

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ NGÀ

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG GIÁO MỤC ỨNG DỤNG
VÀ KẾT QUẢ ỨNG DỤNG TRỌNG ĐIỂM VIÊM KHỚP DẠNG THẤP
BẰNG THANG ỨNG DỤNG SIÊU ÂM DOPPLER TRONG LỚNG
7 KHỚP (GERMAN US7 SCORE)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ NGA

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU KIỆN GIỚI MẠC HOẠT ĐỘNG
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THỂ
BỆNH THANG ĐIỂM SIÊU ÂM DOPPLER NƠI LƯỚI
7 KHỚP (GERMAN US7 SCORE)**

Chuyên ngành : Nội Xương Khớp

Mã số : 62720142

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

PGS.TS. Nguyễn Vĩnh Ngọc

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, cho phép tôi được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Vĩnh Ngọc người thầy đã tận tình hướng dẫn, đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn tới các Thầy Cô trong các hội đồng từ khi tôi làm nghiên cứu sinh đến nay, đã cho tôi các kiến thức quý báu để hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các Thầy Cô trong Ban giám hiệu, các Thầy Cô Bộ môn Nội tổng hợp và Phòng đào tạo sau đại học Trường đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập tại trường.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới tập thể nhân viên Khoa Cơ xương khớp- Bệnh viện Bạch Mai đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân là đối tượng cũng như là động lực giúp tôi thực hiện nghiên cứu này.

Cuối cùng, tôi xin dành tình cảm biết ơn của mình tới gia đình, người thân, đồng nghiệp và bạn bè đã luôn chia sẻ, động viên tôi trong thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 20 tháng 4 năm 2020

Nguyễn Thị Nga

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Nga, nghiên cứu sinh khóa 33, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội Cơ Xương Khớp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy: PGS.TS. Nguyễn Vĩnh Ngọc.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 22 tháng 11 năm 2019

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Nga

DANH MỤC VIẾT TẮT

ACR	: Hội thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology)
Anti-CCP	: Kháng thể kháng CCP (Anti- cyclic citrulinated peptide antibodies)
CDAI	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng (Clinical Disease Activity Index)
CRP	: Protein C phản ứng (Reactive Protein C)
DAS	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp (Disease Activity Score)
DAS28	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp sử dụng 28 khớp (Disease Activity Score With 28-Joint Counts)
DMARDs	: Thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (Disease-modifying antirheumatic drugs)
ESR	: Tốc độ máu lắng (Erythrocyte sedimentation rate)
EULAR	: Hội Thấp khớp học Châu Âu (European League Against Rheumatism)
GSUS	: Siêu âm thường quy (Gray- scale ultrasound)
MCP	: Khớp bàn ngón tay (Metacarpophalangeal)
MHD	: Màng hoạt dịch
MTP	: Khớp bàn ngón chân (Metatarsophalangeal)
MTX	: Methotrexat
OMERACT	: Tổ chức đánh giá, tiên lượng bệnh trong trong các thử nghiệm lâm sàng khớp học (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials)
PDUS	: Siêu âm Doppler năng lượng (Power Doppler ultrasound)
PIP	: Khớp ngón gần ngón tay (Proximal interphalageal)
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RF	: Yếu tố dạng thấp (Rheumatoid factor)
SDAI	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh đơn giản (Simplified Disease Activity Index)
TNF-alpha	: Yếu tố hoại tử u (Tumor necrosis factor-alpha)
VAS	: Thang điểm đánh giá mức độ đau (Visual Analogue Score)
VKDT	: Viêm khớp dạng thấp

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Đại cương bệnh viêm khớp dạng thấp.....	3
1.1.1. Dịch tễ bệnh VKDT	3
1.1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT	3
1.2. Triệu chứng học bệnh VKDT	5
1.2.1. Triệu chứng lâm sàng.....	5
1.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng	7
1.3. Chẩn đoán bệnh VKDT	10
1.3.1. Chẩn đoán xác định	10
1.3.2. Các phương pháp đánh giá mức độ hoạt động của bệnh	10
1.4. Điều trị bệnh VKDT	17
1.4.1. Nguyên tắc điều trị	17
1.4.2. Điều trị triệu chứng	17
1.4.3. Điều trị cơ bản.....	18
1.4.4. Các liệu pháp mới trong điều trị VKDT	19
1.4.5. Theo dõi hiệu quả điều trị	20
1.5. Siêu âm trong viêm khớp dạng thấp.....	21
1.5.1. Nguyên lý siêu âm Doppler năng lượng	21
1.5.2. Vai trò của siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng trong VKDT	22
1.5.3. Các hình ảnh tổn thương trên siêu âm trong bệnh VKDT	24
1.5.4. Thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp.....	26
1.6. Tình hình nghiên cứu siêu âm Doppler năng lượng ở bệnh nhân VKDT ..	27
1.6.1. Trên thế giới	27
1.6.2. Tại Việt Nam.....	33

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	35
2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	35
2.2. Đối tượng nghiên cứu	35
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	35
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.....	37
2.2.3. Cỡ mẫu	38
2.3. Phương pháp nghiên cứu	38
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.3.2. Quy trình nghiên cứu.....	38
2.3.3. Sơ đồ nghiên cứu.....	40
2.3.4. Các chỉ số trong nghiên cứu.....	41
2.3.5. Phương pháp xử lý số liệu.....	60
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu	61
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	62
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm ban đầu T0	62
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng	62
3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng tại thời điểm ban đầu T0.....	66
3.2. 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.....	67
3.2.1. Đặc điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7.....	67
3.2.2. So sánh khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương giữa siêu âm với lâm sàng và X- quang.	72
3.3. 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.....	74
3.3.1. Mối tương quan giữa tổng điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với một số chỉ số lâm sàng	74

3.3.2. Môi tương quan giữa tổng điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh.....	75
3.3.3. Tính 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.....	79
3.3.4. So sánh tổng điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với các chỉ số viêm	81
3.4. Theo dõi hiệu quả điều trị tại thời điểm sau 03 tháng (T1) và sau 06 tháng (T2) của bệnh nhân nghiên cứu	82
3.4.1. Theo dõi hiệu quả điều trị bằng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7	82
3.4.2. Theo dõi hiệu quả điều trị bằng các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh.....	84
3.5. Khảo sát một số yếu tố có giá trị tiên lượng bệnh ở bệnh nhân nghiên cứu ..	88
Chương 4: BÀN LUẬN.....	92
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu	92
4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới	92
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị	93
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị	96
4.1.4. Chỉ số DAS28, SDAI và CDAI trước điều trị	99
4.2. 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.	102
4.2.1. Đặc điểm siêu âm 7 khớp (GSUS).....	102
4.2.2. Đặc điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (PDUS)	104
4.2.3. Đặc điểm viêm gân trên siêu âm 7 khớp (GSUS) và siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (PDUS).....	109
3.2.4. Bào mòn xương trên GSUS và X- quang.....	110

4.3. Mọi 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.....	112
4.3.1. Mọi 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.....	112
4.3.2. 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	116
4.4. Các công cụ 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). ...	120
4.4.1. Theo dõi hiệu quả điều trị bằng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7	120
4.4.2. So sánh theo dõi hiệu quả điều trị bằng thang điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (US7) và bằng các chỉ số hoạt động bệnh trên lâm sàng DAS28, CDAI và SDAI	122
4.4.3. Giá trị tiên lượng của siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với đáp ứng điều trị.....	127
KẾT LUẬN	129
KIẾN NGHỊ	131
CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Các mặt cắt quy ước trên siêu âm theo thang điểm siêu âm US7.....	45
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới, nghề nghiệp.....	62
Bảng 3.2.	Các đặc điểm lâm sàng tại thời điểm ban đầu T0	63
Bảng 3.3.	Một số đặc điểm lâm sàng khác tại thời điểm T0.....	65
Bảng 3.4.	Đặc điểm tổn thương xương trên X- quang tại thời điểm T0.....	66
Bảng 3.5.	Đặc điểm viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 7 khớp theo thang điểm US7 tại T0	67
Bảng 3.6.	Đặc điểm tổn thương tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch 7 khớp (PDUS) theo thang điểm US7 tại T0.....	68
Bảng 3.7.	Đặc điểm tổn thương viêm gân trên GSUS và PDUS tại T0	70
Bảng 3.8.	So sánh khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng và siêu âm	72
Bảng 3.9.	Tỉ 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	73
Bảng 3.10.	So sánh tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm và X-quang tại T0	73
Bảng 3.11.	Mối tương quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS theo thang điểm US7 với một số chỉ số lâm sàng	74
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	74
Bảng 3.13.	Độ nhạy và độ đặc hiệu của GSUS trong dự báo DAS28- CRP.....	79
Bảng 3.14.	Độ nhạy và độ đặc hiệu của PDUS trong dự báo DAS28- CRP.....	80
Bảng 3.15.	So sánh tổng điểm siêu âm GSUS, siêu âm Doppler năng lượng PDUS với chỉ số CRP.....	81

Bảng 3.16.	So sánh tổng điểm siêu âm GSUS, siêu âm Doppler năng lượng PDUS với chỉ số máu lắng 1h	81
Bảng 3.17.	Trung bình điểm DAS28, SDAI và CDAI tại T0, T1 và T2.....	84
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.....	85
Bảng 3.19.	So sánh tỉ lệ % cải thiện theo tổng điểm GSUS và PDUS với chỉ số DAS	85
Bảng 3.20.	Thay đổi điểm trung bình các khớp trên siêu âm GSUS theo thang điểm US7	86
Bảng 3.21.	Thay đổi điểm trung bình các khớp trên siêu âm Doppler năng lượng PDUS theo thang điểm US7	87
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	88
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	89
Bảng 3.24.	Các yếu tố liên quan đến cải thiện bệnh tốt theo tiêu chuẩn EULAR	90
Bảng 3.25.	Các yếu tố liên quan đến bào mòn xương ở bệnh nhân.....	91

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Đặc điểm bệnh lý nền của bệnh nhân nghiên cứu.....	63
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm các chỉ số DAS28- CRP, SDAI và CDAI tại T0	64
Biểu đồ 3.3.	Tỉ lệ bất thường một số chỉ số cận lâm sàng tại thời điểm T0....	66
Biểu đồ 3.4.	Đặc điểm tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch 7 khớp theo thang điểm US7 theo các mức độ tại T0	69
Biểu đồ 3.5.	Tỉ lệ bào mòn xương trên siêu âm 7 khớp (GSUS) theo thang điểm US7 tại T0	71
Biểu đồ 3.6.	Tương quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS 7 khớp và DAS28- CRP	75
Biểu đồ 3.7.	Tương quan giữa tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS 7 khớp và DAS28- CRP.....	76
Biểu đồ 3.8.	Tương quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS 7 khớp và SDAI	76
Biểu đồ 3.9.	Tương quan giữa tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS 7 khớp và SDAI	77
Biểu đồ 3.10.	Tương quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS 7 khớp và chỉ số CDAI ...	77
Biểu đồ 3.11.	Tương quan giữa tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS 7 khớp và CDAI.....	78
Biểu đồ 3.12.	Diện tích dưới đường cong dự báo DAS28-CRP theo tổng điểm siêu âm 7 khớp (GSUS)	79
Biểu đồ 3.13.	Diện tích dưới đường cong dự báo DAS28-CRP theo tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS	80
Biểu đồ 3.14.	Tổng điểm siêu âm 7 khớp GSUS theo thang điểm US7 tại các thời điểm T0, T1 và T2	82
Biểu đồ 3.15.	Tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp PDUS theo thang điểm US7 tại các thời điểm T0, T1 và T2	83
Biểu đồ 3.16.	Tỉ lệ bệnh nhân có bào mòn xương tại T0, T1 và T2.....	84

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp	4
Hình 1.2.	Biến dạng ngón I và IV	6
Hình 1.3.	Ngón tay hình thoi	6
Hình 1.4.	Hình ảnh biến dạng bàn chân của bệnh nhân VKDT	6
Hình 1.5.	Hình ảnh bào mòn xương trên phim chụp X - quang cổ tay - bàn tay của bệnh nhân VKDT.....	8
Hình 1.6.	Hình ảnh bào mòn xương trên phim cộng hưởng từ khớp cổ tay.....	10
Hình 1.7.	Vị trí các khớp trong công thức DAS 28.....	12
Hình 1.8.	Hình ảnh siêu âm khớp bàn ngón tay II	24
Hình 1.9.	Hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng khớp bàn ngón chân, tăng sinh mạch máu MHD mức độ 3	24
Hình 1.10.	Hình ảnh bào mòn xương trên siêu âm	25
Hình 1.11.	Hình ảnh bào mòn xương trên siêu âm Doppler năng lượng	25
Hình 1.12.	Hình ảnh siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng gân gấp ngón tay....	26
Hình 1.13.	Vị trí các khớp khảo sát của thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp	27
Hình 2.1.	Thước đo VAS	41
Hình 2.2.	Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng.....	47
Hình 2.3.	Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng	47
Hình 2.4.	Mặt cắt dọc bên trụ và hình ảnh siêu âm tương ứng.....	47
Hình 2.5.	Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng.....	48
Hình 2.6.	Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng	48
Hình 2.7.	Mặt cắt dọc bên và hình ảnh siêu âm tương ứng	48
Hình 2.8.	Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng.....	49
Hình 2.9.	Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng	49
Hình 2.10.	Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng.....	50
Hình 2.11.	Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng	50
Hình 2.12.	Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng.....	51

Hình 2.13. Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng	51
Hình 2.14. Mặt cắt dọc mu chân và hình ảnh siêu âm tương ứng	52
Hình 2.15. Mặt cắt dọc gan chân và hình ảnh siêu âm tương ứng	52
Hình 2.16. Mặt cắt dọc mu chân và hình ảnh siêu âm tương ứng	53
Hình 2.17. Mặt cắt dọc gan chân và hình ảnh siêu âm tương ứng	53
Hình 2.18. Mặt cắt dọc bên và hình ảnh siêu âm tương ứng	53
Hình 2.19. Viêm màng hoạt dịch trên siêu âm	54
Hình 2.20. Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng	55
Hình 2.21. Viêm gân gấp ngón II ở mặt cắt gan tay khớp bàn ngón tay II trên siêu âm	56
Hình 2.22. Hình ảnh bào mòn xương trên siêu âm.....	57
Hình 4.1. Hình ảnh siêu âm PD khớp cổ tay, tăng sinh mạch máu MHD độ 3.....	107
Hình 4.2. Hình ảnh siêu âm PD khớp bàn ngón tay II, tăng sinh mạch máu MHD độ 1	107

ĐẶT VẤN ĐỀ

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. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc là 0,5% trong nhân dân và 20% số bệnh nhân mắc bệnh khớp điều trị tại bệnh viện [1]. Tổn thương cơ bản và sớm nhất của bệnh là viêm màng hoạt dịch của nhiều khớp, thường biểu hiện ở các khớp nhỏ và nhỏ [2]. Tổn 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, cũng như 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 và theo dõi hiệu quả điều trị của bệnh hiện nay đang được sử dụng phổ biến 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. Siêu âm khớp, đặc biệt siêu âm Doppler năng lượng khảo sát trực tiếp các khớp bị tổn thương (tổn thương màng hoạt dịch, viêm gân, bào mòn xương) cho phép đánh giá mức độ hoạt động bệnh, theo dõi hiệu quả điều trị ở cấp độ hình ảnh. Siêu âm phát hiện sớm tổn thương viêm màng hoạt dịch và có độ nhạy gấp 7 lần so với X- quang trong chẩn đoán sớm bào mòn xương ở bệnh nhân VKDT [3],[4].

Trên thế giới có nhiều thang điểm siêu âm đã được nghiên cứu và áp dụng cho bệnh VKDT: thang điểm 5 khớp, 6, 7, 8, 12, 22, 44 khớp

[4],[5],[6]. Trong đó, thang điểm siêu âm 7 khớp của Đức (German US7 Score) cho phép khảo sát tổn thương các khớp ở cả bàn tay và bàn chân (khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay II, III, khớp ngón gài ngón tay II, III, khớp bàn ngón chân II, V) [7]. Đây là các khớp hay gặp tổn thương trong VKDT [2]. Hơn nữa, đây là thang điểm đầu tiên đánh giá phối hợp tổn thương xương khớp và phần mềm trong VKDT: viêm màng hoạt dịch, viêm bao gân và bào mòn xương. 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 kết quả điều trị bệnh VKDT. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm các mục tiêu:

- 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.***

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương bệnh viêm khớp dạng thấp

1.1.1. Dịch tễ bệnh VKDT

VKDT gặp ở mọi nơi trên thế giới, chiếm khoảng 1% dân số [8],[9],[10],[11]. Theo nghiên cứu của tổ chức kiểm tra sức khỏe quốc gia Mỹ (USNHES- United State National Health Examination Survey) (1960-1962) tỷ lệ mắc VKDT là 0,3% ở người lớn dưới 35 tuổi và hơn 10% ở người lớn trên 65 tuổi. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc là 0,5% trong nhân dân và 20% số bệnh nhân mắc bệnh khớp điều trị tại bệnh viện [1],[12]. Trong một nghiên cứu về tình hình bệnh tật ở khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ 1991-2000, bệnh VKDT chiếm tỉ lệ 21,94% trong các bệnh khớp, trong đó chủ yếu là nữ giới (92,3%), tuổi trung bình 49,2 và lứa tuổi chiếm đa số là từ 36 - 65 (72,6%) [8]. Có thể nói, VKDT là bệnh của phụ nữ tuổi trung niên, vì 70 - 80% là nữ và 60 - 70% có tuổi lớn hơn 30 [2]. Bệnh có tính chất gia đình trong một số trường hợp [1],[11],[13].

