

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ NHƯ HOA

**NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG SIÊU ÂM DOPPLER
NĂNG LƯỢNG SÁU KHỚP ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ
HOẠT ĐỘNG CỦA BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP**

Chuyên ngành: Nội - Xương khớp

Mã số: 62720142

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

Công trình được hoàn thiện tại:

Trường Đại học Y Hà Nội



Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS Nguyễn Thị Ngọc Lan

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
Họp tại:

.....

Vào hồi: giờ.....ngày.....tháng.....năm 2019

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

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

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

ACR : Hội thập khớp học Hoa Kỳ

Anti CCP	: Kháng thể kháng peptide citrullinated mạch vòng
CDAI	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động trên lâm sàng
CRP	: Protein phản ứng C
DAS	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh
DAS28	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh dựa vào 28 khớp
EULAR	: Hội thập khớp học Châu Âu
HAQ	: Thang điểm đánh giá chất lượng sống của người bệnh
MCP	: Khớp bàn ngón
PIP	: Khớp ngón gần
RF	: Yếu tố dạng thấp trong huyết thanh
SDAI	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh đơn giản
VAS	: Thang điểm đau
VKDT	: Viêm khớp dạng thấp

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn thị Như Hoa, Nguyễn thị Ngọc Lan (2016). Đánh giá mức độ

hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp bằng chỉ số siêu âm doppler năng lượng sáu khớp. Tạp chí Nội khoa Việt Nam, số đặc biệt tháng 4/2016, 53 – 60.

2. Nguyễn thị Như Hoa, Nguyễn thị Ngọc Lan (2017). Giá trị tiên lượng của chỉ số siêu âm doppler năng lượng sáu khớp sau 3 tháng điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp bằng phác đồ DMARD. Tạp chí Nội khoa Việt Nam, số đặc biệt tháng 5/2017, 57 – 67.

TÓM TẮT LUẬN ÁN

Tính cấp thiết của đề tài: Tổn thương cơ bản của bệnh viêm khớp dạng thấp (VKDT) là viêm tại màng hoạt dịch khớp. Đồng thời viêm màng hoạt dịch cũng là biểu hiện đầu tiên của bệnh. Sự phá hủy khớp là mốc quan trọng biểu hiện mức độ tàn tật của bệnh nhân. Khuyến cáo của hội thấp khớp học bao gồm các liệu pháp điều trị sớm ngay từ giai đoạn có viêm màng hoạt dịch để tránh dẫn tới tổn thương phá hủy khớp. Các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động của bệnh hiện đang được sử dụng như DAS, DAS28, SDAI, CDAI dựa vào số lượng khớp viêm hoặc nhận định của bệnh nhân hoặc cả hai, cho thấy những hạn chế và có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh lý khác như đau xơ cơ, thoái hóa khớp. Bên cạnh đó, tốc độ máu lắng và nồng độ CRP được sử dụng kết hợp trong các thang điểm này là hai marker không đặc hiệu của phản ứng viêm và có thể bị ảnh hưởng tuổi tác, bệnh lý thiếu máu, sự xuất hiện của các globulin miễn dịch. Trước đây, Xquang quy ước là phương tiện phổ biến để phát hiện tổn thương phá hủy khớp. Tuy nhiên, ở giai đoạn sớm Xquang quy ước khó phát hiện được tổn thương. Độ nhạy của Xquang phát hiện hình ảnh bào mòn xương thấp: khi thời gian 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 viêm khớp dạng thấp. Khi so sánh về giá thành của xét nghiệm tác giả cho rằng siêu âm Doppler năng lượng là lựa chọn tốt hơn để phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm chưa có tổn thương phát hiện được trên Xquang. Mặc dù có nhiều ưu điểm xong ở Việt Nam, chưa có một nghiên cứu nào sử dụng một chỉ số siêu âm Doppler để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả hình ảnh siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp (khớp ngón gân, khớp bàn ngón 2 và 3 cả hai tay) trong bệnh viêm khớp dạng thấp ở các giai đoạn khác nhau.

2. Khảo sát mối tương quan giữa siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp với lâm sàng, thang điểm DAS-28(CRP), SDAI và CDAI trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh Viêm khớp dạng thấp.

Những đóng góp mới của luận án:

- Xác định được đặc điểm hình ảnh siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp ở bàn tay ở các mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28CRP.

- Khảo sát mối liên quan giữa các đặc điểm hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng với lâm sàng, các thang điểm DAS28CRP, CDAI và SDAI.

- Xác định được tỉ lệ viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng: tỉ lệ viêm màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler ở nhóm bệnh nhân VKDT không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP.

Bố cục của luận án: Luận án gồm 121 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: 20 trang. Kết quả nghiên cứu: 26 trang. Bàn luận: 39 trang. Kết luận và kiến nghị: 2 trang. Có 38 bảng, 16 ảnh, hình vẽ, 117 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt 12, Tiếng Anh 115).

Chương 1: Tổng quan

- Nguyên lý của siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng trong bệnh VKDT:
Tổn thương cơ bản trong bệnh VKDT là tổn thương viêm màng hoạt dịch, gây phá huỷ đầu xương dưới sụn (hình thành nên hình bào mòn xương), cuối cùng gây dính và biến dạng khớp. Trong đợt tiến triển của bệnh VKDT, ngoài tổn thương viêm màng hoạt dịch còn xuất hiện các tổn thương viêm gân. Màng hoạt dịch khi viêm có sự tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, vì vậy siêu âm Doppler năng lượng với độ nhạy cao cho phép bắt được các tín hiệu mạch nhỏ li ti của màng hoạt dịch, từ đó đánh giá được mức độ viêm màng hoạt dịch. Trên siêu âm, viêm màng hoạt dịch là hình ảnh: màng hoạt dịch tăng kích thước, dày lên, giảm âm, có thể có dịch trong khớp. Trên siêu âm Doppler năng lượng quan sát thấy màng hoạt dịch có các tín hiệu mạch.

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

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

DAS 28 < 2,6 : Bệnh không hoạt động

$2,6 \leq \text{DAS 28} < 3,2$: Hoạt động bệnh mức độ nhẹ

$3,2 \leq \text{DAS 28} \leq 5,1$: Hoạt động bệnh mức độ trung bình

DAS 28 > 5,1 : Bệnh hoạt động mạnh

Thang điểm SDAI = số khớp đau + số khớp sưng + VAS bệnh nhân + VAS thầy thuốc + CRP

Đánh giá:

Bệnh không hoạt động : SDAI ≤ 3.3

Mức độ hoạt động bệnh nhẹ : $3,3 < \text{SDAI} \leq 11$

Mức độ hoạt động bệnh trung bình : $11 < \text{SDAI} \leq 26$

Mức độ hoạt động bệnh nặng : SDAI > 26

Thang điểm CDAI = số khớp đau + số khớp sưng + VAS bệnh nhân + VAS thầy thuốc

Đánh giá:

Bệnh không hoạt động : CDAI ≤ 2,8

Mức độ hoạt động bệnh nhẹ : 2,8 < CDAI ≤ 10

Mức độ hoạt động bệnh trung bình : 10 < CDAI ≤ 22

Mức độ hoạt động bệnh nặng : CDAI > 22

Phương pháp siêu âm đánh giá mức độ hoạt động bệnh:

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 tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Vreju F (2011) chia 4 mức độ:

+ 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 $< \frac{1}{2}$ diện tích màng hoạt dịch.

+ 3 điểm: xung huyết nhiều, các tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm $> \frac{1}{2}$ diện tích 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

Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: Nghiên cứu được thực hiện trên 229 bệnh nhân không phân biệt giới tính điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp BV Bạch Mai từ tháng 8/2014 đến 8/2018 có tuổi ≥ 16 và được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 và/hoặc của Hội thấp khớp học Châu Âu/Hội thấp khớp học Mỹ 2010 (EULAR/ACR 2010)

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Phương pháp tiến hành: Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu sau khi đồng ý tham gia. Bệnh nhân được thăm khám: khai thác tiền sử, các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, máu lắng giờ đầu, định lượng CRP, RF và anti CCP, chụp Xquang bàn tay hai bên thẳng. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28CRP, SDAI và CDAI. Sau đó các bệnh nhân được siêu âm Doppler năng lượng khớp ngón gần ngón 2, khớp bàn ngón 2 và 3 hai tay xác định các tổn thương trên siêu âm.

Xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 16.0. Tính trung bình, xác định tương quan.

Đạo đức của nghiên cứu: là nghiên cứu không can thiệp, bệnh nhân tự nguyện tham gia.

Chương 3: Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu trên 229 bệnh nhân VKDT: Tuổi trung bình $55,93 \pm 10,47$, độ tuổi 40 – 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất. 90,4% bệnh nhân là nữ giới. Tỷ lệ nữ/nam là 9/1. Thời gian mắc bệnh trung bình dài: $69,27 \pm 80,40$ tháng.

