA patients' progression. Remission is the primary goal of RA treatment. Ideally, it includes the absence of symptoms, unaltered structure and motor function over time. According to the International Guidelines, clinical remission is defined as a state of inactivity or activity at a minimum, based on indicators including physician and patient assessments, clinical evaluation and subclinical index. In clinical practice, the indices such as DAS28, CDAI and SDAI include patients' subjective appraisal, mainly self-assessment level of joints pain. Therefore, some may mark inaccurate points that reduce the specificity of the tools. For example, patients in the early stages may overestimate their activity level, whereas patients after treatment may feel better about the degree of swell and pain, however, in fact, damaged joints may still exist. Many studies in the world have shown that clinical remission is not related to structural damage of joints. Some treated patients also have worsen degree of structural and functional damage which may suggest a significant difference between disease activity clinically and joint damage. This shows that ultrasound allows physicians to appraise disease remission and structural damage that the clinical indicators simply cannot estimate.

CONCLUSION

1. Characteristics of echo, power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 score in RA patients.

- At the joints MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II, MTP V: the rate of synovitis detected on ultrasound according to the US7 score is ,respectively, 89.1%; 79.7%; 87.5%; 88.3%; 78.1%; 74.2%. It was higher than the rate of swollen or tender joints clinically (34.3%; 32.8%; 37.5%; 30.5%; 25.0%; 16.4%) ($p < 0.001$).

- The ratio of bone erosion on ultrasound according to US7 score (40.6%) is higher than that on X-ray (11.7%) ($p < 0.05$).
- The proportion of subclinical synovitis at 7 joints is 2.8% to 18.1%, the highest rate is at the wrist (18.1%).

2. Correlation between echo, power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 score with indicators evaluating disease activity level.

- Total GSUS and PDUS scores are correlated with the number of tender joints, the number of swollen joints, VAS, morning stiffness, HAQ scale ($r = 0.19 - 0.30$; $p < 0.05$).
- Total GSUS and PDUS scores are linearly correlated with DAS28-CRP, SDAI, CDAI with $r = 0.37 - 0.55$ ($p < 0.001$).
- Sensitivity, specificity of echo, power Doppler ultrasound on 7 joints in US7 score in assessing the level of disease activity:
 - + GSUS cutoff: 9 points (sensitivity: 91.89%, specificity: 72.22%)
 - + PDUS cutoff: 6 points (sensitivity: 87.84%, specificity: 74.07%)

3. Monitoring the effectiveness of treatment for RA patients by echo, power Doppler ultrasound on 7 joints score.

- Total score of GSUS, PDUS in US7 score changes faster and more sensitive than DAS28 index ($p < 0.001$) when monitoring the effectiveness of treatment after 03 months and 06 months.
 - In long- term prognosis, patients with GSUS score < 9 points and PDUS score < 6 points tend to get better improvement than others according to EULAR ($p < 0.05$).

REQUEST

- It is recommended to use the 7-joint power Doppler ultrasound score in clinical practice to evaluate the activity level and monitor the effectiveness of rheumatoid arthritis treatment to achieve remission at the clinical level and images.
- Further studies are needed in RA patients with subclinical synovitis.