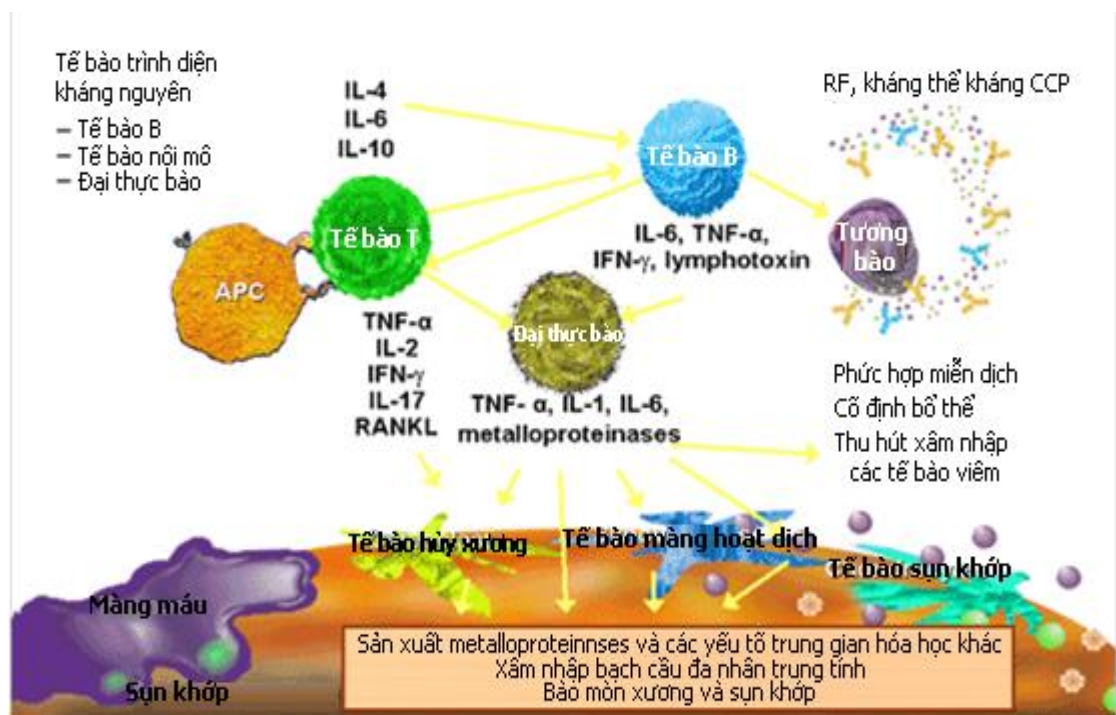
1.1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT

Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ ràng, viêm khớp dạng thấp được coi là một bệnh tự miễn với sự tham gia của nhiều yếu tố như nhiễm khuẩn hoặc di truyền [2].

Một số giả thuyết cho rằng, một số virus hay vi khuẩn phổ biến tác động vào yếu tố cơ địa thuận lợi hoặc yếu tố môi trường làm khởi phát bệnh.

Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp còn chưa rõ. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy phản ứng miễn dịch xảy ra ở màng hoạt dịch đóng một vai trò cơ bản trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Kháng nguyên là các tác nhân gây bệnh xâm nhập vào cơ thể gây khởi phát một chuỗi các phản ứng miễn dịch, trong đó các tế bào lympho T đóng vai trò then chốt. Các tế bào

lympho T, sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, sẽ tập trung nhiều ở các khớp bị ảnh hưởng và giải phóng ra các cytokin: IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-alpha. Vai trò của các cytokin này là tác động lên các tế bào khác, trong đó có 3 loại tế bào chủ yếu là lympho B, đại thực bào và tế bào nội mô mạch máu màng hoạt dịch. Dưới tác động của các cytokin trên, các tế bào lympho B sẽ sản xuất ra yếu tố dạng thấp có bản chất là các immunoglobulin, từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lắng đọng trong khớp và gây tổn thương khớp. Tế bào lympho B là tế bào chính sản xuất ra yếu tố dạng thấp đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh [14]. Các cytokin cũng hoạt hoá đại thực bào sản xuất ra các cytokin khác gây kích thích các tế bào màng hoạt dịch, tế bào sụn, nguyên bào xơ... tăng sinh, xâm lấn vào sụn tạo thành màng máu. Hậu quả của các quá trình này là hình thành màng máu, huỷ hoại sụn khớp, đầu xương dưới sụn, cuối cùng dẫn đến xơ hoá, dính và biến dạng khớp.



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp [14]

1.2. Triệu chứng học bệnh VKDT

1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

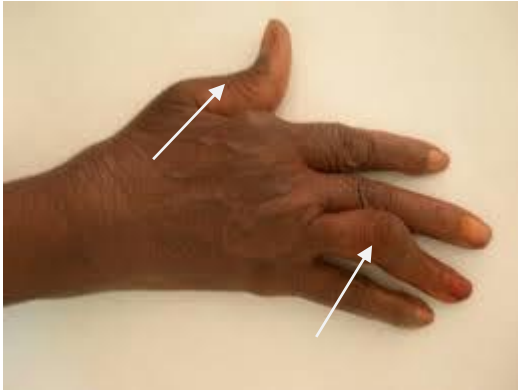
Bệnh diễn biến mạn tính với các đợt tiến triển. Trong đợt tiến triển bệnh nhân thường sưng đau nhiều khớp, kèm theo sốt và có thể có các biểu hiện nội tạng [2].

- Biểu hiện tại khớp

- Vị trí khớp tổn thương: thường gặp nhất là các khớp ngón gần, bàn ngón, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân. Một số nghiên cứu tại Việt Nam [2], [15],[16] cho thấy: các khớp xuất hiện tổn thương sớm nhất là khớp cổ tay (50 - 60%), khớp bàn ngón tay, khớp gối gặp tỷ lệ tương đương là 10 – 15%. Những khớp như khớp vai, khớp khuỷu hiếm khi gặp ở giai đoạn khởi phát đầu tiên (2,4%).

- Tại thời điểm toàn phát, các vị trí khớp viêm thường gặp là: khớp cổ tay (80- 100%), khớp bàn ngón (70 - 85%), khớp đốt ngón gần (70 - 75%), khớp gối (55-75%), khớp cổ chân (40 - 75%), khớp khuỷu (20 - 50%), khớp vai (24 - 60%), đôi khi có tổn thương ở khớp háng, tổn thương cột sống cổ vị trí đốt đốt trực. Khớp viêm thường đối xứng hai bên.

- Tính chất khớp tổn thương: trong các giai đoạn tiến triển, các khớp sưng đau, nóng, ít khi đỏ. Đau kiểu viêm. Các khớp thường bị cứng vào buổi sáng. Trong các đợt tiến triển, dấu hiệu cứng khớp buổi sáng này thường kéo dài trên một giờ [2]. Thời gian này ngắn, dài tùy theo mức độ viêm. Ở giai đoạn muộn các khớp ở bàn tay biến dạng: bàn tay gió thổi, ngón tay hình thoi, ngón tay củ cò, hình ngón tay của người thợ thừa khuyết, ngón cái hình chữ z.



Hình 1.2. Biến dạng ngón I và IV
(BN.Nguyễn Thị T.76 tuổi, M06/365)



Hình 1.3. Ngón tay hình thoi
(BN.Vũ Thị Ch., 51 tuổi, M06/730)



Hình 1.4. Hình ảnh biến dạng bàn chân của bệnh nhân VKDT [2]

- Biểu hiện toàn thân và ngoài khớp:

Hội chứng thiếu máu: gặp ở 30% bệnh nhân VKDT và có liên quan đến mức độ hoạt động của bệnh và thường do quá trình viêm mạn tính [17].

Hạt dưới da (hạt dạng tháp - Rheumatoid nodules)

Có thể có một hoặc nhiều hạt. Vị trí xuất hiện của hạt này thường ở trên xương trụ gần khuỷu, trên xương chày gần khớp gối hoặc quanh các khớp nhỏ ở bàn tay. Các bệnh nhân ở Việt Nam ít gặp các hạt này (chỉ khoảng 4% số bệnh nhân có hạt dưới da) [2],[13].

Viêm mao mạch

Biểu hiện dưới dạng hồng ban ở gan chân tay, hoặc các tổn thương hoại tử tiểu động mạch ở quanh móng, đầu chi...

Gân, cơ, dây chằng và biểu hiện nội tạng

Các cơ cạnh khớp teo do giảm vận động. Có thể gặp triệu chứng viêm gân (thường gặp gân Achilles), đôi khi có đứt gân.

Các biểu hiện nội tạng (phổi, viêm màng phổi, cơ tim, van tim, màng ngoài tim...) hiếm gặp, thường xuất hiện trong các đợt tiến triển.

1.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

1.2.2.1. Hội chứng viêm sinh học

Hội chứng viêm sinh học, biểu hiện bởi các thông số sau:

- Tốc độ máu lắng: tăng trong các đợt tiến triển, mức độ thay đổi của tốc độ lắng máu phụ thuộc tình trạng viêm khớp.

- Tăng các protein viêm: ferritin, protein C phản ứng (CRP) tăng nhanh khi cơ thể phản ứng lại các tác nhân gây viêm sau đó giảm nhanh khi quá trình viêm được thoái lui. Trong VKDT và một số bệnh khớp nói chung đều tăng CRP trong giai đoạn tiến triển của bệnh [18],[19].

1.2.2.2. Các xét nghiệm miễn dịch

- **Yếu tố dạng thấp (Rheumatoid Factor-RF):** Năm 1940 Waaler và Rose (1947) phát hiện ra yếu tố dạng thấp bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu cừu, do đó phản ứng tìm yếu tố dạng thấp mang tên hai tác giả này: phản ứng Waaler - Rose và/hoặc latex. Ngày nay, có rất nhiều phương pháp định tính và định lượng RF, xong chủ yếu dùng phương pháp hấp thụ miễn dịch, ngưng kết hạt latex, hoặc quang kế miễn dịch. Đánh giá kết quả: 50 - 75% bệnh nhân VKDT có RF dương tính [13].

- **Kháng thể kháng CCP (anti - cyclic citrulinated peptide antibodies: anti - CCP):** Độ nhạy của của anti - CCP trong VKDT khoảng từ 40 - 70%, nhưng độ đặc hiệu có thể cao tới 98%, nhất là khi sử dụng những bộ test thế hệ mới (như CCP- 2). Ở những bệnh nhân có viêm khớp chưa rõ ràng, kháng thể kháng CCP dương tính là một yếu tố tiên đoán quan trọng đối với bệnh VKDT; 90% những bệnh nhân này sẽ tiến triển thành VKDT trong

vòng 3 năm. Anti - CCP được dùng như một yếu tố để tiên lượng bệnh. Những bệnh nhân VKDT có mặt đồng thời cả RF và anti - CCP thường có tiên lượng xấu hơn về chức năng vận động và tổn thương trên X- quang. Một số nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân có dương tính với một hoặc cả hai kháng thể RF và/hoặc Anti - CCP có đáp ứng tốt với trị liệu sử dụng thuốc kháng tế bào B (Rituximab) [13],[15],[20].

1.2.2.3. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X- quang thường quy

Năm 1949, Steinbrocker đã đưa ra các tiêu chuẩn đánh giá giai đoạn tổn thương khớp trong viêm khớp dạng thấp [21]. Những tổn thương trên X-quang đã được công nhận là một tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp và được áp dụng phổ biến từ nhiều năm nay. Những tổn thương trên X-quang quyết định chức năng vận động cũng như mức độ biến dạng của khớp. Tuy nhiên X-quang có hạn chế là độ nhạy thấp trong việc phát hiện những tổn thương bào mòn ở giai đoạn sớm của bệnh (15- 20%), đặc biệt là X-quang không phát hiện được sự thay đổi của quá trình viêm màng hoạt dịch của khớp.

Các tổn thương điển hình trên X-quang ở bệnh nhân VKDT là hình ảnh mất chất khoáng đầu xương, hình bào mòn xương, khe khớp hẹp, dính và biến dạng khớp [2],[22].



Hình 1.5. Hình ảnh bào mòn xương trên phim chụp X - quang cổ tay - bàn tay của bệnh nhân VKDT [21]

Tổn thương X-quang được chia làm 4 giai đoạn theo Steinbrocker [21],[23].

- Giai đoạn I: X-quang chưa có thay đổi, chỉ có hình ảnh loãng xương.
- Giai đoạn II: hình bào mòn xương, hình hốc trong xương, khe khớp hẹp.
- Giai đoạn III: khe khớp hẹp, nham nhở, dính khớp một phần.
- Giai đoạn IV: dính và biến dạng khớp trầm trọng, bán trật khớp, lệch trục khớp.

Mất chất khoáng phần đầu xương cạnh khớp: các bề xương thô, vỏ xương trở nên mỏng và xương tăng thấu quang; Tổn thương bào mòn xương (erosion): là những tổn thương dạng khuyết xuất hiện tại bờ rìa khớp vị trí màng hoạt dịch, bề mặt khớp, hoặc tổn thương dạng giả nang (hình hốc trong xương); Hẹp khe khớp: là tình trạng ngắn lại khoảng cách giữa các đầu xương tạo nên diện khớp bị hẹp lại. Trong bệnh VKDT hẹp khe khớp đặc trưng là hẹp đồng đều, mép vỏ xương dưới sụn còn nguyên vẹn, điều này giúp phân biệt với thoái hóa khớp và viêm khớp nhiễm khuẩn; Các biến dạng ở giai đoạn muộn: Trên X-quang biểu hiện là những tổn thương hủy đầu xương, khe khớp hẹp nham nhở, dính khớp, bán trật khớp, lệch trục khớp.

Cộng hưởng từ khớp tổn thương

Năm 1996, Ostergaard và Mc Queen [24], đã tiến hành chụp cộng hưởng từ khớp cổ tay ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp để đánh giá tình trạng viêm màng hoạt dịch. Cộng hưởng từ phát hiện những tổn thương xương sớm hơn, nhạy hơn trên X-quang thường quy, hơn nữa cộng hưởng từ còn phát hiện những tổn thương phần mềm như viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp, tổn thương sụn mà X-quang không phát hiện được, cộng hưởng từ có giá trị trong chẩn đoán sớm viêm khớp dạng thấp [25].



Hình 1.6. Hình ảnh bào mòn xương trên phim cộng hưởng từ khớp cổ tay [25]

1.3. Chẩn đoán bệnh VKDT

1.3.1. Chẩn đoán xác định

Hiện nay đang áp dụng hai tiêu chuẩn để chẩn đoán VKDT đó là tiêu chuẩn của Hội thập khớp học Hoa kỳ năm 1987 (ACR 1987) và tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010. Theo tiêu chuẩn ACR 1987 bệnh nhân được chẩn đoán khi triệu chứng điển hình và thường ở giai đoạn muộn, trong khi đó tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 có thể chẩn đoán được bệnh ở những giai đoạn sớm do đó việc điều trị sẽ đạt hiệu quả tốt [26],[27].

1.3.2. Các phương pháp đánh giá mức độ hoạt động của bệnh

Việc đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT rất quan trọng, đặc biệt là ở giai đoạn sớm khi có tổn thương viêm màng hoạt dịch, chưa có tổn thương cấu trúc khớp. Nhằm lựa chọn phương pháp điều trị sớm, phù hợp giúp cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh.