Bảng 3.10: Hình ảnh viêm màng hoạt dịch khớp trên siêu âm

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HĐ (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	25 (80,6%)	22 (62,9%)	81 (84,4%)	64 (95,5%)	192 (83,8%)
MCP II P	25 (80,6%)	25 (71,4%)	76 (79,2%)	59 (88,1%)	185 (80,8%)
MCP III P	18 (58,1%)	23 (65,7%)	61 (63,5%)	58 (86,6%)	160 (69,9%)
PIP II T	24 (77,4%)	22 (62,9%)	74 (77,1%)	60 (89,6%)	180 (78,6%)
MCP II T	24 (77,4%)	26 (74,3%)	71 (74%)	64 (95,5%)	185 (80,8%)
MCP III T	19 (61,3%)	18 (51,4%)	56 (58,3%)	54 (80,6%)	147 (64,2%)

Nhận xét: Tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch trên siêu âm cao > 60%. Trong đó, khớp ngón gần ngón II tay phải có tỷ lệ viêm màng hoạt dịch cao nhất tới 83,8%. Nhóm không hoạt động theo DAS28CRP tỷ lệ viêm màng hoạt dịch cao từ 58,1% - 80,6%.

Bảng 3.11: Hình ảnh khuyết xương tại sáu khớp trên siêu âm

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	14 (45,2%)	12 (34,3%)	51 (53,1%)	37 (55,2%)	114 (49,7%)
MCP II P	16 (51,7%)	20 (57,2%)	54 (56,2%)	44 (65,7%)	134 (58,5%)
MCP III P	14 (45,2%)	15 (42,9%)	42 (43,7%)	35 (52,2%)	106 (46,4%)
PIP II T	14 (45,2%)	12 (34,3%)	44 (45,9%)	34 (50,7%)	104 (45,4%)
MCP II T	13 (41,9%)	19 (54,3%)	58 (60,3%)	38 (56,7%)	128 (55,8%)
MCP III T	13 (41,9%)	14 (40%)	55 (57,3%)	37 (55,3%)	119 (51,9%)

Nhận xét: Tỷ lệ có khuyết xương trên siêu âm < 60% (45,4% - 58,5%). Trong đó, khớp bàn ngón II tay phải có tỷ lệ khuyết xương cao nhất là 58,5% (134/229 bệnh nhân). Không có mối liên quan giữa mức độ hoạt động bệnh nặng và tỷ lệ xuất hiện khuyết xương trên siêu âm ($p > 0,05$).

Bảng 3.12: Tỷ lệ có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	5 (16,1%)	0	14 (14,6%)	26 (38,8%)	45 (19,7%)
MCP II P	3 (9,7%)	3 (8,6%)	19 (19,8%)	23 (34,3%)	48 (21%)

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
MCP III P	2 (6,5%)	2 (5,7%)	18 (18,8%)	27 (40,3%)	49 (21,4%)
PIP II T	2 (6,5%)	1 (2,9%)	17 (17,7%)	13 (32,8%)	42 (18,3%)
MCP II T	2 (6,5%)	8 (22,9%)	21 (19,9%)	24 (35,8%)	55 (24%)
MCP III T	3 (9,7%)	4 (11,4%)	8 (8,3%)	22 (32,8%)	37 (16,2%)

Nhận xét: Mức độ hoạt động bệnh càng nặng thì tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch càng cao ($p < 0,05$). Mức độ bệnh không hoạt động vẫn có tỷ lệ 6,5% - 16,1% bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch tùy vị trí khớp. Trong đó, khớp ngón gân ngón II tay phải có tỷ lệ cao nhất là 16,1%.

Bảng 3.13: Hình ảnh tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính theo Tamotsu Kamishima trên siêu âm Doppler năng lượng

Vị trí khớp		DAS28CRP				Tổng (n = 229)
		Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	0	26 (83,9%)	35 (100%)	82(85,4%)	41(61,2%)	184 (80,3%)
	1	3 (9,7%)	0	4 (4,2%)	6 (9,0%)	13 (5,7%)
	2	1 (3,2%)	0	7 (7,3%)	8 (11,9 %)	16 (7,0%)
	3	0	0	0	3 (4,5%)	3 (1,3%)
	4	1 (3,2%)	0	3 (3,1%)	9 (13,4%)	13 (5,7%)
	0	28 (90,3%)	32 (91,4%)	77 (80,2%)	44 (65,7%)	181 (79,0%)

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)	
	Không HĐ (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)		
MCP II P	1	2 (6,5%)	0	4 (4,2%)	8 (11,9%)	14 (6,1%)
	2	1 (3,2%)	2 (5,7%)	5 (5,2%)	2 (3,0%)	10 (4,4%)
	3	0	0	5 (5,2%)	6 (9,0%)	11 (4,8%)
	4	0	1 (2,9%)	5 (5,2%)	7 (10,4%)	13 (5,7%)
MCP III P	0	29 (93,5%)	33 (94,3%)	78 (81,2%)	40 (59,7%)	180 (78,6%)
	1	0	0	3 (3,1%)	4 (6,0%)	7 (3,1%)
	2	1 (3,2%)	1 (2,9%)	8 (8,3%)	11 (16,4%)	21 (9,2%)
	3	1 (3,2%)	0	3 (3,1%)	7 (10,4%)	11 (4,8%)
	4	0	1 (2,9%)	4 (4,2%)	5 (7,5%)	10 (4,4%)
PIP II T	0	29 (93,5%)	34 (97,1%)	79 (82,3%)	45 (67,2%)	187 (81,7%)
	1	0	0	4 (4,2%)	4 (6,0%)	8 (3,5%)
	2	0	0	6 (6,2%)	8 (11,9%)	14 (6,1%)
	3	0	1 (2,9%)	2 (2,1%)	1 (1,5%)	4 (1,7%)
	4	2 (6,5%)	0	5 (5,2%)	9 (13,4%)	16 (7,0%)
MCP II T	0	29 (93,5%)	27 (77,1%)	75 (78,1%)	43 (64,2%)	174 (76,0%)
	1	0	4 (11,4%)	2 (2,1%)	7 (10,4%)	13 (5,7%)
	2	1 (3,2%)	0	5 (5,2%)	5 (7,5%)	11 (4,8%)
	3	0	0	4(4,2%)	4(6,0%)	8(3,5%)
	4	1 (3,2%)	4 (11,4%)	10 (10,4%)	8 (11,9%)	23 (10,0%)
MCP III T	0	28 (90,3%)	31 (88,6%)	88 (91,7%)	45 (67,2%)	192 (83,8%)
	1	1 (3,2%)	0	2 (2,1%)	0	3 (1,3%)
	2	1 (3,2%)	1 (2,9%)	2 (2,1%)	3 (4,5%)	7 (3,1%)
	3	0	1 (2,9%)	3 (3,1%)	9 (13,4%)	13 (5,7%)

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
4	1 (3,2%)	2 (5,7%)	1 (1,0%)	10 (14,9%)	14 (6,1%)

Nhận xét: Mức độ hoạt động bệnh càng nặng thì mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch càng cao. Mức độ bệnh không hoạt động vẫn gặp từ 0 – 6,5% bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch nhiều mức độ IV.

Bảng 3.14: Phân độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng theo Klauser sửa đổi

Vị trí khớp		DAS28CRP				Tổng (n = 229)
		Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	0	26 (83,9%)	35 (100%)	82 (85,4%)	41 (61,2%)	184 (80,3%)
	1	5 (16,1%)	0	13 (13,5%)	20 (30,3%)	38 (16,7%)
	2	0	0	1 (1,0%)	4 (6,1%)	5 (2,2%)
	3	0	0	0	1 (1,5%)	1 (0,4%)
MCP II P	0	28 (90,3%)	32 (91,4%)	77 (80,2%)	44 (65,7%)	181 (79,0%)
	1	3 (9,7%)	2 (5,7%)	19 (19,8%)	17 (25,4%)	41 (17,9%)
	2	0	1 (2,9%)	0	4 (6,0%)	5 (2,2%)
	3	0	0	0	2 (3,0%)	2 (0,9%)
MCP III P	0	29 (93,5%)	33 (94,3%)	78 (81,2%)	40 (59,7%)	180 (78,6%)
	1	2 (6,5%)	1 (2,9%)	18 (18,8%)	21 (31,3%)	42 (18,3%)
	2	0	1 (2,9%)	0	5 (7,5%)	6 (2,6%)
	3	0	0	0	1 (1,5%)	1 (0,4%)
PIP II	0	29 (93,5%)	34 (97,1%)	79 (82,3%)	45 (67,2%)	187 (81,7%)

Vị trí khớp		DAS28CRP				Tổng (n = 229)
		Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
T	1	2 (6,5%)	1 (2,9%)	16 (16,7%)	17 (25,4%)	36 (15,7%)
	2	0	0	1 (1,0%)	5 (7,5%)	6 (2,6%)
MCP II T	0	29 (93,5%)	27 (77,1%)	75 (78,1%)	43 (64,2%)	174 (76,0%)
	1	1 (3,2%)	6 (17,1%)	16 (16,7%)	18 (26,9%)	42 (18,3%)
	2	1 (3,2%)	2 (5,7%)	1 (1,0%)	6 (9,0%)	13 (5,7%)
MCP III T	0	28 (90,3%)	31 (88,6%)	88 (91,7%)	45 (67,2%)	192 (83,8%)
	1	3 (9,7%)	4 (11,4%)	6 (6,2%)	17 (25,4%)	30 (13,1%)
	2	0	0	2 (2,1%)	5 (7,5%)	7 (3,1%)

Nhận xét: Mức độ hoạt động bệnh càng nặng thì mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch càng cao. Mức độ bệnh không hoạt động vẫn gặp từ 3,2% – 16,1% bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch mức độ I, có 1 bệnh nhân (3,2%) có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch mức độ II; không gặp bệnh nhân nào có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch mức độ IV.