1.3.2.1. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT dựa vào các thang điểm:

Công cụ đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT lần đầu tiên được sử dụng năm 1956 [28]. Tính đến thời điểm hiện tại đã có 63 thang điểm được sử dụng trong bệnh VKDT. Các thang điểm này đều dựa vào số lượng khớp sưng, đau 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 gây đau khớp như đau xơ

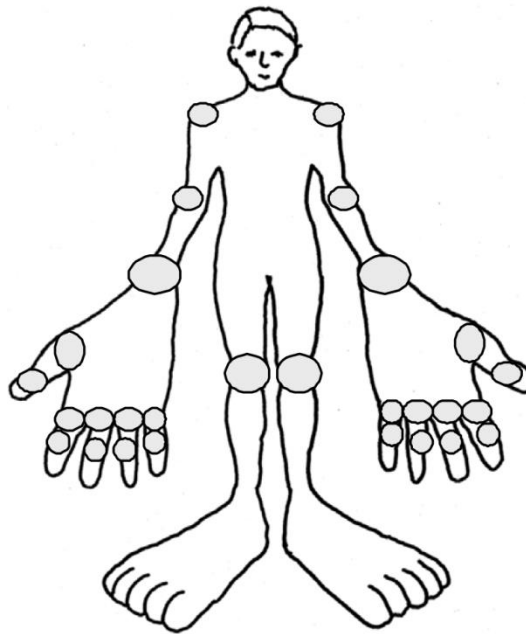
cơ, thoái hóa khớp [29]. Bên cạnh đó, một số xét nghiệm như: tốc độ máu lắng, nồng độ CRP cũng được sử dụng kết hợp trong các thang điểm này là hai marker không đặc hiệu của phản ứng viêm và có thể bị ảnh hưởng bởi: tuổi tác, bệnh lý thiếu máu, nhiễm trùng toàn thân, sự xuất hiện của các globulin miễn dịch. Hơn nữa, ở một số bệnh nhân viêm khớp dạng thấp chúng có giá trị bình thường [30],[31]. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo các thang điểm không cho thấy được các tổn thương cấu trúc khớp như bào mòn xương- là tổn thương điển hình và không hồi phục trong VKDT [32]. Một số thang điểm được sử dụng phổ biến nhất trên lâm sàng hiện nay:

Thang điểm DAS – 28

Năm 1990, tác giả Van Riel đã nghiên cứu và sử dụng công thức DAS, tới năm 1995, cải tiến thành DAS28 [33]. Thang điểm DAS28 đã được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới, được khuyến cáo bởi hội thấp khớp học Hoa Kỳ ACR và hội thấp khớp học Châu Âu EULAR trong các thử nghiệm lâm sàng, và được coi là "tiêu chuẩn vàng" để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp. Hầu hết các phương pháp mới đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp đều dựa trên hoặc được so sánh với thang điểm DAS28. Thang điểm này không bao gồm đánh giá chỉ số tàn tật, tổn thương khớp và không bị ảnh hưởng bởi thời gian mắc bệnh [34]. Đối với thang điểm này, bệnh nhân sẽ mất khoảng 10 giây để tự đánh giá mức độ hoạt động bệnh của mình, bác sỹ mất khoảng 5-8 phút khi tính điểm DAS và 3-5 phút khi tính điểm DAS28; trong phòng thí nghiệm mất ít nhất 1 tiếng để có kết quả tốc độ máu lắng giờ đầu, thời gian để có kết quả xét nghiệm CRP phụ thuộc từng phòng xét nghiệm. Khó khăn của thang điểm này là nhân viên y tế cần được đào tạo để có thể đếm số khớp sưng và khớp đau được chính xác. Hiện nay đã có công thức tính DAS28 nhanh trên trang web <http://www.das->

score.nl. Với cách tính này bác sỹ chỉ cần nhập các thông tin về số khớp sưng, số khớp đau, tốc độ máu lắng hoặc CRP. Nhược điểm của DAS28 trong lâm sàng là yêu cầu mẫu máu, thời gian cần thiết để đếm khớp, phương trình phức tạp để tính điểm số tổng hợp, việc đếm 28 khớp (trong công thức DAS28) mà không đếm 44 khớp (trong công thức DAS) có thể bỏ lỡ bệnh vẫn đang hoạt động ở các khớp không được đếm. Đặc biệt, ở mức phân loại bệnh không hoạt động theo DAS28 ít chặt chẽ hơn so với một số công cụ đo lường khác như SDAI và CDAI. Trong khi, các bác sỹ lâm sàng có xu hướng đặt việc đếm khớp sưng quan trọng hơn khi đưa ra quyết định điều trị thì công thức DAS28 chú ý vào khớp đau nhiều hơn. Ngoài ra, tốc độ máu lắng đóng góp khoảng 15% thông tin trong công thức DAS28 và mức độ bệnh không hoạt động có thể bị đánh giá thấp khi tốc độ máu lắng cao. Ngược lại, khi tốc độ máu lắng thấp bệnh nhân có thể nằm trong mức độ bệnh không hoạt động của DAS28 mà vẫn có một số lượng lớn các khớp sưng [35], [36], [37].

Điểm mức độ hoạt động bệnh theo DAS 28 [38],[39]



Hình 1.7. Vị trí các khớp trong công thức DAS 28 [38], [39]

Công thức tính DAS 28:

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

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

CRP: protein C phản ứng

$$\text{DAS 28 - ESR} = 0,56 \times \sqrt{\text{Số khớp đau}} + 0,28 \times \sqrt{\text{Số khớp sưng}} + 0,7 \times \ln(\text{ESR}) + 0,014 \times \text{VAS}$$

Trong đó: ESR: tốc độ máu lắng giờ đầu (mm)

- Số khớp sưng, số khớp đau (theo DAS28) gồm các khớp sau: khớp mỏm cùng vai, khớp khuỷu tay, khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay 1 đến 5, khớp ngón tay gần 1 đến 5, khớp gối (tính cả 2 bên).

- Trong nghiên cứu, tính điểm DAS 28- CRP, DAS 28- ESR bằng phần mềm trên trang web <http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html> [39].

Đánh giá mức độ hoạt động theo thang điểm DAS28:

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

Thang điểm CDAI (Clinical disease activity index) [40]

Được áp dụng phổ biến trên lâm sàng vì đơn giản, dễ sử dụng. Đánh giá trong thăm khám lâm sàng, khi chưa có kết quả xét nghiệm.

Công thức tính CDAI:

$$\text{CDAI} = \text{số khớp đau} + \text{số khớp sưng} + \text{điểm VAS của bệnh nhân} + \text{điểm VAS của thầy thuốc}$$

Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo thang điểm CDAI:

- + Bệnh không hoạt động : CDAI ≤ 2,8
- + Mức độ hoạt động bệnh nhẹ : 2,8 < CDAI ≤ 10

+ Mức độ hoạt động bệnh trung bình : $10 < \text{CDAI} \leq 22$

+ Mức độ hoạt động bệnh nặng : $\text{CDAI} > 22$

Thang điểm SDAI (Simplified disease activity index) [41]

Là thang điểm được áp dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng, thành phần thang điểm cần kết quả xét nghiệm máu CRP.

Công thức tính SDAI:

$\text{SDAI} = \text{số khớp đau} + \text{số khớp sưng} + \text{điểm VAS của bệnh nhân} + \text{điểm VAS của thầy thuốc} + \text{CRP}$

Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo thang điểm SDAI:

+ Bệnh không hoạt động : $\text{SDAI} \leq 3.3$

+ 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 : $\text{SDAI} > 26$

1.3.2.2. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT bằng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng

Siêu âm cho phép khảo sát trực tiếp tổn thương khớp: màng hoạt dịch, tổn thương viêm gân, bào mòn xương trong bệnh VKDT. Tổn thương cơ bản của bệnh VKDT là viêm màng hoạt dịch, 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. 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 [3],[42].

Từ đầu thế kỉ XXI, siêu âm Doppler năng lượng bắt đầu được ứng dụng vào đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp: 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 [43]. Nghiên cứu của Vreju FL cùng cộng sự (2011) [3], trên 65 bệnh nhân VKDT được chẩn đoán sớm với thời gian bị bệnh dưới 12 tháng, các bệnh nhân được đánh giá tổn thương viêm màng hoạt dịch khớp gối. Tác giả thấy rằng yếu tố tăng sinh nội mạc mạch máu màng hoạt dịch, 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 Tian Jing và cộng sự năm 2013 [44], khảo sát trên 56 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán sớm, các bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm máu và siêu âm Doppler năng lượng. 20 trong số 56 bệnh nhân này được chụp X- quang và MRI khớp. Kết quả cho thấy số lượng khuyết xương phát hiện trên siêu âm cao gấp 5,7 lần so với X- quang, tỷ lệ phát hiện được khuyết xương trên siêu âm và cộng hưởng từ là tương đương nhau 91,5%. Số lượng viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm cao gấp 1,6 lần so với khám lâm sàng. Tỷ lệ này cũng tương đương với cộng hưởng từ (95,7%). Chỉ số siêu âm Doppler năng lượng có mối tương quan tuyến tính ở mức độ cao với DAS 28. Chỉ số siêu âm Doppler năng lượng không có mối tương quan với thang điểm HAQ đánh giá mức độ tàn tật của bệnh nhân. Nghiên cứu kết luận siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng là một phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện khuyết 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.

Các phương pháp đánh giá mức độ hoạt động bệnh bằng siêu âm Doppler năng lượng:

+ Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Vreju F (2011) [3]

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) [45]

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 2004 [46]

0 điểm: không có tín hiệu

1 điểm: 1 - 4 tín hiệu

2 điểm: 5 - 8 tín hiệu

3 điểm: ≥ 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 [3].

1.4. Điều trị bệnh VKDT

1.4.1. Nguyên tắc điều trị [2]

- Kết hợp nhiều nhóm thuốc. Các thuốc được sử dụng điều trị VKDT bao gồm: thuốc chống viêm giảm đau non steroid (NSAIDs), thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm - DMARD's ngay từ giai đoạn đầu của bệnh. Các thuốc điều trị có thể phải duy trì nhiều năm, thậm chí phải dùng thuốc suốt đời trên nguyên tắc số nhóm thuốc và liều thuốc tối thiểu có hiệu quả.

- Các thuốc điều trị triệu chứng có thể giảm liều hoặc ngừng hẳn theo thứ tự: corticoid, thuốc chống viêm không steroid, giảm đau.

- Phác đồ thường dùng, có hiệu quả, ít tác dụng phụ, đơn giản, rẻ tiền nhất ở nước ta là methotrexat phối hợp với chloroquin trong những năm đầu và sau đó là methotrexat đơn độc.

1.4.2. Điều trị triệu chứng

1.4.2.1 Thuốc chống viêm:

Glucocorticoid

Nguyên tắc: dùng liều tấn công, ngắn ngày để tránh hủy khớp và tránh phụ thuộc thuốc. Đến khi đạt hiệu quả, giảm liều dần, thay thế bằng thuốc chống viêm không steroid. Giai đoạn tiến triển nhẹ, chỉ sưng đau một vài khớp như khớp cổ tay, khớp gối... có thể tiêm corticoid tại chỗ.

Thuốc chống viêm không steroid [2]

Chỉ định của thuốc chống viêm không steroid: giai đoạn khớp viêm mức độ vừa phải. Có thể chỉ định một trong các thuốc sau: diclofenac (Voltaren), piroxicam (Felden, Brexin); meloxicam (Mobic); celecoxib

(Celebrex); etoricoxib (Arcoxia). Chọn liều thuốc dựa trên nguyên tắc liều tối thiểu có hiệu quả.

1.4.2.2. Các thuốc giảm đau:

Sử dụng kết hợp các thuốc giảm đau theo sơ đồ bậc thang của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Đối với bệnh viêm khớp dạng thấp, thường dùng thuốc giảm đau bậc 1 hoặc bậc 2.

1.4.3. Điều trị cơ bản

Nhóm thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm - DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs).

Methotrexat (Rheumatrex) [2]

- Chỉ định: hiện nay đây là thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm - DMARD's hàng đầu được chỉ định đối với viêm khớp dạng thấp và thường điều trị kéo dài. Thuốc vẫn được sử dụng trong hầu hết các phác đồ điều trị VKDT kể cả những phác đồ kết hợp với các thuốc khác như tác nhân sinh học.

- Chống chỉ định: hạ bạch cầu, suy gan, suy thận, tổn thương phổi mạn tính.

- Tác dụng không mong muốn: thường gặp loét miệng, nôn, buồn nôn.

Có thể gặp độc tế bào gan và tuỷ.

- Liều: trung bình 10- 20mg mỗi tuần, tiêm bắp hoặc uống. Thường khởi đầu bằng liều 10mg/tuần. Nên uống một lần cả liều vào một ngày cố định trong tuần. Cần bổ xung acid folic (liều tương đương với liều methotrexat) nhằm giảm tác dụng phụ của thuốc.

Các xét nghiệm cần tiến hành trước khi dùng thuốc và kiểm tra trong thời gian dùng thuốc: + Tế bào máu ngoại vi: ngừng thuốc khi số lượng bạch cầu dưới 2000/mm³.

+ Enzym gan, chức năng gan (tỷ lệ prothrombin và albumin huyết thanh)

+ Chức năng thận.

+ Chức năng hô hấp: nếu bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính thì không được chỉ định thuốc này. Nên đo chức năng hô hấp trước khi chỉ định

methotrexat để khẳng định là phổi bình thường. Cần chụp lại phổi mỗi khi có các triệu chứng hô hấp.

+ Nếu bệnh nhân là phụ nữ ở tuổi sinh đẻ, hoặc nam giới có vợ ở lứa tuổi sinh đẻ phải có biện pháp tránh thai hữu hiệu. Khi muốn sinh con, phải ngừng thuốc ít nhất 2 tháng mới được phép thụ thai.

Ngoài ra, methotrexat cũng được sử dụng kết hợp với một số thuốc sinh học mới như: Tocilizumab (Actemra); Etanercept (Enbrel), Rituximab (Mabthera)... khi bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị cơ bản.

Thuốc chống sốt rét tổng hợp [2]

- Biệt dược: Hydroxychloroquine (HCQ viên nén 200mg, Plaquenil viên nén 200mg) hoặc Quinacrine Hydrochlorid (Atabrine viên nén 100mg).

- Liều dùng: 200mg/ngày.

Sulfasalazine (Salazopyrine)[2]

- Chỉ định: thuốc này được chỉ định khi bệnh nhân có chống chỉ định dùng methotrexat hoặc được dùng kết hợp với methotrexat.

Leflunomide

Là một thuốc nhóm DMARDs có tác dụng gây ức chế tăng sinh tế bào lympho, cải thiện miễn dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp.

1.4.4. Các liệu pháp mới trong điều trị VKDT [47]

Trên cơ sở sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của bệnh, về chức năng của mỗi tế bào, mỗi cytokine mà hiện nay các thuốc điều trị sinh học đã tạo ra cuộc cách mạng trong điều trị bệnh VKDT nhờ hiệu quả cao, tác dụng nhanh và dung nạp tốt.

Tác nhân sinh học là các tác nhân gây chẹn hoặc tương tác với các chức năng của các cytokine hoạt động trong cơ chế bệnh sinh của VKDT. Các tác nhân sinh học bao gồm [2]:

- **Các chất không ức chế TNF- α (Non- TNF)**

+ Thuốc ức chế Interleukin 1 (IL-1): Anakira

+ Thuốc điều trị nhằm đích tế bào lympho T: Abatacept

+ Thuốc điều trị nhằm đích tế bào lympho B: Rituximab

- Các chất đối kháng yếu tố hoại tử khối u (Anti TNF)

Thuốc ức chế yếu tố chống hoại tử khối u (TNF- α): Là một protein do cơ thể sản sinh ra trong phản ứng của cơ thể với tình trạng viêm, chấn thương. TNF- α thúc đẩy hiện tượng viêm như sưng, nóng, đỏ, đau và phản ứng toàn thân như sốt. Ức chế TNF- α giúp khống chế tình trạng viêm này.

Có 5 chất đối kháng TNF- α đã được FDA của Mỹ công nhận và phê chuẩn cho điều trị VKDT bao gồm:

+ Phức hợp protein receptor của TNF α - p75 hòa tan (Etanercept) có biệt dược Enbrel.

+ Kháng thể bất thường kháng TNF- α (Infliximab) có biệt dược là Remicade

+ Kháng thể đơn dòng người đầy đủ (Adalimumab) có biệt dược Humira

+ Kháng thể đơn dòng của người: Golimumab (có biệt dược Simponi).

+ Kháng thể đơn dòng của người: Certolizumab pegol.

- Thuốc ức chế Interleukin 6 (IL-6): Tocilizumab là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể interleukin- 6. Có biệt dược Actemra.

1.4.5. Theo dõi hiệu quả điều trị

- Tính đến thời điểm hiện tại, các chỉ số trên lâm sàng đang được sử dụng phổ biến nhất để theo dõi hiệu quả điều trị của bệnh nhân VKDT là các chỉ số đơn biến: số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng, điểm HAQ, tốc độ máu lắng, protein C phản ứng (CRP), chỉ số đa biến: thang điểm CDAI, SDAI, DAS28. Trong đó DAS28 được coi là tiêu chuẩn vàng đánh giá mức độ hoạt động và theo dõi hiệu quả điều trị bệnh VKDT, tuy nhiên các chỉ số đa biến này phụ thuộc 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.

Đánh giá hiệu quả điều trị bằng siêu âm

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 cũng như theo dõi đáp ứng điều trị. Sử dụng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng đánh giá các tổn thương: viêm màng hoạt dịch, tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, viêm gân và bào mòn xương tại thời điểm trước và sau điều trị. Siêu âm cho phép đánh giá mức độ cải thiện bệnh và dự báo tình trạng tổn thương cấu trúc khớp mà các thang điểm lâm sàng đơn thuần không đánh giá được.

1.5. Siêu âm trong viêm khớp dạng thấp

1.5.1. Nguyên lý siêu âm Doppler năng lượng [48]

Do tín hiệu Doppler thấp nên tín hiệu Doppler (Δf) được biến đổi mã hóa năng lượng. Hình ảnh này được gọi là siêu âm năng lượng hay siêu âm màu mã hóa năng lượng. Hình ảnh mới này không còn là hình siêu âm Doppler màu nữa và có nhiều điểm khác so với siêu âm Doppler màu:

- + Không nhận biết được chiều của dòng chảy về phía đầu dò hay đi xa đầu dò.