Bảng 3.15: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ở ít nhất một khớp theo từng nhóm mức độ hoạt động bệnh

	DAS28CRP				
	Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	Tổng (n = 229)
Số bệnh nhân	7	12	54	55	128
Tỷ lệ %	22,6	34,3	56,3	82,1	55,9

Nhận xét: Tỷ lệ viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng (bệnh nhân không hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28CRP nhưng có tăng sinh màng hoạt dịch trên siêu âm) của nhóm không hoạt động là 22,6%.

Bảng 3.16: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính ở ít nhất một khớp ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại sáu khớp

	DAS28CRP				Chung (n = 109)
	Không HĐ (n = 29)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)	
Số bệnh nhân	6	8	27	2	43
Tỷ lệ %	20,7	29,6	52,9	100	39,45

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính ít nhất 1 khớp khi bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại khớp ở nhóm bệnh nhân mức độ bệnh không hoạt động theo DAS28CRP là 20,7%.

Bảng 3.17: Hình ảnh viêm màng hoạt dịch ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 109)
	Không HD (n = 29)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)	
PIP II P	23 (79,3%)	15 (55,6%)	44 (86,3%)	2 (100%)	84 (77,06%)
MCP II P	23 (79,3%)	19 (70,4%)	39 (76,5%)	2 (100%)	83 (76,15%)
MCP III P	16 (55,2%)	18 (66,7%)	33 (64,7%)	2 (100%)	69 (63,3%)
PIP II T	22 (75,9%)	16 (59,3%)	34 (66,7%)	1 (50%)	73 (66,97%)
MCP II T	22 (75,9%)	19 (70,4%)	35 (68,6%)	2 (100%)	78 (71,56%)
MCP III T	17 (58,6%)	12 (44,4%)	30 (58,8%)	1 (50%)	60 (55,05%)

Nhận xét: Tỷ lệ viêm màng hoạt dịch tại từng khớp khi không có biểu hiện lâm sàng đều cao > 50%

Bảng 3.19: Tỷ lệ khuyết xương trên siêu âm của nhóm bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng tại cả sáu khớp

Vị trí khớp	DAS28CRP			
	Không HD (n = 29)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)
PIP II P	14 (48,3%)	10 (37%)	29 (56,9%)	1(50%)
MCP II P	16 (55,2%)	17 (63%)	28 (54,9%)	1 (50%)

Vị trí khớp	DAS28CRP			
	Không HĐ (n = 29)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)
MCP III P	13 (44,8%)	13 (48,1%)	23 (45,1%)	1 (50%)
PIP II T	12 (41,4%)	10 (37%)	20 (39,2%)	0
MCP II T	11 (37,9%)	17 (63%)	31 (60,8%)	0
MCP III T	11 (37,9%)	12 (44,4%)	27 (52,9%)	0

Nhận xét: Tỷ lệ khuyết xương trên siêu âm tại mỗi vị trí khớp 37% - 63% tùy vào vị trí khớp. Không có sự khác biệt về tỷ lệ khuyết xương phát hiện trên siêu âm giữa các mức độ hoạt động bệnh khác nhau.

Bảng 3.20: Tỷ lệ bệnh nhân không sưng và không đau tại khớp nhưng có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm

Vị trí khớp	DAS28CRP			
	Không HĐ (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)
PIP II P	5 (16,1%)	0	10 (10,0%)	5 (7,5%)
MCP II P	3 (9,7%)	3 (8,6%)	12 (12,5%)	0
MCP III P	1 (3,2%)	2 (5,7%)	9 (9,4%)	2 (3,0%)
PIP II T	2 (6,5%)	1 (2,9%)	10 (10,4%)	4 (6,0%)
MCP II T	2 (6,5%)	6 (17,1%)	13 (13,5%)	4 (6,0%)
MCP III T	3 (9,7%)	3 (8,6%)	7 (7,3%)	3 (4,5%)

Nhận xét: Bệnh nhân ở nhóm không hoạt động và tại vị trí khớp siêu âm

không sưng và đau khớp nhưng vẫn có tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm từ 3,2 – 16,1%.

- **ĐỐI CHIẾU CÁC TỔN THƯƠNG PHÁT HIỆN ĐƯỢC TRÊN SIÊU ÂM VỚI LÂM SÀNG, X-QUANG VÀ SIÊU ÂM**

Bảng 3.22: Khả năng phát hiện bào mòn xương trên Xquang và siêu âm

Mức độ HD bệnh theo DAS28CRP		PIP II	MCP II	MCPIII	PIP II	MCP II	MCPIII
		P	P	P	T	T	T
Không hoạt động	XQ	7 (23,3%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	9 (30,0%)
	Siêu âm	14 (45,2%)	16 (51,7%)	14 (45,2%)	14 (45,2%)	13 (41,9%)	13 (41,9%)
Nhẹ	XQ	9 (25,7%)	6 (17,1%)	7 (20,0%)	9 (25,7%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)
	Siêu âm	12 (34,3%)	20 (57,2%)	15 (42,9%)	12 (34,3%)	19 (54,3%)	14 (40%)
Trung bình	XQ	30 (28,1%)	22 (22,9%)	12 (12,5%)	30 (28,1%)	14 (14,6%)	18 (18,8%)
	Siêu âm	51 (53,1%)	54 (56,2%)	42 (43,7%)	44 (45,9%)	58 (60,3%)	55 (57,3%)
Nặng	XQ	25 (37,3%)	18 (26,9%)	14 (20,9%)	22 (32,8%)	14 (20,9%)	11 (16,4%)
	Siêu âm	37 (55,2%)	44 (65,7%)	35 (52,2%)	34 (50,7%)	38 (56,7%)	37 (55,3%)
Chung	Xquang	69 (29,8%)	53 (22,8%)	39 (16,7%)	69 (29,8%)	42 (18%)	42 (18%)
	Siêu âm	114 (49,7%)	134 (58,5%)	106 (46,4%)	104 (45,4%)	128 (55,8%)	11 (51,9%)

Nhận xét: Khám lâm sàng không phát hiện được tình trạng bào mòn xương. Tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm cao hơn hẳn X-quang tại mỗi vị trí khớp với $p < 0,05$.

Bảng 3.23: Khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng và siêu âm

Mức độ HD bệnh theo DAS28CRP		PIP II	MCP II	MCPIII	PIP II	MCP II	MCPIII
		P	P	P	T	T	T
Không hoạt động	Lâm sàng	2 (6,5%)	0%	0%	1 (3,2%)	0%	0%
	Siêu âm	25 (80,6%)	25 (80,6%)	18 (58,1%)	24 (77,4%)	24 (77,4%)	19 (61,3%)
Nhẹ	Lâm sàng	4 (11,4%)	5 (14,3%)	0	2 (5,7%)	2 (5,7%)	1 (2,9%)
	Siêu âm	22 (62,9%)	25 (71,4%)	23 (65,7%)	22 (62,9%)	26 (74,3%)	18 (51,4%)
Trung bình	Lâm sàng	18 (18,8%)	20 (20,8%)	26 (27,1%)	17 (17,7%)	12 (12,5%)	13 (13,5%)
	Siêu âm	81 (84,4%)	76 (79,2%)	61 (63,5%)	74 (77,1%)	71 (74%)	56 (58,3%)
Nặng	Lâm sàng	61 (91%)	59 (88,1%)	57 (85,1%)	53 (79,1%)	50 (74,6%)	51 (76,1%)
	Siêu âm	64 (95,5%)	59 (88,1%)	58 (86,6%)	60 (89,6%)	64 (95,5%)	54 (80,6%)
Chung	Lâm sàng	85 (37,1%)	84 (36,7%)	83 (36,2%)	73 (31,9%)	64 (27,9%)	65 (28,4%)
	Siêu âm	192 (83,8%)	185 (80,8%)	160 (69,9%)	180 (78,6%)	185 (80,8%)	147 (64,2%)

Nhận xét: Nếu coi bệnh nhân có tình trạng đau khớp hoặc sưng khớp trên lâm sàng đều có thể có tình trạng viêm màng hoạt dịch. Tỷ lệ phát hiện viêm màng hoạt dịch trên siêu âm (64,2% - 83,8%) cao hơn hẳn so với lâm sàng (27,9% - 37,1%) với $p < 0,05$. Lâm sàng và X-quang không thể phát hiện được có tình trạng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch. Siêu âm doppler năng lượng phát hiện tình trạng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch.

Bảng 3.24: Chỉ số siêu âm Doppler sáu khớp theo Tamotsu Kamishima

Chỉ số SÂ sáu khớp (US6)	DAS28CRP				p
	Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
Bề dày màng hoạt dịch (SH6: 0 – 18)	6,26 ± 1,37	5,77 ± 1,42	6,23 ± 1,48	7,40 ± 1,63	>0,05
Khuyết xương (SF6: 0 – 6)	2,71 ± 1,83	2,63 ± 2,05	3,17 ± 1,75	3,36 ± 1,71	>0,05
TSMHD định tính (PDUS6: 0 - 24)	1,25 ± 2,83	1,42 ± 2,47	2,58 ± 3,41	5,74 ± 5,61	<0,001

Nhận xét: Mức độ hoạt động bệnh càng nặng thì mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch càng cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. Mối liên quan giữa chỉ số us6 với một số yếu tố lâm sàng, cận

lâm sàng, xquang và các thang điểm

Bảng 3.28: Liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng

	n	r	p
Số khớp đau	229	0,379	< 0,001
Số khớp sưng	229	0,378	< 0,001
Điểm đau VAS	229	0,289	< 0,001
Thời gian bị bệnh	228	- 0,082	0,219
Thời gian cứng khớp buổi sáng	229	0,395	< 0,001
Thang điểm HAQ	229	0,296	< 0,001

(*Tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp bằng tổng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch của sáu khớp theo phân độ của Tamotsu Kamishima từ 0-4)

Nhận xét: Chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính cộng dồn 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 $p < 0,001$.

Bảng 3.29: Liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp cộng dồn PDUS6 với một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Thang điểm	n	p
DAS28CRP	229	< 0,001
SDAI	229	< 0,001
CDAI	229	< 0,001

Nhận xét: Chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính cộng dồn có mối tương quan tuyến tính với thang điểm DAS28CRP, SDAI và CDAI với $p < 0,001$.

Chương 4: Bàn luận

Chúng tôi chọn tiêu chuẩn chẩn đoán viêm màng hoạt dịch của tác giả MacNally và CS. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi chọn bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp mà không cần có sưng đau tại sáu khớp: bàn ngón II, bàn ngón III và ngón gần ngón II hai tay trên lâm sàng. Tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch tại sáu khớp ở mỗi nhóm bệnh nhân phân theo các mức độ hoạt động khác nhau nhưng đều cao và chiếm tỷ lệ lớn hơn 50%. Đặc biệt nhóm bệnh nhân mức độ bệnh không hoạt động con số này dao động từ 58,1% đến 80,6%. Như vậy rõ ràng nếu đánh giá theo thang điểm DAS28CRP các bệnh nhân ở mức độ bệnh không hoạt động tức là bệnh ở giai đoạn ổn định, về mặt điều trị có thể chỉ cần duy trì thuốc uống DMARD hoặc ngừng thuốc tùy thuộc vào thời gian ổn định bệnh đã đạt được trong bao lâu. Tuy nhiên, thực tế trên siêu âm vẫn phát hiện tỷ lệ rất cao (58,1% đến 80,6%) vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch, với tình trạng viêm màng hoạt dịch này bệnh vẫn âm thầm diễn ra và quá trình huỷ khớp vẫn tiếp tục mặc dù về mặt lâm sàng hoàn toàn ổn định. Như vậy nếu xét trên khía cạnh bản chất của tình trạng viêm màng hoạt dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp thì thực sự các bệnh nhân này lại cần thay đổi chiến lược điều trị hiện tại một cách tích cực hơn để tránh tình trạng huỷ khớp sau này. Khi đối chiếu khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch giữa lâm sàng, X quang và siêu âm chúng tôi nhận thấy: Xquang khớp không phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch, về lâm sàng nếu coi tình trạng sưng và đau khớp là có viêm màng hoạt dịch thì tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng dao động từ 27,9% - 37,1% tùy vị trí sáu khớp. Tuy nhiên, như chúng ta được biết thì biểu hiện viêm khớp (sưng, nóng, đau) có thể do nhiều nguyên nhân gây ra như viêm MHD, nhiễm khuẩn khớp, tràn dịch hoặc viêm gân ... lâm sàng không thể phân biệt rõ được nhưng siêu âm có thể phát hiện chính xác. Chính vì vậy tỷ lệ thực tế viêm màng

hoạt dịch trên lâm sàng thực sự còn thấp hơn so với khoảng 27,9% - 37,1% ở trên. Từ bảng 3.23 dễ dàng nhận thấy siêu âm có khả năng phát hiện vượt trội được tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch tới > 64%.

Bảng 3.22 đối chiếu khả năng phát hiện bào mòn xương trên lâm sàng, X quang và siêu âm chúng tôi nhận thấy: khám lâm sàng không thể phát hiện được khớp có tình trạng bào mòn xương hay không, Xquang có thể phát hiện nhưng thường ở giai đoạn muộn của bệnh. Trong khi đó, tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm cao hơn hẳn so với Xquang (từ 45,4% - 58,5% so với 16,7% - 29,8% tùy vào vị trí sáu khớp).

Đặc biệt từ kết quả nghiên cứu chúng tôi còn thấy xuất hiện tỷ lệ từ 6,5% đến 16,1% bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở mức độ bệnh không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP nhưng vẫn có tình trạng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm doppler năng lượng. Điều này càng khẳng định chắc chắn hơn cho kết quả phát hiện được có một tỷ lệ từ 58,1% đến 80,6% bệnh nhân ở mức độ bệnh không hoạt động theo DAS28CRP nhưng có viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm (bảng 3.10). Nếu trên siêu âm có viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch thì gần như chắc chắn bệnh vẫn đang hoạt động. Vậy nên chăng với những bệnh nhân này cần thay đổi phác đồ điều trị tích cực hơn để đạt được lui bệnh thực sự và phòng các biến chứng huỷ khớp sau này? Đặc biệt nhóm bệnh nhân ở mức độ bệnh không hoạt động cũng có một tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch độ IV, tức là mức độ tăng sinh nhiều nhất mặc dù trên lâm sàng bệnh nhân không hề đau khớp.

Khi đối chiếu với siêu âm Doppler năng lượng, tỷ lệ bệnh nhân không có viêm cả sáu khớp trên lâm sàng nhưng vừa có viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch là: 11/109 khớp ngón gần ngón II tay phải (10,09%), 14/109 khớp bàn ngón II tay phải (12,84%), 14/109 khớp bàn ngón III tay phải (12,84%), 12/109 khớp ngón gần ngón II tay trái (11,01%), 19/109

khớp bàn ngón II tay trái (17,43%) và 11/109 khớp bàn ngón III tay trái (10,09%) (bảng 3.18). Kết quả này chứng tỏ siêu âm nhạy hơn hẳn thăm khám lâm sàng và X-quang trong việc phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch. 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). Bảng 3.15 khi tính tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính ở ít nhất một khớp theo từng nhóm mức độ hoạt động bệnh theo DAS28CRP chúng tôi nhận thấy có 7/31 bệnh nhân chiếm 22,06 % ở mức độ bệnh không hoạt động. Ở bảng 3.16 khi tính tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính ở ít nhất một khớp ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp theo từng nhóm mức độ hoạt động bệnh theo DAS28CRP chúng tôi nhận thấy có 6/29 bệnh nhân chiếm 20,7% ở mức độ bệnh không. Nhưng với sự phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng này làm cho chiến lược quản lý điều trị viêm khớp dạng thấp 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.

Liên quan giữa chỉ số cộng dồn tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch sáu khớp với một số đặc điểm lâm sàng và thang điểm DAS28 CRP, SDAI, CDAI

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp sáu khớp trên siêu âm mode 2D với số khớp sưng, số khớp đau, với thời gian cứng khớp buổi sáng, điểm VAS, thời gian bị bệnh, thang điểm HAQ thấy có mối tương quan mức độ lỏng lẻo (bảng 3.26). Chỉ số siêu âm sáu khớp cộng dồn có mối liên qua với các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh DAS28CRP, DAS28máu lắng, SDAI và CDAI (bảng 3.27).

Khi đối chiếu mức độ tăng sinh mạch trên siêu âm với các thăm khám tại sáu khớp, chúng tôi thấy rằng mức độ tăng sinh mạch định tính và định lượng

đều có mối liên quan mức độ lỏng lẻo với số khớp sưng, số khớp đau, điểm VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,001$. Chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch cộng dồn không có mối liên quan với thời gian bị bệnh (bảng 3.28).