- + Với Doppler màu, trong hộp màu (color box, sample volume) hiện diện đồng thời các vector vận tốc ngược hướng nhau, do vậy giá trị trung bình của vận tốc sẽ nhỏ đi, thậm chí bị triệt tiêu. Còn với Doppler năng lượng thì hoàn toàn không phụ thuộc vào các vector vận tốc, do vậy nó có độ nhạy cao hơn nhiều so với Doppler màu, đồng thời nó cũng dễ có ảo ảnh do chuyển động.

+ Toàn bộ lòng mạch được lấp đầy các pixel màu vì Doppler năng lượng có độ nhạy gấp ba lần Doppler màu và có hình ảnh chụp mạch trên siêu âm Doppler (angio Doppler). Các mạch máu nhỏ cũng được nhìn thấy (các động mạch liên thùy thận, các mạch máu màng hoạt dịch khớp viêm...). Hình ảnh chụp nhu mô có thể thấy được.

+ Bằng siêu âm Doppler năng lượng có thể khảo sát được các dòng chảy cực chậm của vi tuần hoàn, các mạch máu nhỏ li ti, phát hiện tưới máu trong u, trong các mô, các mạch tân tạo tăng mạch trong viêm cũng có thể được phát hiện, mà Doppler màu không đủ độ nhạy để phát hiện.

Hiện nay, trên thế giới có thêm kỹ thuật siêu âm vi mạch: Superb microvascular imaging (SMI). Ưu điểm hơn siêu âm màu và siêu âm Doppler năng lượng, SMI có thể khử nhiễu tạo ra do chuyển động mà không loại bỏ tín hiệu mạch yếu phát sinh từ mạch máu nhỏ có dòng chảy chậm, do đó có độ nhạy cao cho phép khảo sát được các lưu lượng máu có vận tốc rất thấp trong các tiểu vi mạch. Hiện nay, SMI được ứng dụng khảo sát mạch máu tân tạo trong các khối u vú, tuyến giáp, u gan, nhãn khoa. Trong tương lai SMI cũng hứa hẹn là một công cụ bổ sung cho kỹ thuật siêu âm cơ xương khớp, với độ nhạy cao có thể phát hiện sự gia tăng mạch máu ở màng hoạt dịch, quanh gân, thần kinh ngoại biên [49].

1.5.2. Vai trò của siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng trong VKDT

Siêu âm có vai trò quan trọng trong chẩn đoán bệnh lý cơ xương khớp, đặc biệt là bệnh lý phần mềm. Siêu âm giúp cho phép quan sát cấu trúc các gân, cơ, dây chằng, màng hoạt dịch một cách dễ dàng, để phát hiện các tổn thương bệnh lý như: viêm gân, đứt gân, viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp, kén bao hoạt dịch, viêm cơ, áp xe cơ, máu tụ trong cơ, các khối u phần mềm ...

Từ cuối những năm 1970, các tác giả trên thế giới đã biết đến vai trò của siêu âm trong đánh giá tình trạng viêm khớp, đặc biệt trong viêm khớp dạng

thấp. Cooperberg (1978) đã sử dụng siêu âm phát hiện ra viêm màng hoạt dịch khớp gối trong viêm khớp dạng thấp [50]. Một thập kỷ sau, Flaviis mô tả chi tiết viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương trong VKDT ở khớp cổ tay [51]. Siêu âm có độ nhạy cao trong việc phát hiện sớm và chính xác các tổn thương viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp, bào mòn xương. Tuy nhiên, nhiều tác giả còn hoài nghi về mức độ chính xác của siêu âm, sự không thống nhất trong cách làm siêu âm giữa các tác giả ở các quốc gia khác nhau. Vì vậy, OMERACT 8 (2007) đã tập hợp nhiều chuyên gia có kinh nghiệm trong siêu âm khớp thống nhất đưa ra các tiêu chuẩn kỹ thuật trong siêu âm khớp. Các tác giả cũng đánh giá lại độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm trong việc phát hiện các tổn thương xương khớp trong VKDT. Độ nhạy và độ đặc hiệu ở mỗi khớp là khác nhau [52],[53], [54].

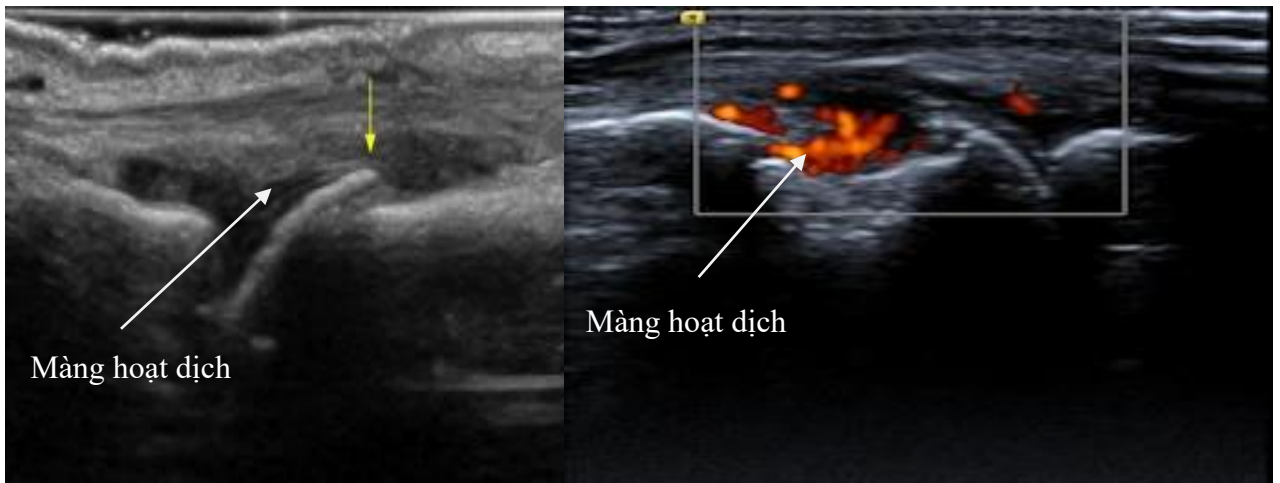
Siêu âm Doppler năng lượng có độ nhạy gấp 3 lần siêu âm màu, cho phép phát hiện được mức độ tăng sinh mạch máu MHD từ đó đánh giá được mức độ viêm MHD của các khớp ở bệnh nhân VKDT. Siêu âm có độ nhạy gấp 7 lần so với X-quang trong chẩn đoán sớm bào mòn xương trong viêm khớp dạng thấp và có vai trò quan 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 [53],[55]. Wakefield RJ và cs (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 [56]. Carotti M và cs (2002) cho rằng siêu âm Doppler năng lượng có thể giúp theo dõi diễn biến bệnh viêm khớp dạng thấp theo thời gian [43]. Takahashi A và cs (2005) cho rằng siêu âm Doppler năng lượng giúp đánh giá hiệu quả của thuốc điều trị [57].

1.5.3. Các hình ảnh tổn thương trên siêu âm trong bệnh VKDT [58],[59],[60].

Tổn thương cơ bản trong bệnh VKDT là tổn thương viêm màng hoạt dịch, gây phá hủy 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 MHD còn xuất hiện các tổn thương viêm gân.

1.5.3.1. Hình ảnh tổn thương màng hoạt dịch [61]

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.



Hình 1.8. Hình ảnh siêu âm khớp bàn ngón tay II [60]

Hình 1.9. Hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng khớp bàn ngón chân, tăng sinh mạch máu MHD mức độ 3 [60]

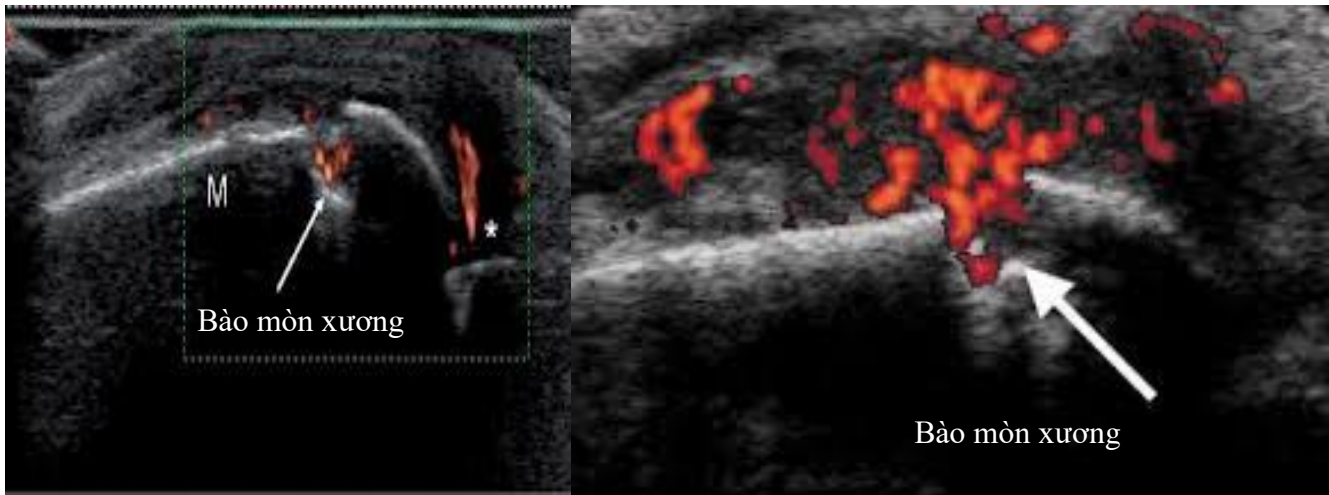
1.5.3.2. Hình ảnh tổn thương bào mòn xương trên siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng trong bệnh VKDT

Tổn thương màng hoạt dịch trong VKDT, dẫn tới xuất hiện màng máu xâm lấn vào sụn khớp, huỷ hoại sụn khớp, đầu xương dưới sụn, hình thành hình ảnh khuyết xương (bào mòn xương) quan sát được trên siêu âm [62],[63]. Hình

bào mòn xương trên siêu âm là hình ảnh bề mặt xương mất tính chất liên tục, xuất hiện trên hai mặt cắt vuông góc.



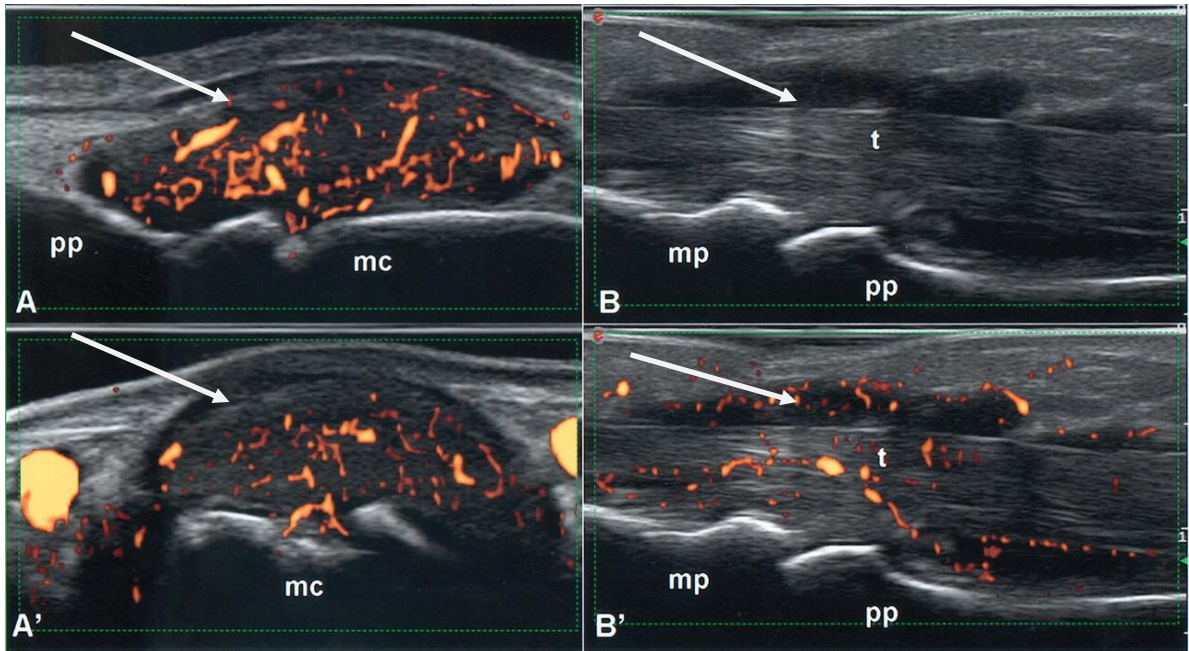
Hình 1.10. Hình ảnh bào mòn xương trên siêu âm [63]



Hình 1.11. Hình ảnh bào mòn xương trên siêu âm Doppler năng lượng [63]

1.5.3.3. Hình ảnh tổn thương viêm gân trên siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng trong bệnh VKDT

Hình ảnh viêm gân trên siêu âm: kích thước gân dày lên, giảm âm, có thể có dịch quanh gân, khi quan sát trên siêu âm Doppler năng lượng có xuất hiện các tín hiệu mạch trong gân và quanh gân [64],[65].



Hình 1.12. Hình ảnh siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng gân gấp ngón tay [65]

1.5.4. Thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (German US 7 Score)

Trên thế giới có nhiều thang điểm siêu âm đã được nghiên cứu và áp dụng: thang điểm 5 khớp, 6, 7, 8, 12, 22, 44 khớp [4],[5],[6]. Trong đó, thang điểm siêu âm 7 khớp của Đức (German US7 Score) cho phép khảo sát tổn thương các khớp ở cả bàn tay và bàn chân (khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay II, III, khớp ngón gần ngón tay II, III, khớp bàn ngón chân II, V). Đây là các khớp hay gặp tổn thương trong VKDT. Các nghiên cứu cũng cho thấy khớp bàn ngón chân V hay gặp tổn thương bào mòn xương hơn ở các khớp bàn tay. Viêm màng hoạt dịch mức độ nhiều (độ 3) thường gặp ở các khớp bàn ngón chân nhiều hơn so với khớp bàn ngón tay [66]. Hơn nữa, đây 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. Trong thời gian gần đây, một loạt các nghiên cứu đã thừa nhận giá trị của siêu âm Doppler trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh và theo dõi hiệu quả điều trị bệnh nhân VKDT, các tác giả thấy rằng đánh giá siêu âm trên một số lượng khớp nhất định có giá trị như đánh giá toàn bộ các khớp [67], [68], [69].

Thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (German US7 Score) [7], [54]

Thang điểm siêu âm 7 khớp gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay II, III, khớp ngón gân ngón tay II, III, khớp bàn ngón chân II, V.



Hình 1.13. Vị trí các khớp khảo sát của thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp

(BN. Đào Thị H. 31 tuổi, M05/221)

1.6. Tình hình nghiên cứu siêu âm Doppler năng lượng ở bệnh nhân VKDT

1.6.1. Trên thế giới

Năm 1988, Flaviis mô tả chi tiết viêm màng hoạt dịch và viêm bao gân trong VKDT ở bàn tay, lần đầu tiên những khuyết xương trong VKDT cũng được ông mô tả bằng siêu âm [51]. Năm 1994, Newman là người đầu tiên sử dụng siêu âm Doppler năng lượng mô tả sự tăng sinh mạch trong tổ chức phần mềm của bệnh lý cơ xương khớp [70]. Siêu âm Doppler năng lượng được sử dụng trong đánh giá mức độ hoạt động và theo dõi hiệu quả điều trị bệnh VKDT.

Các nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT:

+ 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 [43].

+ Nghiên cứu của Vreju FL cùng cộng sự (2011) [3], trên 65 bệnh nhân VKDT được chẩn đoán sớm với thời gian bị bệnh dưới 12 tháng, các bệnh nhân được đánh giá tổn thương viêm màng hoạt dịch khớp gối. Tác giả thấy rằng yếu tố tăng sinh nội mạc mạch máu màng hoạt dịch, 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 Tian Jing và cộng sự năm 2013 [44], khảo sát trên 56 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán sớm, các bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm máu và siêu âm Doppler năng lượng. 20 trong số 56 bệnh nhân này được chụp X- quang và MRI khớp. Kết quả cho thấy số lượng khuyết xương phát hiện trên siêu âm cao gấp 5,7 lần so với X- quang, tỷ lệ phát hiện được khuyết xương trên siêu âm và cộng hưởng từ là tương đương nhau 91,5%. Số lượng viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm cao gấp 1,6 lần so với khám lâm sàng. Tỷ lệ này cũng tương đương với cộng hưởng từ (95,7%). Chỉ số siêu âm Doppler năng lượng có mối tương quan tuyến tính ở mức độ cao với DAS 28. Chỉ số siêu âm Doppler năng lượng không có mối tương quan với thang điểm HAQ đánh giá mức độ tàn tật của bệnh nhân. Nghiên cứu kết luận siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng là một phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện khuyết 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.