Kết luận: Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, siêu âm và siêu âm doppler năng lượng sáu khớp của 229 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Hình ảnh siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp trong bệnh viêm khớp dạng thấp

- Tỷ lệ phát hiện dịch khớp, viêm màng hoạt dịch, khuyết xương và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch:

+ Khớp ngón gần ngón II tay phải: 2,5%; 83,8%; 49,7% và 19,7%

+ Khớp bàn ngón II tay phải: 1,3%; 80,8%; 58,5% và 21%

+ Khớp bàn ngón III tay phải: 0%; 69,9%; 46,4% và 21,4%

+ Khớp ngón gần ngón II tay trái: 3,0%; 78,6%; 45,4% và 18,3%

+ Khớp bàn ngón II tay trái: 1,7%; 80,8%; 55,8% và 24%

+ Khớp bàn ngón III tay trái: 2,2%; 64,2%; 51,9% và 16,2%

- Tỷ lệ viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch dưới lâm sàng ở nhóm bệnh nhân không hoạt động theo DAS28CRP: 22,6% (7/31 bệnh nhân)

2. Mối tương quan giữa siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp với lâm sàng và các thang điểm DAS-28(CRP), CDAI, SDAI trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh Viêm khớp dạng thấp.

- Chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp có mối tương quan tuyến tính với số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,001$.

- Chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp có mối tương quan tuyến tính với thang điểm DAS28CRP, SDAI và CDAI với $p < 0,001$.

MINISTRY OF EDUCATION
AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



NGUYEN THI NHU HOA

**EVALUATING THE DISEASE
ACTIVITY LEVEL OF
RHEUMATOID ARTHRITIS USING
SIX-JOINT POWER DOPPLER
ULTRASOUND**

Specialty: Internal medicine - Rheumatology

Code: 62720142

ABSTRACT - MEDICAL DOCTORAL THESIS

LIST OF ABBREVIATIONS

ACR	: American College of Rheumatology
Anti CCP	: Anti cyclic citrullinated peptide
CDAI	: Clinical Disease Activity Index
CRP	: C – reactive protein
DAS	: Disease Activity Score
DAS28	: Disease Activity Score With 28-Joint Counts
EULAR	: European League Against Rheumatism
HAQ	: Health assessment questionnaire
MCP	: Metacarpophalangeal
PIP	: Proximal Interphalangeal
RF	: Rheumatoid Factor
SDAI	: Simplified Disease Activity Index
VAS	: Visual Analog Scale
VKDT	: Rheumatoid arthritis

The study has been successfully completed at:

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



Thesis supervisor: Ass.Prof. PhD.Nguyen Thi Ngoc Lan

Opponent 1: Ass.Prof. PhD. Le Thu Ha

Opponent 2: Ass.Prof. PhD. Nguyen Quoc Dung

Opponent 3: Ass.Prof. PhD. Dang Hong Hoa

The thesis has been defended at University-level Thesis Evaluation Council held in Hanoi Medical University

At (hour),/...../2019 (date)

This thesis can be found at:

- National Library
- Library of Hanoi Medical University

ABSTRACT

Essentiality of the project: the fundamental lesion in rheumatoid arthritis is synovial inflammation. It is also one of the first symptoms. Joint destruction marks the patients' level of disability. Rheumatology Association recommendation includes immediate treatment starting when there are signs of synovial inflammation in order to avoid joint destruction. Commonly used indices for evaluating disease activity, such as DAS, DAS28, SDAI and CDAI, are based on the count of inflamed joints and/or patients' own assessment, which would give limited information and would be easily influenced by concomitant disorders like fibromyalgia or osteoarthritis. Moreover, these indices use erythrocyte sedimentation rate and CRP, which are non-specific inflammation markers easily influenced by age, anemia, immunoglobulin. Previously, joint x-ray is the widely used method to detect joint destruction. But as it does not show abnormality in early stages, x-ray has low sensitivity: bone erosions are found in 15% of patients with disease duration under 6 months, and in 29% of patients with disease duration of 1 year. Ultrasound is 7 times more sensitive comparing to x-ray in diagnosing bone erosion in early rheumatoid arthritis. We think that power Doppler ultrasound should be prioritized to detect synovial inflammation in early stages rheumatoid arthritis without any x-ray injury. Despite its numerous advantages, there hasn't been any study in Viet Nam about evaluating rheumatoid arthritis activity using power Doppler ultrasound.

Research objectives:

1. Describe ultrasound and the echogram of six joint power Doppler ultrasound (second interphalangeal joint and the second and third metacarpophalangeal joint both hands) in rheumatoid arthritis at different stages.
2. Examine the correlation among ultrasound and six joint power Doppler ultrasound, clinical findings DAS28-CRP, SDAI and CDAI in evaluating rheumatoid arthritis activity.

New contributions of the thesis:

- Demonstrate the characteristics of regular echogram and six joint power Doppler echogram in different levels of disease activity according to DAS28-CRP.
- Examine the correlation between power Doppler ultrasound and clinical assessment, DAS28-CRP, CDAI, SDAI.
- Determine the prevalence of sub-clinical synovial inflammation (synovial inflammation found by Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis patients achieving remission according to DAS28-CRP)

Layout of the thesis: The thesis is 121 page long and composed of: Background and objectives: 2 pages. Abstract: 32 pages. Material and method: 20 pages. Results: 26 pages. Discussion: 39 pages. Conclusions and recommendations: 2 pages. 38 tables, 16 images, drawings, 117 references (12 in Vietnamese, 115 in English).

Chapter 1: Literature review

- Principles of ultrasound and power doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: Basic lesion in rheumatoid arthritis is synovial inflammation, causing subarticular bone destruction (which creates bone erosions), and eventually bony ankylosis and deformities. During period of high disease activity, tendonitis may also appear. Synovial inflammation leads to synovial hypervascularization, allowing power doppler

ultrasound to detect movement of blood in small vessels even at low velocity flow then estimate the level of inflammation. On ultrasound, visualization of synovial inflammation demonstrates as synovial hypertrophy, increasing in diameter and thickness, hypoechoic, and possible effusion. Microvascular blood flow are observed on power Doppler ultrasound.

- Disease activity can be evaluated using following score :

$$\text{DAS28-CRP} = 0,56 \times \sqrt{\text{(number of tender joints)}} + 0,28 \times \sqrt{\text{(number of swollen joints)}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0,014 \times \text{VAS} + 0,96$$

DAS 28 < 2,6	: Inactive disease
2,6 ≤ DAS 28 < 3,2	: Mild disease activity
3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1	: Moderate disease activity
DAS 28 > 5,1	: Severe disease activity

SDAI score = number of tender joints + number of swollen joints + patient's VAS score + physician's VAS score + CRP

Score interpretation:

Inactive	: SDAI ≤ 3.3
Mild disease activity	: 3,3 < SDAI ≤ 11
Moderate disease activity	: 11 < SDAI ≤ 26
Severe disease activity	: SDAI > 26

CDAI score = number of tender joint + number of swollen joint + patient's VAS score + physician's VAS score

Score interpretation:

Inactive	: CDAI ≤ 2,8
Mild disease activity	: 2,8 < CDAI ≤ 10
Moderate disease activity	: 10 < CDAI ≤ 22
Severe disease activity	: CDAI > 22

Ultrasound modalities for evaluating disease activity level:

Qualitative scoring for synovial vascularization on power Doppler ultrasound according to Tamosu Kamishima (2010)

- + 0 point: absence of vascular signal
- + 1 point: mild, single vascular signal
- + 2 points: confluent vascular signals in less than 1/3 of the intraarticular area
- + 3 points: confluent vascular signals in 1/3 to 1/2 of the intraarticular area
- + 4 points: confluent vascular signals in more than half of the intraarticular area

Quantitative scoring for synovial vascularization on power Doppler ultrasound according to Vreju F (2011):

- + 0 point: absence of vascular signal
- + 1 point: mild, single vascular signal
- + 2 points: moderate vascularization, confluent vessel signals in less than half of the intraarticular area

+ 3 points: severe vascularization, confluent vessel signals in more than half of the intraarticular area

Quantitative grading of synovial vascularization on power Doppler ultrasound according to Klauser modified scale:

- + Grade 0: zero signal
- + Grade 1: 1 - 4 signals
- + Grade 2: 5 - 8 signals
- + Grade 3: ≥ 9 signals

Chapter 2: Research population and methods

Research population: 229 in patients aged 16 and above undergoing treatment at the Department of Rheumatology in Bach Mai Hospital from 8/2014 to 8/2018 and diagnosed using ACR 1987 and/or EULAR/ACR 2010 criteria were enrolled in the study.

Research method: cross sectional description

Method of implementation: Informed consent was obtained before examination from all the patients who meet the requirements. Medical history, clinical finding, laboratory finding, esr, crp, rf, anti ccp level and plain film radiography are recorded. Disease activity are evaluating using das28crp, sdai and cdai score. Power doppler ultrasound are then performed at the second interphalangeal joint and the second and third metacarpophalangeal joint.

Data analysis: SPSS 16.0 is used to process data collected and extract the mean, determine the correlation, etc.

Ethics declarations : This is an observational study, all participants are voluntary.

Chapter 3: Results

The research was carried out on 229 patients with RA: Average age 55.93 ± 10.47 , 40 - 60 years old accounted for the highest proportion. 90.4% of patients were female. The female to male ratio was 9/1. The average duration of disease lasted for 69.27 ± 80.40 months.

Table 3.10: Synovitis on ultrasound images

Position of joints	DAS28CRP				Position of joints
	Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)	
PIP II R	25 (80,6%)	22 (62,9%)	81 (84,4%)	64 (95,5%)	192 (83,8%)
MCP II R	25 (80,6%)	25 (71,4%)	76 (79,2%)	59 (88,1%)	185 (80,8%)
MCP III R	18 (58,1%)	23 (65,7%)	61 (63,5%)	58 (86,6%)	160 (69,9%)
PIP II L	24 (77,4%)	22 (62,9%)	74 (77,1%)	60 (89,6%)	180 (78,6%)

MCP	24	26	71	64	185
II L	(77,4%)	(74,3%)	(74%)	(95,5%)	(80,8%)
MCP	19	18	56	54	147
III L	(61,3%)	(51,4%)	(58,3%)	(80,6%)	(64,2%)

Comments: The percentage of synovitis on ultrasound is higher than 60%. In particular, have the highest rate of synovitis in PIP 2 - right hand was 83.8%. In inactive group according to DAS28CRP, the rate of synovitis ranged from 58.1% to 80.6%.

Table 3.11: Bone erosion in 6 joints on ultrasound images

Positi on of joints	DAS28CRP				Position of joints
	Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)	
PIP II R	14 (45,2%)	12 (34,3%)	51 (53,1%)	37 (55,2%)	114 (49,7%)
MCP II R	16 (51,7%)	20 (57,2%)	54 (56,2%)	44 (65,7%)	134 (58,5%)
MCP III R	14 (45,2%)	15 (42,9%)	42 (43,7%)	35 (52,2%)	106 (46,4%)
PIP II L	14 (45,2%)	12 (34,3%)	44 (45,9%)	34 (50,7%)	104 (45,4%)
MCP II L	13 (41,9%)	19 (54,3%)	58 (60,3%)	38 (56,7%)	128 (55,8%)
MCP III L	13 (41,9%)	14 (40%)	55 (57,3%)	37 (55,3%)	119 (51,9%)

Comment: The rate of bone erosion on ultrasound was smaller than 60% (45.4% - 58.5%). Of which, MCP II - right hand has the highest bone erosion rate of 58.5% (134/229 patients). There was no correlation between severity of disease activity level and incidence of bone erosion on ultrasound ($p > 0.05$).

Table 3.12: Proportion of increased proliferation synovial membrane on Power Doppler ultrasound

Positi on of joints	DAS28CRP				Position of joints
	Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)	
PIP II R	5 (16,1%)	0	14 (14,6%)	26 (38,8%)	45 (19,7%)
MCP II R	3 (9,7%)	3 (8,6%)	19 (19,8%)	23 (34,3%)	48 (21%)

MCP III R	2 (6,5%)	2 (5,7%)	18 (18,8%)	27 (40,3%)	49 (21,4%)
PIP II L	2 (6,5%)	1 (2,9%)	17 (17,7%)	13 (32,8%)	42 (18,3%)
MCP II L	2 (6,5%)	8 (22,9%)	21 (19,9%)	24 (35,8%)	55 (24%)
MCP III L	3 (9,7%)	4 (11,4%)	8 (8,3%)	22 (32,8%)	37 (16,2%)

Comments: The more severe the disease activity level, the higher the rate of increased proliferation of synovial membranes ($p < 0.05$). There was 6.5% - 16.1% patients with increased proliferation of synovial membranes in inactive group depending on the location of the joints. Of which, the PIP II – right hand had the highest rate of 16.1%.

Table 3.13: Images of increased proliferation of the synovial membrane according to Tamotsu Kamishima qualitative method on Power Doppler ultrasonography (PDUS)

Position of joints	DAS28CRP				Position of joints	
	Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)		
PIP II R	0	26 (83,9%)	35 (100%)	82(85,4%)	41(61,2%)	184 (80,3%)
	1	3 (9,7%)	0	4 (4,2%)	6 (9,0%)	13 (5,7%)
	2	1 (3,2%)	0	7 (7,3%)	8 (11,9 %)	16 (7,0%)
	3	0	0	0	3 (4,5%)	3 (1,3%)
	4	1 (3,2%)	0	3 (3,1%)	9 (13,4%)	13 (5,7%)
MCP II R	0	28 (90,3%)	32 (91,4%)	77 (80,2%)	44 (65,7%)	181 (79,0%)
	1	2 (6,5%)	0	4 (4,2%)	8 (11,9%)	14 (6,1%)
	2	1 (3,2%)	2 (5,7%)	5 (5,2%)	2 (3,0%)	10 (4,4%)
	3	0	0	5 (5,2%)	6 (9,0%)	11 (4,8%)
	4	0	1 (2,9%)	5 (5,2%)	7 (10,4%)	13 (5,7%)
MCP III R	0	29 (93,5%)	33 (94,3%)	78 (81,2%)	40 (59,7%)	180 (78,6%)
	1	0	0	3 (3,1%)	4 (6,0%)	7 (3,1%)
	2	1 (3,2%)	1 (2,9%)	8 (8,3%)	11 (16,4%)	21 (9,2%)
	3	1 (3,2%)	0	3 (3,1%)	7 (10,4%)	11 (4,8%)
	4	0	1 (2,9%)	4 (4,2%)	5 (7,5%)	10 (4,4%)
PIP II L	0	29 (93,5%)	34 (97,1%)	79 (82,3%)	45 (67,2%)	187 (81,7%)
	1	0	0	4 (4,2%)	4 (6,0%)	8 (3,5%)
	2	0	0	6 (6,2%)	8 (11,9%)	14 (6,1%)
	3	0	1 (2,9%)	2 (2,1%)	1 (1,5%)	4 (1,7%)
	4	2 (6,5%)	0	5 (5,2%)	9 (13,4%)	16 (7,0%)

MCP II L	0	29 (93,5%)	27 (77,1%)	75 (78,1%)	43 (64,2%)	174 (76,0%)
	1	0	4 (11,4%)	2 (2,1%)	7 (10,4%)	13 (5,7%)
	2	1 (3,2%)	0	5 (5,2%)	5 (7,5%)	11 (4,8%)
	3	0	0	4(4,2%)	4(6,0%)	8(3,5%)
	4	1 (3,2%)	4 (11,4%)	10 (10,4%)	8 (11,9%)	23 (10,0%)
MCP III L	0	28 (90,3%)	31 (88,6%)	88 (91,7%)	45 (67,2%)	192 (83,8%)
	1	1 (3,2%)	0	2 (2,1%)	0	3 (1,3%)
	2	1 (3,2%)	1 (2,9%)	2 (2,1%)	3 (4,5%)	7 (3,1%)
	3	0	1 (2,9%)	3 (3,1%)	9 (13,4%)	13 (5,7%)
	4	1 (3,2%)	2 (5,7%)	1 (1,0%)	10 (14,9%)	14 (6,1%)

Comment: The more severe the disease activity level, the higher the level of proliferation of synovial membranes. The inactive disease level accounts for 0 to 6.5% of patients with severe proliferation of synovial membranes.

Table 3.14: Degrees of proliferation of synovial membranes according to adjusted Klausser quantitative method

Position of joints		DAS28CRP				Position of joints
		Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)	
PIP II R	0	26 (83,9%)	35 (100%)	82 (85,4%)	41 (61,2%)	184 (80,3%)
	1	5 (16,1%)	0	13 (13,5%)	20 (30,3%)	38 (16,7%)
	2	0	0	1 (1,0%)	4 (6,1%)	5 (2,2%)
	3	0	0	0	1 (1,5%)	1 (0,4%)
MCP II R	0	28 (90,3%)	32 (91,4%)	77 (80,2%)	44 (65,7%)	181 (79,0%)
	1	3 (9,7%)	2 (5,7%)	19 (19,8%)	17 (25,4%)	41 (17,9%)
	2	0	1 (2,9%)	0	4 (6,0%)	5 (2,2%)
	3	0	0	0	2 (3,0%)	2 (0,9%)
MCP III R	0	29 (93,5%)	33 (94,3%)	78 (81,2%)	40 (59,7%)	180 (78,6%)
	1	2 (6,5%)	1 (2,9%)	18 (18,8%)	21 (31,3%)	42 (18,3%)
	2	0	1 (2,9%)	0	5 (7,5%)	6 (2,6%)
	3	0	0	0	1 (1,5%)	1 (0,4%)
PIP II L	0	29 (93,5%)	34 (97,1%)	79 (82,3%)	45 (67,2%)	187 (81,7%)
	1	2 (6,5%)	1 (2,9%)	16 (16,7%)	17 (25,4%)	36 (15,7%)
	2	0	0	1 (1,0%)	5 (7,5%)	6 (2,6%)
	0	29 (93,5%)	27 (77,1%)	75 (78,1%)	43 (64,2%)	174 (76,0%)

MCP II L	1	1 (3,2%)	6 (17,1%)	16 (16,7%)	18 (26,9%)	42 (18,3%)
	2	1 (3,2%)	2 (5,7%)	1 (1,0%)	6 (9,0%)	13 (5,7%)
MCP III L	0	28 (90,3%)	31 (88,6%)	88 (91,7%)	45 (67,2%)	192 (83,8%)
	1	3 (9,7%)	4 (11,4%)	6 (6,2%)	17 (25,4%)	30 (13,1%)
	2	0	0	2 (2,1%)	5 (7,5%)	7 (3,1%)

Comment: The more severe the disease activity level, the higher the level of proliferation of synovial membranes. The inactive disease level still accounts for 3,2% to 16,1% of patients with level I of proliferation of synovial membranes; 1 patient (3,2%) with level II, and none with level IV.