+ Nghiên cứu của Arnoldas Ceponis và cộng sự (2014) [71], trên 51 bệnh nhân VKDT được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1987 và 10 tình nguyện viên khỏe mạnh làm chứng. Các bệnh nhân được thu thập các thông

số về: chỉ số tàn tật HAQ, điểm đau VAS, số khớp sưng, số khớp đau, thời gian cứng khớp buổi sáng, điểm CDAI và siêu âm khớp cổ tay, khớp bàn ngón và ngón gần cả hai tay. Kết quả cho thấy tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch có thể không tìm thấy ở những bệnh nhân không có sưng đau khớp cổ tay, nhưng lại có thể xuất hiện ở các khớp bàn ngón II và III không sưng đau này. Có mối tương quan thấp giữa độ dày của màng hoạt dịch trên siêu âm và chỉ số lâm sàng. Nghiên cứu đưa ra kết luận siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch khớp cổ tay và khớp bàn ngón II, III thực sự có ý nghĩa trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT và giúp bác sĩ lâm sàng quyết định có thay đổi liệu pháp điều trị đang dùng DMARD cổ điển chuyển sang liệu pháp sinh học hay không.

Các nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng theo dõi hiệu quả điều trị bệnh VKDT:

+ Takahashi A và cộng sự (2005) [57], đánh giá hiệu quả điều trị của infliximab ở bệnh nhân VKDT bằng khảo sát siêu âm Doppler năng lượng khớp gối của 6 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng infliximab, đánh giá tại thời điểm trước và sau điều trị infliximab 6 tuần, cho thấy có sự giảm đáng kể tín hiệu tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch sau 6 tuần điều trị ($p < 0,05$), đồng thời giảm CRP và số lượng khớp đau trên lâm sàng.

+ Scheel, Werner và cộng sự (2005) [4], 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). Các tác giả thấy rằng viêm màng hoạt dịch có giảm đi nhưng bào mòn xương vẫn tiếp tục tiến triển theo thời gian, nghiên cứu phát hiện viêm màng hoạt dịch mức độ nhiều (độ 3) gặp ở các khớp ngón gần nhiều hơn so với khớp bàn ngón tay. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,002$. 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.

+ M. Backhaus và cộng sự (2009) [7], nghiên cứu trên 120 bệnh nhân VKDT được điều trị bằng thuốc DMARDs và/hoặc kháng TNF- α , cho thấy có mối tương quan đáng kể giữa thay đổi trong viêm màng hoạt dịch qua siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng với DAS 28 thay đổi qua 3 tháng và 6 tháng và siêu âm nhạy hơn công cụ DAS 28 trong đánh giá tiến triển khớp. Nghiên cứu này cũng cho thấy nhóm điều trị thuốc sinh học thứ 2 có sự thay đổi bào mòn xương giảm sau 12 tháng điều trị. Đây là vấn đề đặt ra nhiều tranh luận giữa các nhà khoa học: liệu thuốc sinh học có tác dụng vào phục hồi độ sâu của bào mòn xương trong VKDT. Nghiên cứu khảo sát hình ảnh bào mòn xương bằng hình ảnh chụp CT. Scanner cho thấy có phục hồi giảm độ sâu hình bào mòn xương ở bệnh nhân dùng TNF α .

+ Năm 2012, Wakefield RJ và cộng sự [56], đưa ra kết luận siêu âm Doppler năng lượng đánh giá được tốt tình trạng viêm, đó có thể là chìa khóa để kiểm soát bệnh dài hạn. Có thể đạt được kiểm soát nhanh chóng và đáng kể của mức độ bệnh ở cấp độ hình ảnh. Dougados và cộng sự (2013) [72], cho rằng cần kết hợp giữa lâm sàng, siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng để có thể đánh giá tốt nguy cơ tổn thương cấu trúc sụn, xương tiếp theo trong VKDT. Saleem B và cộng sự (2012) cho rằng sự hiện diện của siêu âm Doppler năng lượng được tìm thấy là các yếu tố dự báo độc lập mạnh nhất của tiến triển bệnh OR= 4,08; trong khi đó các chỉ số lâm sàng chẩn đoán là có thuyên giảm [73]. Filippucci E và cộng sự (2006) [74], sử dụng siêu âm Doppler năng lượng theo dõi sự thay đổi của viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay hai bên ở 24 bệnh nhân VKDT tại hai trung tâm thấp khớp học. Các bệnh nhân được điều trị bằng Adalimumab liều 40mg và được theo dõi các chỉ số về lâm sàng, xét nghiệm và siêu âm khớp cổ tay hai bên tại các thời điểm 0,

2, 6 và 12 tuần. Tác giả nhận thấy mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch giảm sớm và có ý nghĩa thống kê hơn so với chỉ số DAS 28 sau 2 tuần điều trị.

+ Maria và cộng sự (2015) [75], đã thực hiện nghiên cứu Appraise kéo dài 24 tuần, trên 89 bệnh nhân VKDT tại 21 trung tâm của một số nước Châu Âu (Đan mạch, Pháp, Đức, Hungary, Ý, Tây Ban Nha, Anh và Na Uy). Các bệnh nhân được điều trị bằng Abatacept với liều 10mg/kg tại thời điểm ngày thứ 1, tuần thứ 2, 4, 8, 12, 16, 20 và 24; phối hợp với Methotrexat liều 15mg/tuần, liều corticoid sử dụng dạng uống ≤ 10 mg/ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy, chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch ở khớp bàn ngón tay II- V có sự cải thiện sớm nhất ngay ở tuần đầu tiên và tiếp tục có sự cải thiện tốt hơn kéo dài đến tuần thứ 24. Chỉ số DAS 28 thay đổi chậm hơn, ở tuần thứ 8 hiệu số DAS là 1,2. Các tác giả kết luận siêu âm là công cụ tốt để theo dõi đáp ứng điều trị sớm của bệnh nhân sử dụng Abatacept.

+ Annamaria Iagnocco và cộng sự (2015) [76], 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. Các chỉ số lâm sàng theo dõi gồm: số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, DAS 28 và các chỉ số xét nghiệm gồm tốc độ máu lắng và CRP. Tất cả các bệnh nhân đều được siêu âm Doppler năng lượng 6 khớp: khớp bàn ngón II, cổ tay và khớp gối hai bên. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự giảm có ý nghĩa thống kê điểm chỉ số khớp tại tất cả các vị trí khớp được khảo sát ($p < 0,01$). Tất cả các chỉ số lâm sàng và xét nghiệm cũng đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Có mối tương quan thuận giữa sự giảm tổng điểm siêu âm và thang điểm DAS 28 ($r = 0,38$; $p = 0,001$).

+ Tác giả Halil Harman và cộng sự (2015) [77], nghiên cứu thực hiện trên 68 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mới được chẩn đoán, bệnh nhân được theo dõi dọc về các thông số: chỉ số siêu âm và siêu âm doppler năng lượng,

khảo sát mối tương quan giữa siêu âm (khớp bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân) với các chỉ số lâm sàng (DAS 44, tốc độ máu lắng, nồng độ CRP) ở các thời điểm sau 1, 3, 6, 9 và 12 tháng. Kết quả cho thấy các chỉ số về xét nghiệm và lâm sàng bắt đầu giảm có ý nghĩa thống kê sau 1 tháng ($p < 0,05$). Các chỉ số về siêu âm bắt đầu thay đổi sau 3 tháng, sự giảm viêm màng hoạt dịch trên siêu âm ở các khớp lớn như khớp gối, khuỷu và cổ chân giảm chậm hơn ở các khớp nhỏ. Trong quá trình theo dõi tác giả nhận thấy nếu tình trạng viêm màng hoạt dịch trên siêu âm nếu kéo dài ngay cả khi bệnh nhân vẫn đang được điều trị cơ bản thì có thể dẫn đến tổn thương khuyết xương sau này.

Hiện nay trên thế giới có nhiều thang điểm siêu âm với số lượng khớp khác nhau: 5 khớp, 6 khớp, 7 khớp, 8 khớp, 12 khớp, 44 khớp. Theo tổ chức đánh giá và tiên lượng bệnh trong các thử nghiệm lâm sàng thấp khớp học (OMERACT) không có thang điểm thống nhất cho toàn cầu, những thang điểm có số lượng khớp tuy ít nhưng là nhóm khớp hay gặp tổn thương trong bệnh VKDT cũng có giá trị đánh giá hoạt động bệnh toàn thể của bệnh nhân VKDT [78]. Nghiên cứu của Naredo (2013), khảo sát trên 67 bệnh nhân VKDT, mỗi bệnh nhân được siêu âm 44 khớp, sau đó đánh giá độ nhạy của từng khớp, kết quả cho thấy tại vị trí siêu âm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay, mắt cá, khớp bàn ngón chân cho phép phát hiện tổn thương trên siêu âm nhiều nhất [79]. Đây cũng là 5 trong 7 vị trí khớp của thang điểm US7.

Scheel AK và cộng sự (2006) nghiên cứu đánh giá về bào mòn xương được phát hiện trên siêu âm tương quan với phát hiện trên X - quang quy ước, nghiên cứu cũng chỉ ra hình ảnh bào mòn xương hay gặp nhất ở khớp bàn ngón chân V và tiếp đến là khớp bàn ngón tay II [4]. Đây cũng là 2 trong 7 khớp được khảo sát trong thang điểm siêu âm 7 khớp (German US7 Score).

1.6.2. Tại Việt Nam

- Năm 1997, Đỗ Thị Su đã mô tả hình ảnh X - quang khớp bàn tay trên bệnh nhân VKDT. Đó là các tổn thương bào mòn, hẹp khe, lệch trục. Theo tác giả này có 40% bệnh nhân được phát hiện bào mòn xương sau khởi phát bệnh 4 tháng và sau 36 tháng tỷ lệ này là 100% [80].

- Năm 2006, Lê Thị Hải Hà đã nghiên cứu hình ảnh cộng hưởng từ khớp cổ tay trên 42 bệnh nhân VKDT phát hiện những tổn thương sớm của bệnh như: viêm màng hoạt dịch, phù xương và hình ảnh bào mòn xương [22].

- Năm 2008, Lê Thị Liễu đã nghiên cứu hình ảnh siêu âm khớp cổ tay trên 76 bệnh nhân VKDT, phát hiện những tổn thương sớm của bệnh như: viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp, bào mòn xương. Viêm màng hoạt dịch với độ dày là $3,7 \pm 0,57\text{mm}$; Tỷ lệ phát hiện tổn thương bào mòn xương trên X-quang phát hiện cao hơn trên siêu âm (59,2% so với 22,4%) ($p < 0,05$), đặc biệt ở giai đoạn muộn của bệnh (>12 tháng) [81].

- Năm 2012, Lại Thùy Dương đã khảo sát hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng khớp gối trên 68 bệnh nhân VKDT cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa hình ảnh tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch với lâm sàng và xét nghiệm. Độ dày trung bình màng hoạt dịch khớp gối là $5,43 \pm 2,51\text{mm}$. Có mối liên quan giữa mức độ viêm màng hoạt dịch trên siêu âm với VAS khớp gối, và mức độ hạn chế vận động khớp gối, CRP. Không có mối tương quan tuyến tính giữa mức độ viêm màng hoạt dịch trên siêu âm, mức độ xung huyết MHD trên siêu âm Doppler năng lượng với chỉ số DAS28-CRP. Có mối tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa mức độ xung huyết MHD khớp gối trên siêu âm Doppler năng lượng với bề dày màng hoạt dịch, dịch khớp, CRP [82].

- Năm 2013, Lê Ngọc Quý mô tả mức độ tổn thương khớp cổ tay qua hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng ở 83 bệnh nhân VKDT, cho thấy bề dày màng hoạt dịch khớp cổ tay trung bình là $2,7 \pm 1,2\text{mm}$. Tình trạng tăng sinh mạch có mối liên quan có ý nghĩa với điểm VAS toàn thể, số khớp sưng, số

khớp đau, CRP, DAS28-CRP, SDAI, CDAI. Không thấy có mối liên quan với tốc độ máu lắng [83].

- Nguyễn Thị Như Hoa (2019), thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang trên đối tượng 229 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, sử dụng siêu âm Doppler năng lượng 6 khớp (khớp bàn ngón tay II, III, khớp ngón gàn ngón tay II, hai bên) đánh giá mức độ hoạt động bệnh, cho kết quả tổng điểm GSUS, PDUS theo US6 có tương quan với DAS28-CRP, SDAI, CDAI [84].

- Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào sử dụng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng để theo dõi hiệu quả điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp và cũng chưa có nghiên cứu nào sử dụng thang điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp trong bệnh VKDT.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- **Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai.

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Nghiên cứu lựa chọn các 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, đáp ứng được các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 và/ hoặc tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010

* Tiêu chuẩn ACR 1987 [2],[26].

1. Thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài trên một giờ.
2. Viêm ít nhất 3 trong số 14 khớp sau: ngón gàn, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân (hai bên).
3. Trong đó có ít nhất một khớp thuộc các vị trí sau: ngón gàn, bàn ngón tay, cổ tay.
4. Có tính chất đối xứng.
5. Hạt dưới da.
6. Yếu tố dạng tháp huyết thanh (kỹ thuật đạt độ đặc hiệu 95%) dương tính.
7. X-quang điển hình ở khối xương cổ tay (hình bào mòn, mất chất khoáng đầu xương).

Thời gian diễn biến của bệnh ít nhất phải 6 tuần.

Chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 trong số 7 yếu tố.

* Tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 [27].

Các tiêu chuẩn		Điểm
Khớp tổn thương	1 khớp lớn	0
	2-10 khớp lớn	1
	1-3 khớp nhỏ	2
	4-10 khớp nhỏ	3
	>10 khớp nhỏ	5
RF và anti CCP	Âm tính	0
RF hoặc anti CCP	Dương tính thấp (Tăng <3 lần)	2
	Dương tính cao (Tăng >3 lần)	3
CRP và Máu lắng	Bình thường	0
CRP hoặc Máu lắng	Tăng	1
Thời gian bệnh	< 6 tuần	0
	≥ 6 tuần	1
Chẩn đoán VKDT khi tổng điểm ≥ 6		

- Bệnh nhân VKDT giai đoạn I, II, III theo phân loại của Steinbrocker (nghiên cứu không chọn bệnh nhân VKDT giai đoạn IV vì giai đoạn này bệnh nhân có tổn thương dính khớp nên đánh giá kết siêu quả siêu âm màng hoạt dịch của các khớp dính này không còn chính xác).

- Bệnh nhân có chỉ định điều trị thuốc cơ bản Methotrexate: (gồm cả bệnh nhân đang điều trị và bệnh nhân chưa điều trị Methotrexate):

- + Chức năng gan, thận bình thường
- + Không có tổn thương phổi kẽ

- + Không có chống chỉ định của thuốc
- + Bệnh nhân đồng ý điều trị bằng Methotrexate
- Bệnh nhân đồng ý tuân thủ điều trị theo phác đồ điều trị cơ bản dùng Methotrexate và các thuốc chống viêm NSAIDs hoặc corticoid theo quy định, trong suốt quá trình điều trị sau 03 tháng, sau 06 tháng. Cụ thể:
 - + Liều dùng Methotrexate 10mg- 20mg/ tuần
 - + Kiểm soát liều thuốc corticoid ổn định: corticoid liều từ 4mg- 32mg/ngày (tính theo prednisolon) hoặc
 - + Thuốc chống viêm NSAIDs: bệnh nhân dùng một trong các thuốc sau: Diclofenac 75mg/ ngày; Meloxicam 7,5 - 15mg/ ngày; Piroxicam 20mg/ ngày; Celecoxib 200mg- 400mg/ ngày; Etoricoxib 60- 90 mg/ ngày.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân có nhiễm khuẩn ít nhất một trong 7 vị trí khớp khảo sát (khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay II, III, khớp ngón gàn ngón tay II, III, khớp bàn ngón chân II, V).
- Bệnh nhân có chống chỉ định của MTX:
 - + Hạ bạch cầu, suy gan, suy thận, tổn thương phổi mạn tính.
 - + Bệnh nhân có thai hoặc dự định có thai trong vòng 6 tháng sau khi điều trị hoặc đang cho con bú.
- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân bỏ nghiên cứu.
- Bệnh nhân không tuân thủ đúng liều MTX và thuốc chống viêm, giảm đau theo quy định trong nghiên cứu.

2.2.3. Cỡ mẫu

Nghiên cứu lựa chọn các bệnh nhân VKDT thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ nêu trên, điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018.