Table 3.15: The rates of increased proliferation of the synovial membrane in at least one joint by disease activity levels

	DAS28CRP				
	Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)	Total (n = 229)
Number of patients	7	12	54	55	128
%	22,6	34,3	56,3	82,1	55,9

Comment: The proportion of clinical synovitis (inactive patients grouped according to DAS28CRP scale but with increased proliferation of the synovial membrane on ultrasound) of the inactive group was 22.6%.

Table 3.16: The rates of qualitatively increased proliferation of the synovial membrane in at least one joint in the patient group without clinical manifestation in all 6 joints.

	DAS28CRP				Total (n = 109)
	Inactive (n = 29)	Mild (n = 27)	Moderate (n = 51)	Severe (n = 2)	
Number of patients	6	8	27	2	43
%	20,7	29,6	52,9	100	39,45

Comment: The percentage of qualitatively increased proliferation of the synovial membrane in at least one joint in the patient group without clinical manifestation in all 6 joints of inactive group according to DAS28CRP is 20,7%.

Table 3.17: Image of synovitis in the patient group without clinical manifestation in all 6 joints.

Position of joints	DAS28CRP				Position of joints
	Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)	
PIP II R	23 (79,3%)	15 (55,6%)	44 (86,3%)	2 (100%)	84 (77,06%)
MCP II R	23 (79,3%)	19 (70,4%)	39 (76,5%)	2 (100%)	83 (76,15%)
MCP III R	16 (55,2%)	18 (66,7%)	33 (64,7%)	2 (100%)	69 (63,3%)
PIP II L	22 (75,9%)	16 (59,3%)	34 (66,7%)	1 (50%)	73 (66,97%)
MCP II L	22 (75,9%)	19 (70,4%)	35 (68,6%)	2 (100%)	78 (71,56%)
MCP III L	17 (58,6%)	12 (44,4%)	30 (58,8%)	1 (50%)	60 (55,05%)

Comment: The rates of synovitis in each joint without clinical manifestation are higher than 50%

Table 3.19: The rates of bone defect on ultrasound of patients with no clinical symptoms in all six joints

Position of joints	DAS28CRP			
	Inactive (n = 29)	Mild (n = 27)	Moderate (n = 51)	Severe (n = 2)
PIP II R	14 (48,3%)	10 (37%)	29 (56,9%)	1 (50%)
MCP II R	16 (55,2%)	17 (63%)	28 (54,9%)	1 (50%)
MCP III R	13 (44,8%)	13 (48,1%)	23 (45,1%)	1 (50%)
PIP II L	12 (41,4%)	10 (37%)	20 (39,2%)	0
MCP II L	11 (37,9%)	17 (63%)	31 (60,8%)	0
MCP III L	11 (37,9%)	12 (44,4%)	27 (52,9%)	0

Comment: The percentage of bone defect on ultrasound at each joint position is 37% - 63% depending on the joint position. There was no difference in the rates of bone erosion detected on ultrasound among different levels of disease activity.

Table 3.20: The rates of patients without swelling and pain in joints but with increased proliferation of the synovial membrane on ultrasound

Position of joints	DAS28CRP			
	Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)
PIP II R	5 (16,1%)	0	10 (10,0%)	5 (7,5%)
MCP II R	3 (9,7%)	3 (8,6%)	12 (12,5%)	0
MCP III R	1 (3,2%)	2 (5,7%)	9 (9,4%)	2 (3,0%)
PIP II L	2 (6,5%)	1 (2,9%)	10 (10,4%)	4 (6,0%)
MCP II L	2 (6,5%)	6 (17,1%)	13 (13,5%)	4 (6,0%)
MCP III L	3 (9,7%)	3 (8,6%)	7 (7,3%)	3 (4,5%)

Comment: The rate of increased proliferation of synovial membranes on ultrasound ranged from 3.2 to 16.1% in inactive group of patients without swelling and pain in joints.

- Compare lesions detected on ultrasound with clinical observation, X-ray and ultrasound

Table 3.22: Bone erosion detected on X-ray and ultrasound

Disease Activity Level according to DAS28CRP		PIP II R	MCP II R	MCPIII R	PIP II L	MCP II L	MCPIII L
Inact ive	X-ray	7 (23,3%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	9 (30,0%)
	Ultra- sound	14 (45,2%)	16 (51,7%)	14 (45,2%)	14 (45,2%)	13 (41,9%)	13 (41,9%)
	X-ray	9 (25,7%)	6 (17,1%)	7 (20,0%)	9 (25,7%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)

Mild	Ultra-sound	12 (34,3%)	20 (57,2%)	15 (42,9%)	12 (34,3%)	19 (54,3%)	14 (40%)
Moderate	X-ray	30 (28,1%)	22 (22,9%)	12 (12,5%)	30 (28,1%)	14 (14,6%)	18 (18,8%)
	Ultra-sound	51 (53,1%)	54 (56,2%)	42 (43,7%)	44 (45,9%)	58 (60,3%)	55 (57,3%)
Severe	X-ray	25 (37,3%)	18 (26,9%)	14 (20,9%)	22 (32,8%)	14 (20,9%)	11 (16,4%)
	Ultra-sound	37 (55,2%)	44 (65,7%)	35 (52,2%)	34 (50,7%)	38 (56,7%)	37 (55,3%)
Total	X-ray	69 (29,8%)	53 (22,8%)	39 (16,7%)	69 (29,8%)	42 (18%)	42 (18%)
	Ultra-sound	114 (49,7%)	134 (58,5%)	106 (46,4%)	104 (45,4%)	128 (55,8%)	111 (51,9%)

Comments: did not bone erosion cannot be detected through physical examination. The rate of detecting bone erosion on ultrasound is significantly higher than that of X-rays at each joint position with $p < 0.05$.

Table 3.23: Clinical and ultrasound detection of synovitis

Disease activity level according to DAS28CRP		PIP II P	MCP II P	MCPIII P	PIP II T	MCP II T	MCPIII T
Inactive	Clinical observation	2 (6,5%)	0%	0%	1 (3,2%)	0%	0%
	Ultrasound	25 (80,6%)	25 (80,6%)	18 (58,1%)	24 (77,4%)	24 (77,4%)	19 (61,3%)
Mild	Clinical observation	4 (11,4%)	5 (14,3%)	0	2 (5,7%)	2 (5,7%)	1 (2,9%)
	Ultrasound	22 (62,9%)	25 (71,4%)	23 (65,7%)	22 (62,9%)	26 (74,3%)	18 (51,4%)
Moderate	Clinical observation	18 (18,8%)	20 (20,8%)	26 (27,1%)	17 (17,7%)	12 (12,5%)	13 (13,5%)
	Ultrasound	81 (84,4%)	76 (79,2%)	61 (63,5%)	74 (77,1%)	71 (74%)	56 (58,3%)
Severe	Clinical observation	61 (91%)	59 (88,1%)	57 (85,1%)	53 (79,1%)	50 (74,6%)	51 (76,1%)

	Ultrasound	64 (95,5%)	59 (88,1%)	58 (86,6%)	60 (89,6%)	64 (95,5%)	54 (80,6%)
Total	Clinical observation	85 (37,1%)	84 (36,7%)	83 (36,2%)	73 (31,9%)	64 (27,9%)	65 (28,4%)
	Ultrasound	192 (83,8%)	185 (80,8%)	160 (69,9%)	180 (78,6%)	185 (80,8%)	147 (64,2%)

Comments: Given that patients having clinical pain or swelling in joints can have synovitis. The detection rate of synovitis on ultrasound (64.2% - 83.8%) was much higher than that on clinical observation (27.9% - 37.1%) with $p < 0.05$. The increased proliferation of synovial membrane cannot be detected on clinical observation and X-ray, but it can be detected through energy doppler ultrasound.

Table 3.24: Doppler ultrasound indexes of 6 joints according to Tamotsu Kamishima

Doppler ultrasound indexes of 6 joints (US6)	DAS28CRP				p
	Inactive (n = 31)	Mild (n = 35)	Moderate (n = 96)	Severe (n = 67)	
Synovial membrane thickness (SH6: 0 – 18)	6,26 ± 1,37	5,77 ± 1,42	6,23 ± 1,48	7,40 ± 1,63	>0,05
Bone erosion (SF6: 0 – 6)	2,71 ± 1,83	2,63 ± 2,05	3,17 ± 1,75	3,36 ± 1,71	>0,05
Qualitative increased proliferation of synovial membrane (PDUS6: 0 - 24)	1,25 ± 2,83	1,42 ± 2,47	2,58 ± 3,41	5,74 ± 5,61	<0,001

Comments: The more severe the disease activity level, the higher the level of increased proliferation of synovial membrane, the difference is statistically significant with $p < 0.001$.

Table 3.28: The relationship between the qualitatively increased proliferation of synovial membrane index and some clinical factors

	n	r	p

Number of painful joints	229	0,379	< 0,001
Number of swollen joints	229	0,378	< 0,001
VAS Pain scores	229	0,289	< 0,001
Duration of disease	228	- 0,082	0,219
Duration of morning stiffness	229	0,395	< 0,001
HAQ scale	229	0,296	< 0,001

(*The six-joint qualitatively increased proliferation of synovial membrane equals to total increased proliferation of synovial membrane of six joints according to Tamotsu Kamishima's grading from 0-4))

Comments: The cumulative qualitatively increased proliferation of synovial membrane index has a weak linear correlation with the number of swollen joints, the number of painful joints, the VAS pain scores, duration of morning stiffness and the HAQ scale with $p < 0.001$.

Table 3.29: Relationship between PDUS6 cumulative six-joint qualitatively increased proliferation of synovial membrane index with some scores to assess disease activity level

Scores	N	p
DAS28CRP	229	< 0,001
SDAI	229	< 0,001
CDAI	229	< 0,001

Comment: The cumulative qualitatively increased proliferation of synovial membrane index had a linear correlation with DAS28CRP, SDAI and CDAI with $p < 0,001$

Chapter 4 : Discussion

Six-joint Power Doppler Ultrasound images

We define synovial inflammation according to MacNally et al. In our study, we select patients diagnosed with rheumatoid arthritis with or without swelling at six joints: second and third metacarpophalangeal joints, second proximal interphalangeal joints. The prevalence of synovial inflammation are larger than 50% for each group of disease activity. Particularly, the prevalence among patients in inactive group varies from 58,1% to 80,6%. According to DAS28CRP, the patients are classified as inactive, and the subsequent treatment would be continuing DMARD or even stopping DMARD according to how long remission has been achieved. However, we can observe a high incidence (58,1% to 80,6%) of synovial inflammation, which would gradually and silently continue the joint degradation process. Based on the nature of synovial inflammatory process, a more aggressive approach

for these patient to avoid joint degradation later on should be taken. When comparing the ability to detect synovial inflammation among clinical examination, x-ray, and ultrasound, we recognize that joint x-ray are not able to detect synovial inflammation, and clinically considering all swollen and painful joints as having synovial inflammation would only detect about 27,9% - 37,1%, varying for each of six joints. Furthermore, it is acknowledged that the symptom of arthritis (swelling, pain, warmth) may be caused by multiple factors such as synovial inflammation, bacterial synovitis, effusion or tendonitis, ... which we would not be able to differentiate clinically whereas ultrasound can give a definitive answer. Therefore, the true prevalence of synovial inflammation is higher than the clinical finding of 27,9% - 37,1%. Looking at table 3.23, we can easily see that ultrasound is superior in detecting synovial inflammation in more than 64% of case.

Table 3.23 compares the sensitivity between clinical examination, x-ray and ultrasound and demonstrate that bone erosion cannot be noticed clinically and x-ray diagnosis are usually at late stage. Meanwhile, ultrasound observes more bone erosion than x-ray (45,4% - 58,5% to 16,7% - 29,8%, varying between six joints).

Interestingly, about 6,5% to 16,1% of remission patients (according to DAS28-CRP) demonstrate synovial vascularization on power Doppler ultrasound. This strengthens our remark that about 58,1% to 80,6% of remission patients on DAS28-CRP have sub-clinical synovial inflammation (table 3.10). If synovial inflammation and hypervascularization are observed, the disease is still active. Should treatment regimens for these patients be more aggressively changed to achieve real remission and prevent future arthritis complications? Especially the inactive patient group also has a rate of increased proliferation of synovial membrane at level IV, which is the highest level. Although clinically the patients do not have joint pain.

When compared with power Doppler ultrasound, the proportion of patients having no clinical inflammation of all six joints but had both synovitis and increased proliferation of synovial membrane comprised of: 11/109 PIP II right finger (10.09%), 14/109 MCP II right hand (12.84%), 14/109 MCP III right hand (12.84%), 12/109 PIP II left hand 11.01%), 19/109 MCP II left hand (17.43%) and 11/109 MCP III left hand (10.09%) (table 3.18). This result proves that ultrasound is much more sensitive than clinical examination and X-ray to detect synovitis. These are joints with asymptomatic synovitis, or subclinical synovitis. In table 3.15, when calculating the percentage of patients with qualitative increased proliferation of synovial membrane in at least one joint by group of disease activity level according to DAS28CRP, we found that there were 7/31 patients accounting for 22.06% in inactive group. In Table 3.16, when calculating the percentage of patients with qualitative increased proliferation of synovial membrane in at least one joint in patient group without clinical manifestations in all six joints by groups of disease activity level according to our DAS28CRP, we found that 6/29 patients accounted for 20.7% the inactive disease level. But the discovery of this subclinical synovitis, the treatment managing strategy for rheumatoid arthritis as well as the definition of remission needs to be changed. Treatment interventions need to be more aggressive, more intensive, and long-term follow-up of this group of joints to detect revolutionary new changes in treatment is needed.

Relationship between the cumulative six-joint increased proliferation of synovial membranes index with some clinical features and DAS28 CRP, SDAI, CDAI score

In our study, when comparing six-joint synovitis on a 2D mode ultrasound with the number of swollen joints, the number of painful joints, duration of morning stiffness, VAS score, duration of disease, HAQ score shows a loose correlation (table 3.28). Cumulative six-joint ultrasound index is associated with DAS28CRP, DAS28, SDAI and CDAI scores (Table 3.29).

When comparing the level of angiogenesis on ultrasound with clinical examination at six joints, we found that both the qualitative and quantitative angiogenesis levels were loosely correlated with the number of swollen joints, the number of painful joints, VAS score, duration of morning stiffness and HAQ score with $p < 0.001$. Cumulative increased proliferation of synovial membrane index was not linked with duration of disease (Table 3.31).

Conclusions: The following conclusions were summarized through the study of clinical and subclinical characteristics, ultrasound and six-joint power doppler ultrasound of 229 rheumatoid arthritis patients.

3. Images of ultrasound and six-joint power doppler ultrasound in rheumatoid arthritis

- Detection rate of synovial fluid, synovitis, bone erosion and increased proliferation of synovial membranes:

+ PIP II right hand: 2,5%; 83,8%; 49,7% and 19,7%

+ MCP II right hand: 1,3%; 80,8%; 58,5% and 21%

+ MCP III right hand: 0%; 69,9%; 46,4% and 21,4%

+ PIP II left: 3,0%; 78,6%; 45,4% and 18,3%

+ MCP II left hand: 1,7%; 80,8%; 55,8% and 24%

+ MCP III left hand: 2,2%; 64,2%; 51,9% and 16,2%

- The prevalence of clinical synovitis and increased proliferation of synovial membrane in inactive patient group according to DAS28CRP: 22.6% (7/31 patients)

4. The correlation between the six-joint power Doppler ultrasound and clinical examination and DAS-28 (CRP), CDAI, SDAI scores in assessing the disease activity level of rheumatoid arthritis.

- The six-joint increased proliferation synovial membrane index was linear correlated with the number of swollen joints, the number of painful joints, VAS pain score, the duration of morning stiffness and HAQ score with $p < 0.001$.

- - The qualitative increased proliferation synovial membrane index has a linear correlation with the DAS28CRP, SDAI and CDAI score with $p < 0.001$.

PUBLISHED PAPERS RELATED TO THE THESIS

3. Nguyễn thị Như Hoa, Nguyễn thị Ngọc Lan (2016). Evaluating the disease activity of rheumatoid arthritis with the response of six finger joint synovitis. Vietnam Journal of Internal Medicine, special issue in 4/2016, 53 – 60.
4. Nguyễn thị Như Hoa, Nguyễn thị Ngọc Lan (2017). Therapeutic value of the six-joint simplified power doppler ultrasonography in monitoring rheumatoid arthritis patients treated with dmard therapy. Vietnam Journal of Internal Medicine, special issue in 5/2017, 57 – 67.