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỉ lệ:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó n: cỡ mẫu

Z = 1,96 (độ tin cậy 95%)

p: tỷ lệ viêm màng hoạt dịch trên siêu âm ở khớp cổ tay là 53.6% (tương ứng với p=0,5), theo nghiên cứu của Lê Ngọc Quý [83].

d: sai số cho phép, lấy giá trị là 0,09

Áp dụng vào công thức trên, tính được n=119. Trên thực tế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 128 bệnh nhân.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

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

2.3.2. Quy trình nghiên cứu

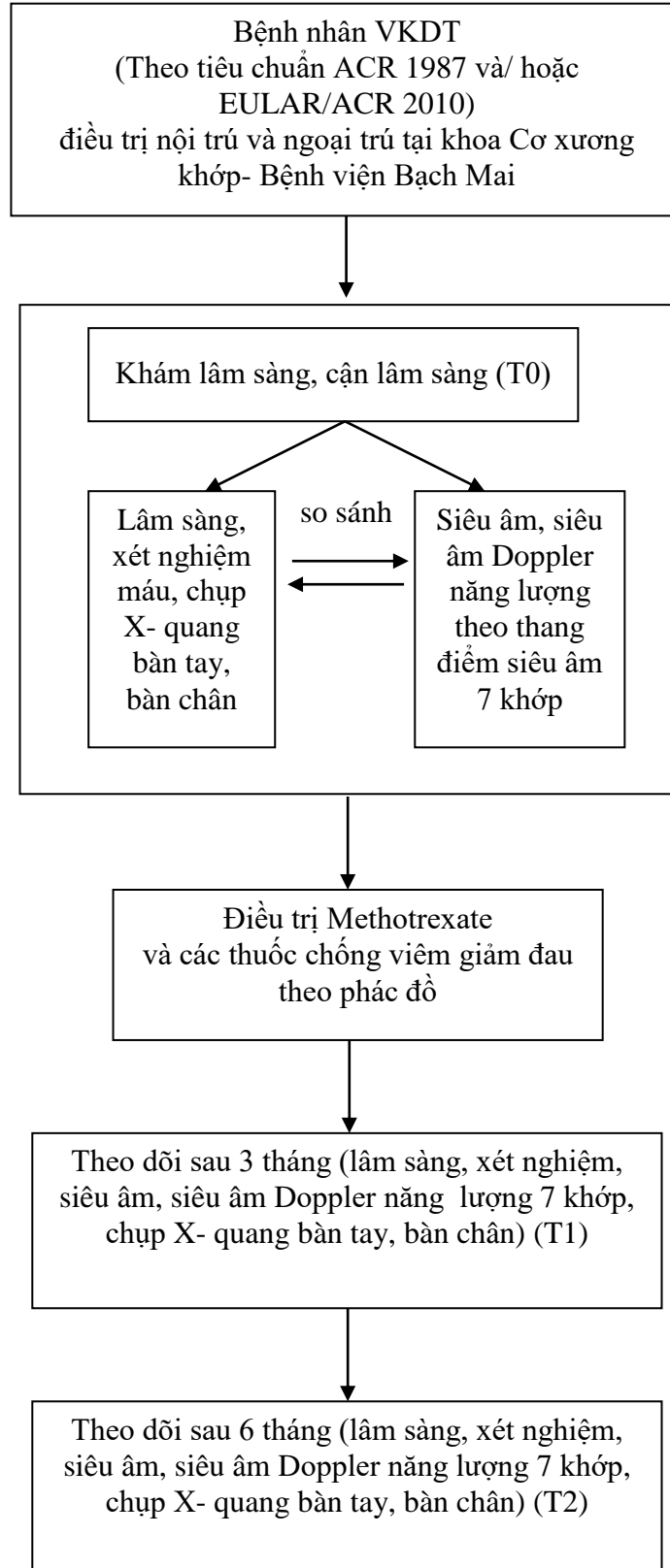
- Lựa chọn bệnh nhân VKDT thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ nêu trên, các bệnh nhân được thăm khám tại ba thời điểm: thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), thời điểm sau điều trị MTX 3 tháng (T1), sau điều trị MTX 6 tháng (T2). Tại mỗi thời điểm các bệnh nhân nghiên cứu đều được: thăm khám lâm sàng, siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm German US7 Score, xét nghiệm máu, chụp X- quang bàn tay, bàn chân quy ước.

- Trong quá trình theo dõi: nghiên cứu viên kiểm soát chặt chẽ sự tuân thủ điều trị theo phác đồ của bệnh nhân, trường hợp không tuân thủ đúng liều MTX và liều thuốc chống viêm, giảm đau theo quy định đã nêu trong mục tiêu chuẩn chọn sẽ bị loại bỏ khỏi nghiên cứu.

- Để hạn chế sai số trên siêu âm, bác sĩ đánh giá lâm sàng độc lập với bác sĩ siêu âm. Bác sĩ lâm sàng sẽ chọn 7 khớp siêu âm bằng cách: Đếm số khớp sưng, đau trong nhóm 7 khớp (cổ tay, bàn ngón tay II, III, ngón gân ngón tay II, III, bàn ngón chân II, V) hai bên. Sau đó, quyết định chọn nhóm 7 khớp cùng bên có 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).

- Phương pháp thu thập số liệu: Hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm máu, chụp X- quang khớp và siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp. Các thông tin về kết quả nghiên cứu được thu thập theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất (phần phụ lục).

2.3.3. Sơ đồ nghiên cứu



2.3.4. Các chỉ số trong nghiên cứu

2.3.4.1. Lâm sàng

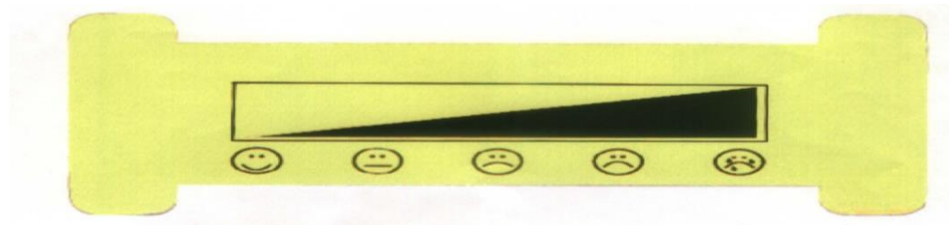
- Đặc điểm về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, giai đoạn bệnh (theo Steinbroker).

- Thời gian cứng khớp buổi sáng (đơn vị là phút): được tính từ thời điểm bệnh nhân thức dậy, nắm tay khó đến khi bệnh nhân nắm tay được bình thường.

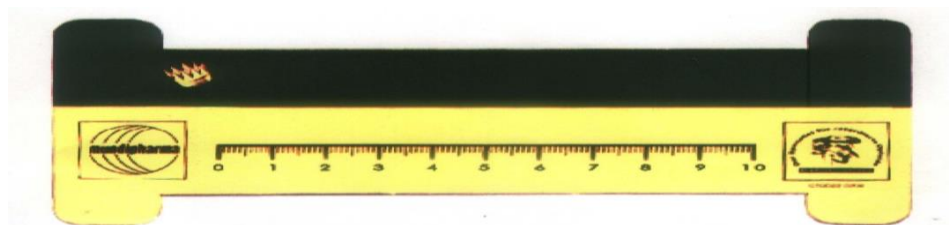
- Số khớp sưng, số khớp đau (theo DAS28) gồm các khớp sau: khớp mỏm cùng vai, khớp khuỷu tay, khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay 1 đến 5, khớp ngón tay gần 1 đến 5, khớp gối (tính cả 2 bên).

- Thang điểm đau VAS (Visual Analogue Score) [85]: bệnh nhân được nhìn vào 1 thước có biểu thị các mức độ đau theo hình ảnh, sau đó bệnh nhân tự đánh giá mức độ đau của mình theo hình ảnh đó. Phía sau thước có các vạch chia mức độ từ 1 đến 10cm tương ứng với từng hình ảnh ở mặt trước. Thầy thuốc đánh giá mức độ đau của bệnh nhân theo các vạch chia đó.

Cấu tạo của thước đau VAS như sau:



Mặt trước của thước



Mặt sau của thước

Hình 2.1. Thước đo VAS [82]

Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS như sau:

Từ 1 đến 4 điểm : đau nhẹ

Từ 5 đến 6 điểm: đau trung bình

Từ 7 đến 10 điểm: đau nặng

Chỉ số CDAI (clinical disease activity index)[40]

Công thức tính CDAI:

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

Thông số	Phạm vi điểm	Giá trị
Số khớp đau	(0 - 28)	
Số khớp sưng	(0 - 28)	
Điểm VAS đánh giá theo bệnh nhân	(0 - 10)	
Điểm VAS đánh giá theo thầy thuốc	(0 - 10)	
Chỉ số CDAI	(0 - 76)	

Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo chỉ số CDAI:

+ CDAI \leq 2,8: bệnh không hoạt động

+ 2,8 < CDAI \leq 10: mức độ hoạt động bệnh nhẹ

+ 10 < CDAI \leq 22: mức độ hoạt động bệnh trung bình

+ CDAI > 22: mức độ hoạt động bệnh mạnh

Chỉ số SDAI (simplified disease activity index)[41]

Là chỉ số được áp dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng

Công thức tính SDAI:

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

Thông số	Phạm vi điểm	Giá trị
Số khớp đau	(0 - 28)	
Số khớp sưng	(0 - 28)	
Điểm VAS đánh giá theo bệnh nhân	(0 - 10)	
Điểm VAS đánh giá theo thầy thuốc	(0 - 10)	
CRP (mg/dl)	(0 - 10)	
Chỉ số SDAI	(0 - 86)	

Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo chỉ số SDAI:

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

Chỉ số DAS 28 (Disease Activity Score With 28-Joint Counts) [38],[39]

- Công thức DAS 28 sử dụng protein C phản ứng (DAS 28- CRP)

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

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

CRP: protein C phản ứng

- Công thức DAS 28 sử dụng máu lắng

$$\text{DAS 28 - ESR} = 0,56 \times \sqrt{\text{Số khớp đau}} + 0,28 \times \sqrt{\text{Số khớp sưng}} + 0,7 \times \ln(\text{ESR}) + 0,014 \times \text{VAS}$$

Trong đó: ESR: tốc độ máu lắng giờ đầu (mm)

- Số khớp sưng, số khớp đau (theo DAS28) gồm các khớp sau: khớp mỏm cùng vai, khớp khuỷu tay, khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay 1 đến 5, khớp ngón tay gần 1 đến 5, khớp gối (tính cả 2 bên).

- Trong nghiên cứu, tính điểm DAS 28- CRP, DAS 28- ESR bằng phần mềm trên trang web <http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html> [39].

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

- *Đánh giá giai đoạn bệnh theo Steinbrocker dựa vào chức năng vận động và tổn thương X- quang của khớp [21]:*

Giai đoạn 1: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, sưng đau chỉ ở phần mềm, X- quang chưa có thay đổi, bệnh nhân còn vận động gần như bình thường.

Giai đoạn 2: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương, sụn khớp. Trên X- quang có hình bào mòn, khe khớp hẹp. Khả năng vận động bị hạn chế ít, tay còn nắm được, đi lại được bằng nạng.

Giai đoạn 3: tổn thương nhiều ở đầu xương, sụn khớp, dính khớp một phần. Khả năng vận động còn ít, bệnh nhân chỉ còn tự phục vụ mình trong sinh hoạt, không đi lại được.

Giai đoạn 4: dính khớp và biến dạng trầm trọng, mất hết chức năng vận động, tàn phế hoàn toàn.

2.3.4.2. Siêu âm khớp

Siêu âm khớp được nghiên cứu viên thực hiện tại phòng siêu âm khoa Cơ xương khớp- Bệnh viện Bạch Mai, sử dụng máy siêu âm Medison, đầu dò 7- 16 mHz, điều chỉnh tần số 750-1000Hz.

Đánh giá siêu âm tại 7 khớp theo thang điểm US7: Khớp cổ tay, MCP II, MCP III, PIP II, PIP III, MTP II, MTP V, nhóm 7 khớp cùng một bên do bác sĩ lâm sàng chọn. Đánh giá các tổn thương trên siêu âm: viêm màng hoạt dịch, tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, viêm gân, tăng sinh mạch máu gân, bào mòn xương. Siêu âm theo các mặt cắt quy ước sau:

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

Bảng 2.1. Các mặt cắt quy ước trên siêu âm theo thang điểm siêu âm US7 [7],[54]

Khớp Tổn Thương	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)

Các mặt cắt trên siêu âm [7],[54]

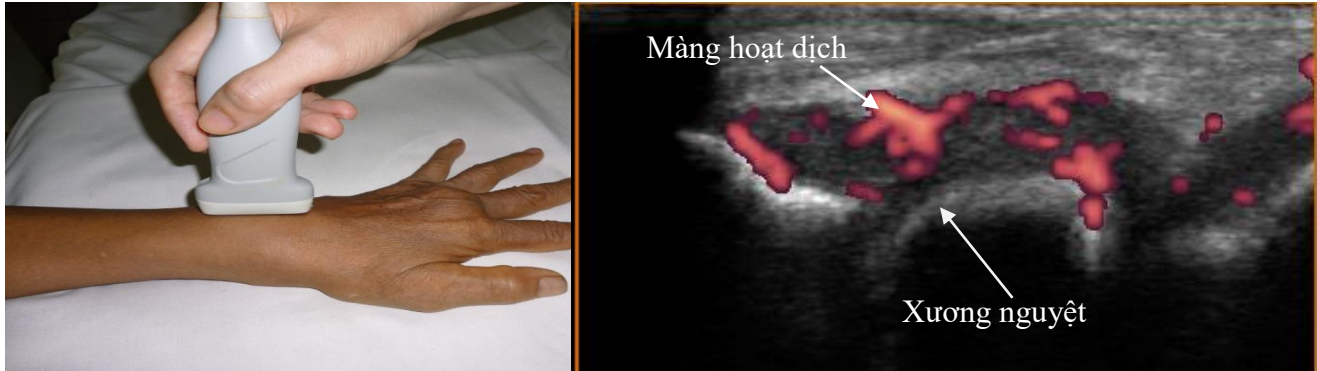
- Khớp cổ tay được khảo sát trên ba mặt cắt:
 - + Mặt cắt mu bàn tay: cắt song song với gân duỗi chung các ngón tay
 - + Mặt cắt gan bàn tay: đặt đầu dò song song với thần kinh giữa
 - + Mặt cắt bên trụ: đầu dò song song với gân duỗi cổ tay trụ
- Khớp bàn ngón tay II, III (MCP II, III) được khảo sát trên 2 mặt cắt:
 - + Mặt cắt mu bàn tay: đánh giá viêm bao gân, bào mòn xương.
 - + Mặt cắt gan bàn tay: đánh giá viêm màng hoạt dịch và viêm bao gân, bào mòn xương.

Khớp bàn ngón tay II (MCP II) còn phát hiện bào mòn xương trên mặt cắt bên quay.

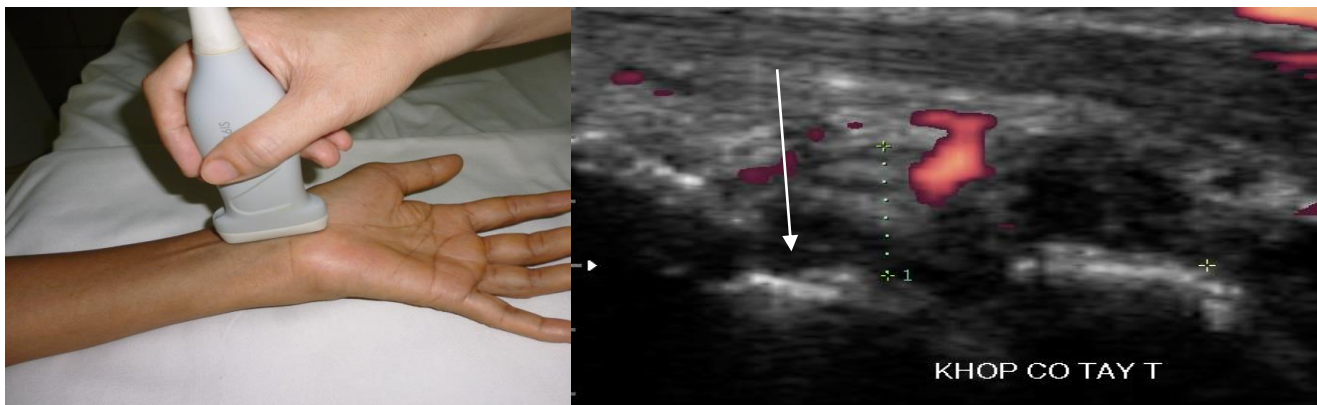
- Khớp ngón gần ngón tay II, III (PIP II, III)
 - + Mặt cắt gan bàn tay: đánh giá viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương
 - + Mặt cắt mu bàn tay đánh giá bào mòn xương
- Khớp bàn ngón chân II, V (MTP II, MTP V)
 - + Mặt cắt mu bàn chân đánh giá viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương
 - + Mặt cắt gan bàn chân, cắt dọc gân duỗi, đánh giá bào mòn xương
- Khớp bàn ngón chân V đánh giá bào mòn xương ở mặt cắt bên.

Hình ảnh minh họa các mặt cắt siêu âm trong thang điểm siêu âm US7

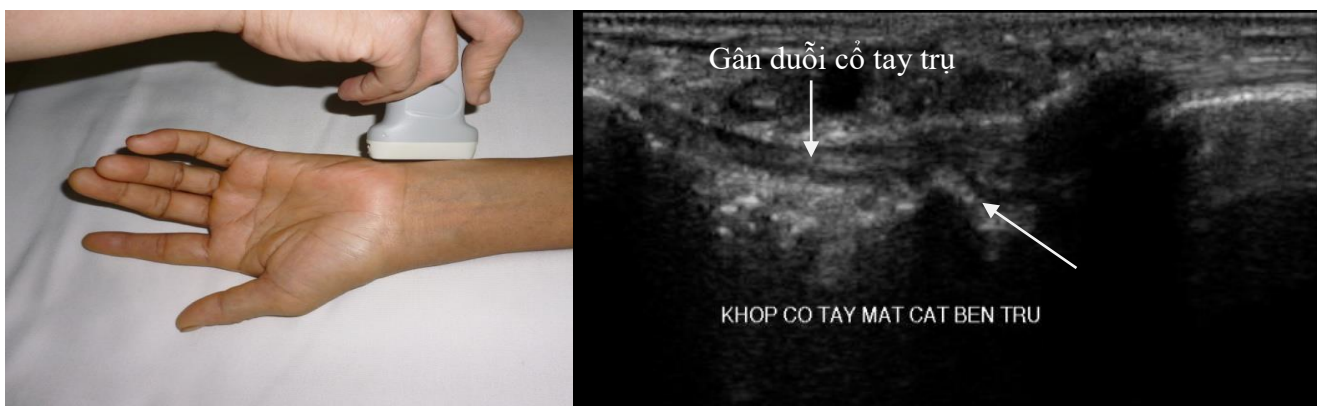
Các mặt cắt siêu âm khớp cổ tay



**Hình 2.2. Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

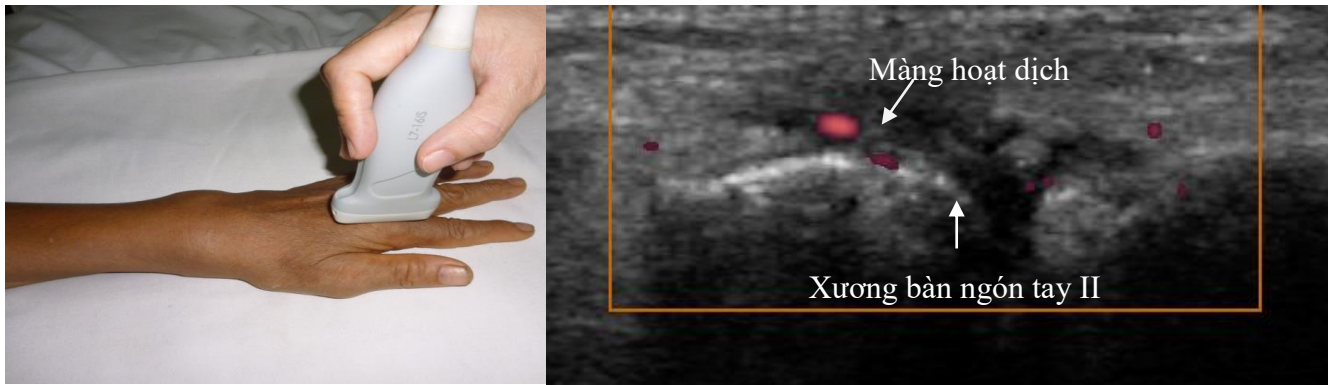


**Hình 2.3. Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

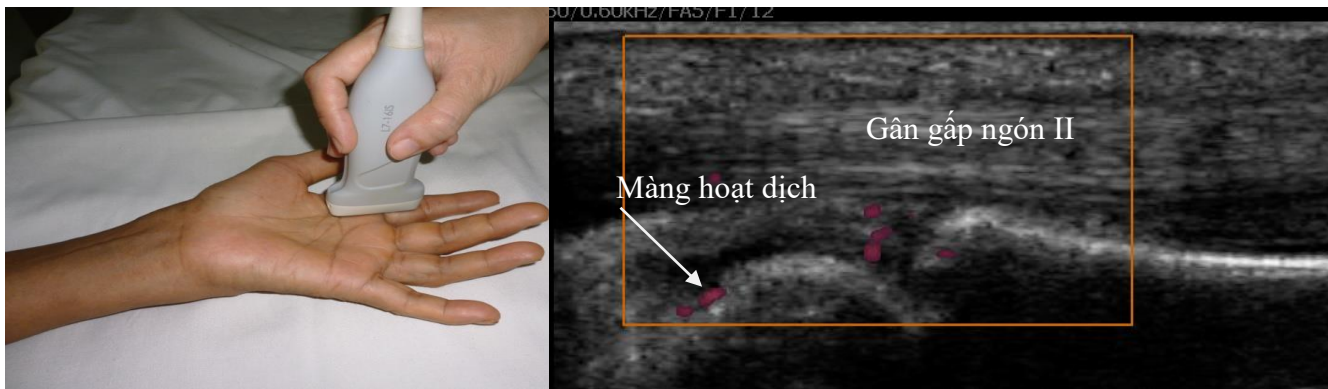


**Hình 2.4. Mặt cắt dọc bên trụ và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

Các mặt cắt siêu âm khớp bàn ngón tay II (MCP II)



**Hình 2.5. Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

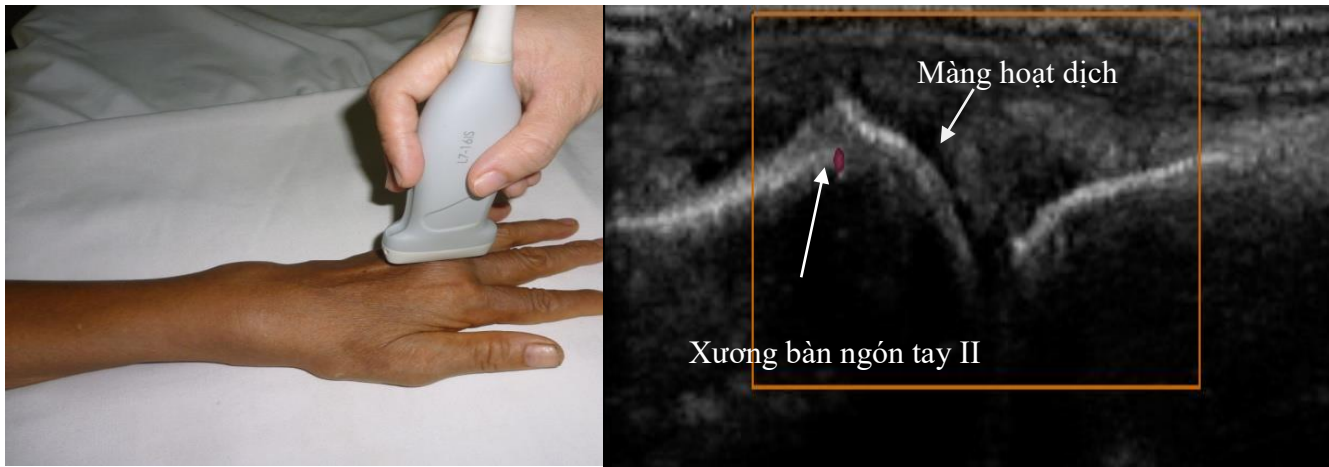


**Hình 2.6. Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

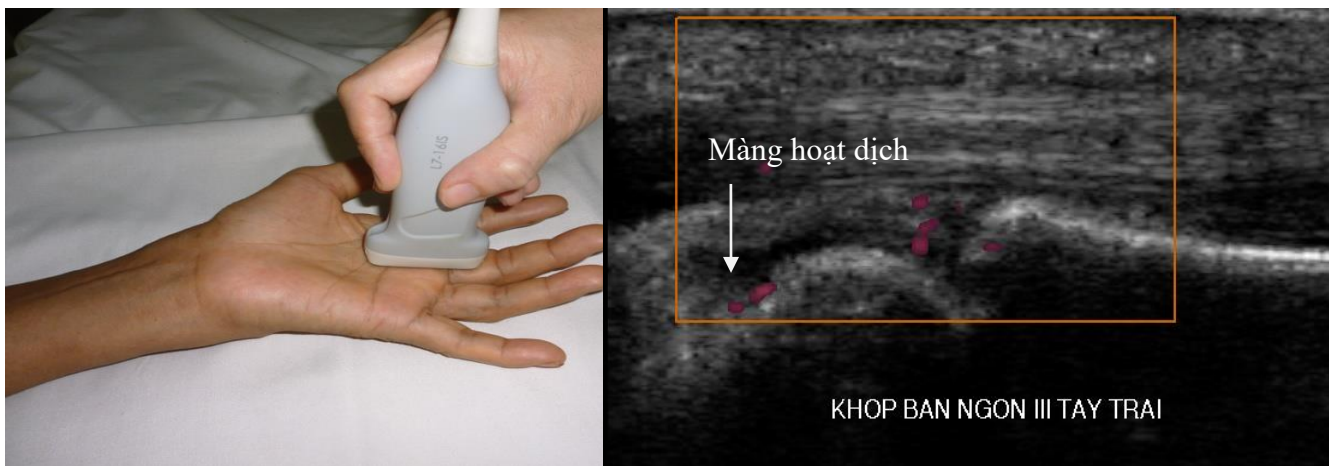


**Hình 2.7. Mặt cắt dọc bên và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

Các mặt cắt siêu âm khớp bàn ngón tay III (MCP III)

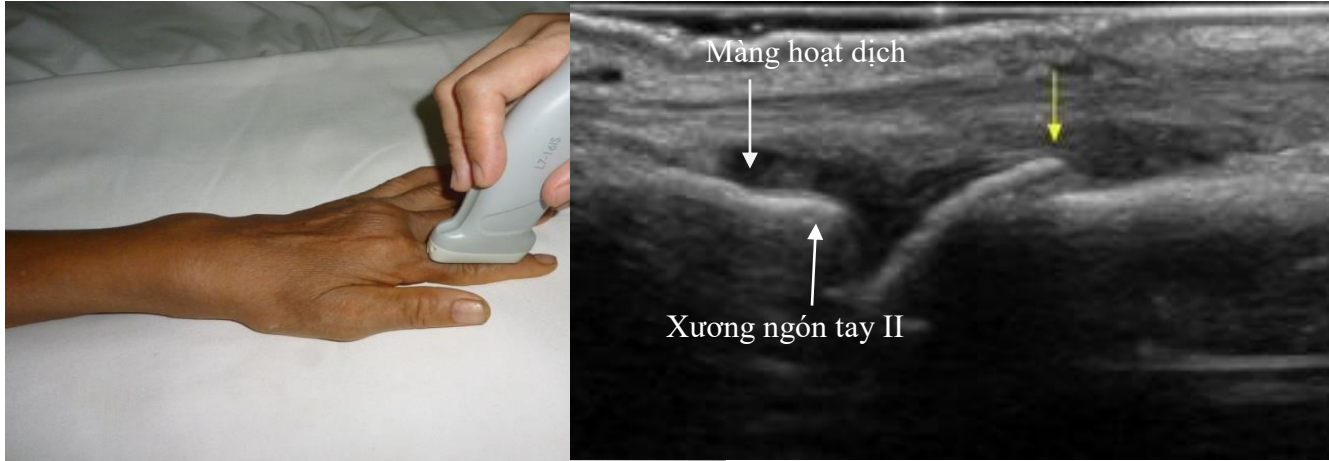


**Hình 2.8. Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

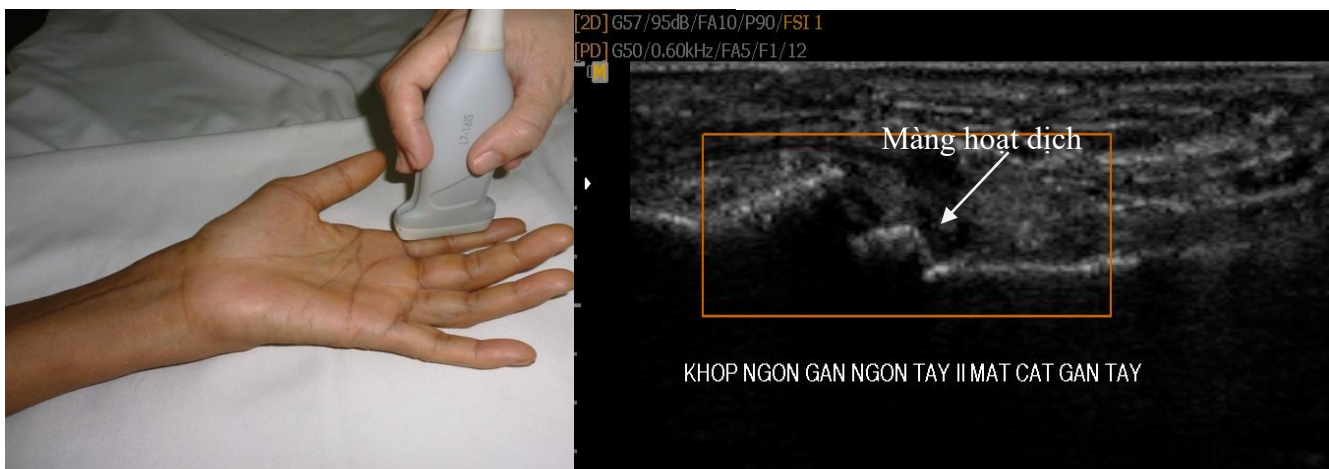


**Hình 2.9. Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

Các mặt cắt siêu âm khớp gần ngón tay II (PIP II)

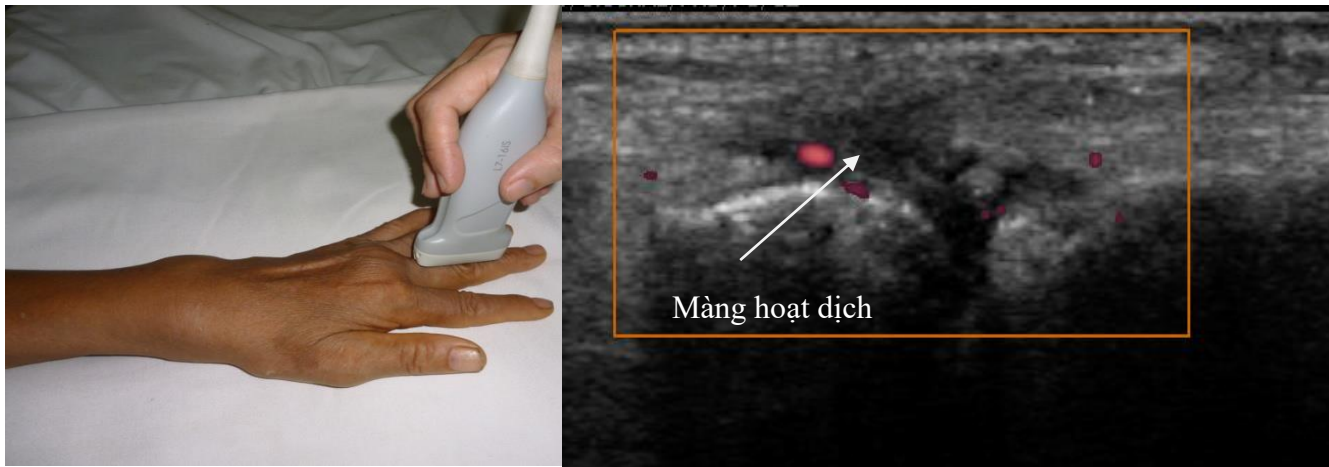


***Hình 2.10. Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)***



***Hình 2.11. Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)***

Các mặt cắt siêu âm khớp gần ngón tay III (PIP III)

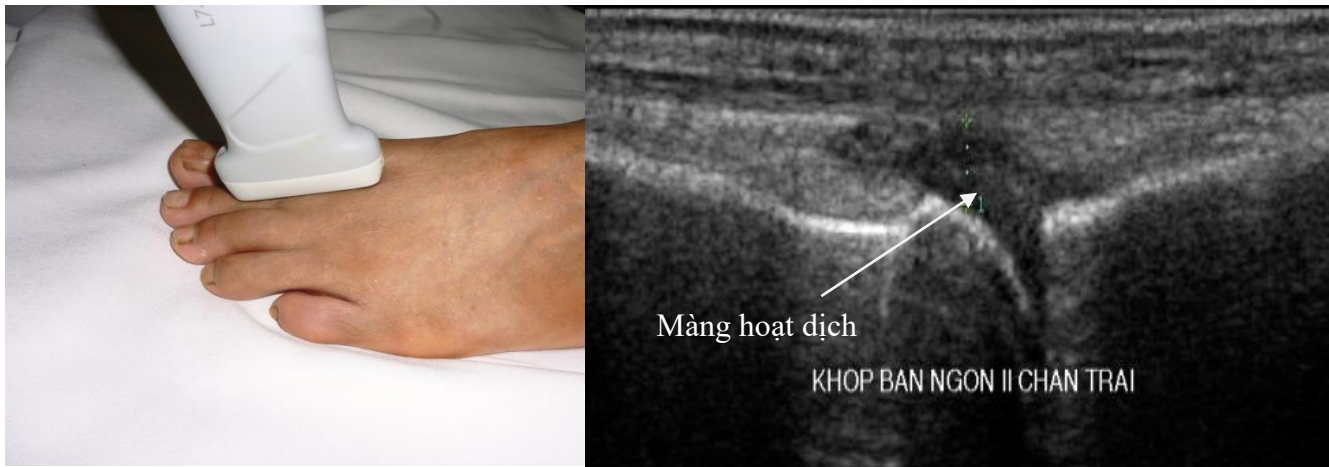


***Hình 2.12. Mặt cắt dọc mu tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)***

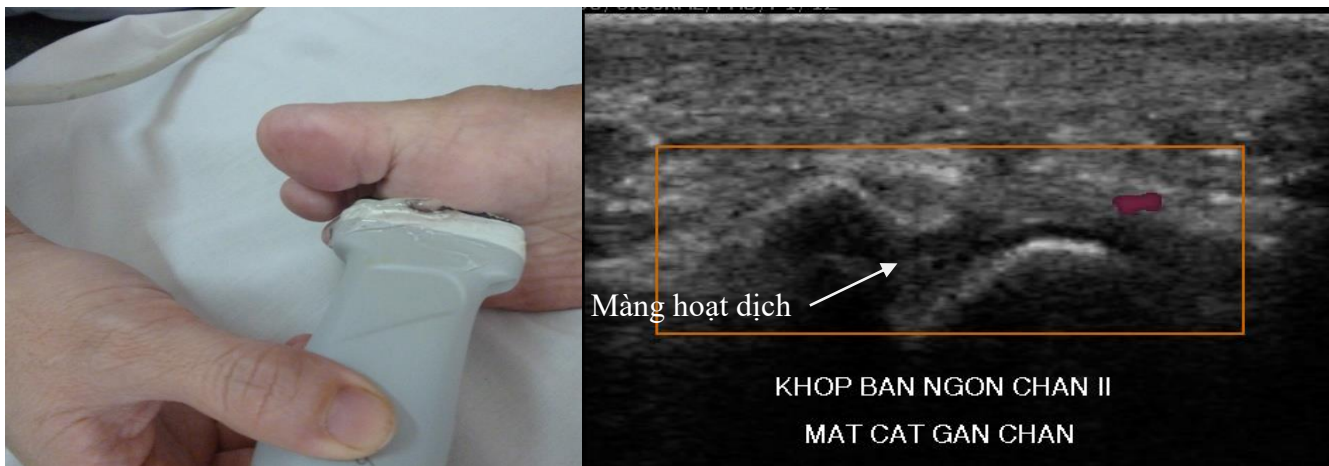


***Hình 2.13. Mặt cắt dọc gan tay và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)***

Các mặt cắt siêu âm khớp bàn ngón chân II (MTP II)

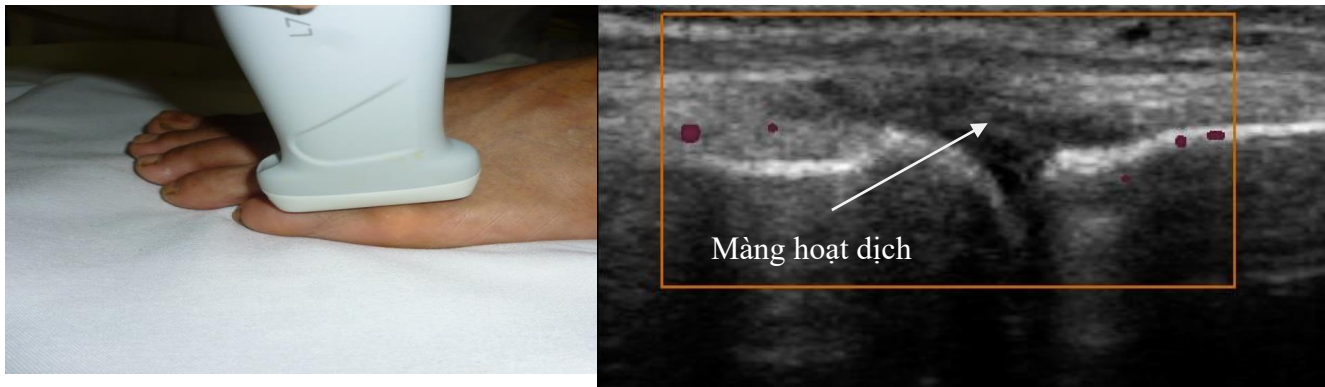


***Hình 2.14. Mặt cắt dọc mu chân và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)***

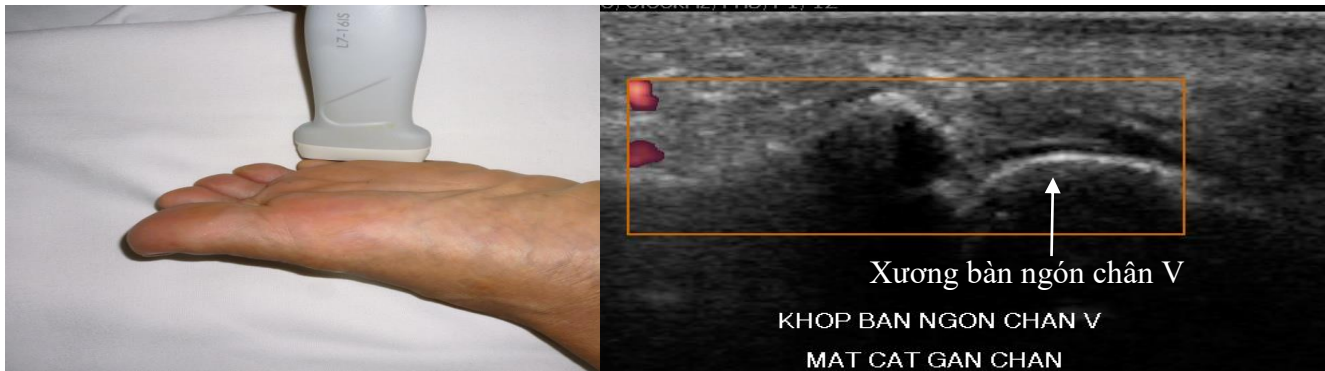


***Hình 2.15. Mặt cắt dọc gan chân và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)***

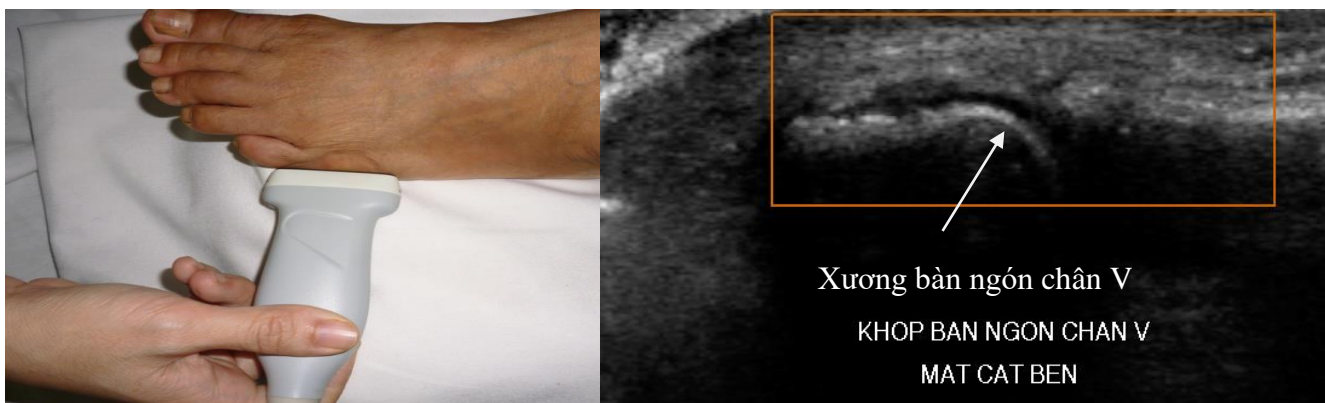
Các mặt cắt siêu âm khớp bàn ngón chân V (MTP V)



**Hình 2.16. Mặt cắt dọc mu chân và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**



**Hình 2.17. Mặt cắt dọc gan chân và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**



**Hình 2.18. Mặt cắt dọc bên và hình ảnh siêu âm tương ứng
(BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)**

Các thông số khảo sát trên siêu âm:

+ Đánh giá viêm màng hoạt dịch bằng siêu âm [7]

Tùy theo mức độ viêm màng hoạt dịch, tính điểm Gray- scale (GS) từ 0 điểm đến 3 điểm, GS (0-3). Khảo sát trên 9 mặt cắt (bảng 2.1). Phạm vi tổng điểm từ 0 điểm đến 27 điểm GSUS (0- 27).

Nghiên cứu chọn tiêu chuẩn đánh giá và phân độ viêm màng hoạt dịch theo OMERACT [7], [86],[87],[88]:

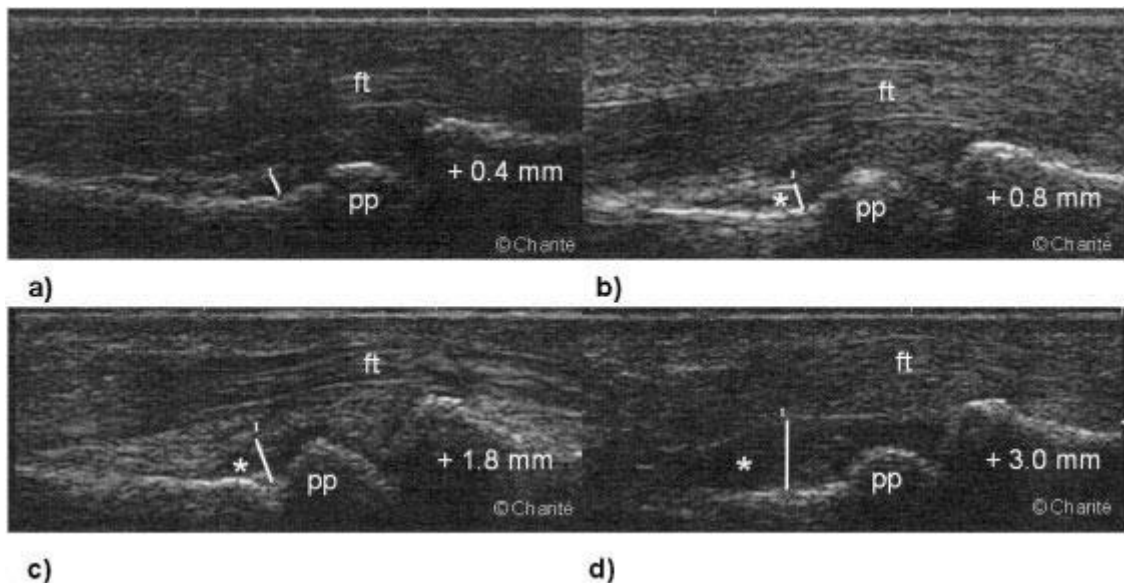
+ **Đánh giá viêm màng hoạt dịch:** Được coi là có viêm màng hoạt dịch khi độ dày màng hoạt dịch khớp cổ tay $\geq 3,0$ mm; Khớp MCP II, MCP III, MTP II, MTP V $\geq 1,0$ mm; Khớp PIP II, PIP III $\geq 0,5$ mm.

+ Phân độ viêm màng hoạt dịch:

Khớp cổ tay: Độ 0: màng hoạt dịch $< 3,0$ mm; độ 1: $3,0$ mm- $< 4,0$ mm; độ 2: $4,0$ mm – $< 5,0$ mm; độ 3: ≥ 5 mm

Khớp MCP II, MCP III, MTP II, MTP V: Độ 0: màng hoạt dịch $< 1,0$ mm; độ 1: $1,0$ mm- $< 2,0$ mm; độ 2: $2,0$ mm – $< 3,0$ mm; độ 3: $\geq 3,0$ mm

Khớp PIP II, PIP III: Độ 0: màng hoạt dịch $< 0,5$ mm; độ 1: $0,5$ mm - $< 1,5$ mm; độ 2: $1,5$ mm – $< 2,5$ mm; độ 3: $\geq 2,5$ mm.



Hình 2.19. Viêm màng hoạt dịch trên siêu âm [7]

a - độ 0; b - độ 1; c - độ 2; d - độ 3. ft - gân gấp; pp - xương đốt bàn tay;

* - viêm màng hoạt dịch.

+ Đánh giá tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch bằng siêu âm Doppler năng lượng

Nghiên cứu sử dụng phương pháp định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Vreju F (2011) [3]:

Tùy theo mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, cho điểm từ nhẹ đến nặng từ 0 điểm đến 3 điểm:

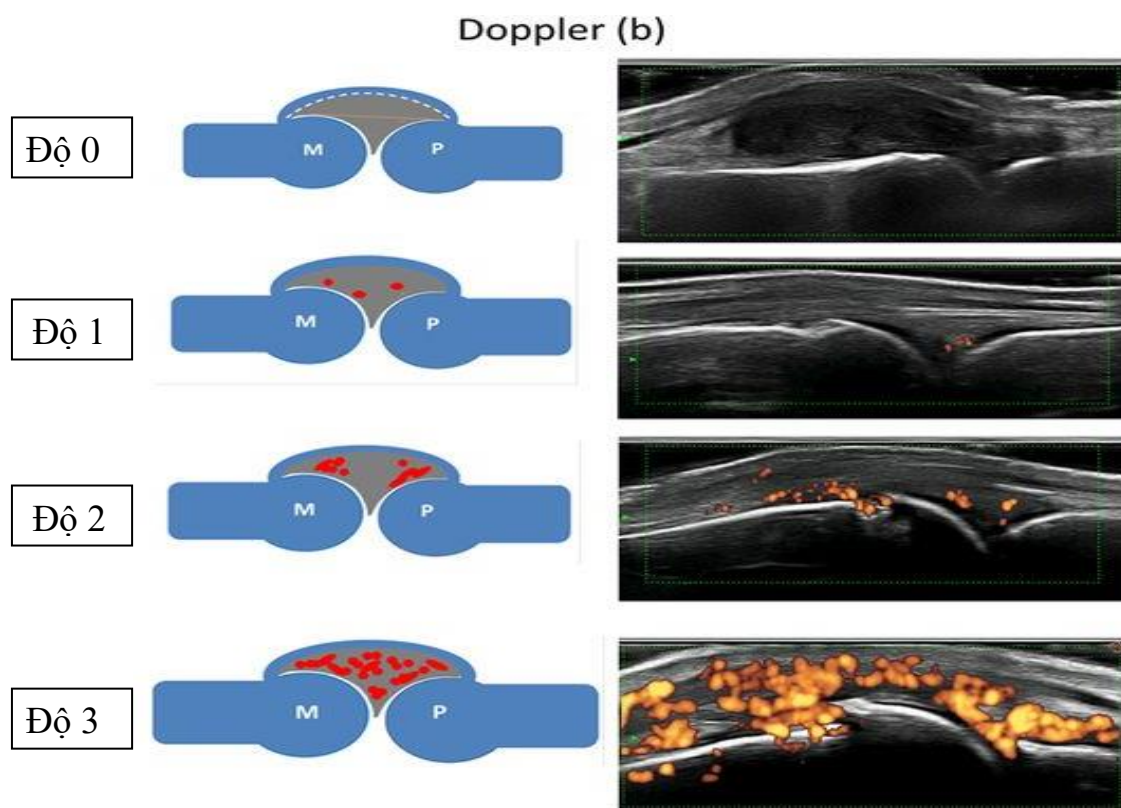
0 điểm: không có tín hiệu mạch

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, tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm $> 1/2$ diện tích màng hoạt dịch.

Theo thang điểm US7, khảo sát trên 13 mặt cắt (bảng 2.1). Phạm vi tổng điểm từ 0 điểm đến 39 điểm PDUS (0- 39).



Hình 2.20. Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng [86]

+ Viêm gân, bao gân

Trên siêu âm là hình ảnh gân, bao gân giảm âm, có thể có dịch quanh gân. Tính điểm theo có sự xuất hiện hình ảnh viêm gân, bao gân hay không.

1 điểm: có xuất hiện

0 điểm: không xuất hiện.

Khảo sát trên 7 mặt cắt (bảng 2.1). Phạm vi điểm: trên siêu âm từ 0 điểm đến 7 điểm, GS (0- 7). Trên siêu âm Doppler năng lượng từ 0 điểm đến 21 điểm, PD (0- 21).



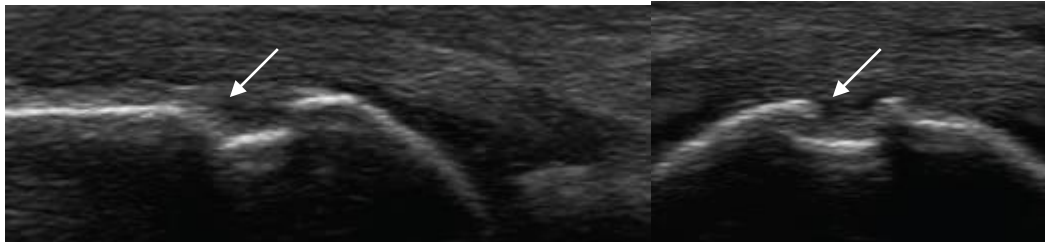
Hình 2.21. Viêm gân gấp ngón II ở mặt cắt gan tay khớp bàn ngón tay II trên siêu âm [7]

+ **Bào mòn xương:** trên siêu âm là hình ảnh bề mặt xương mất tính chất liên tục, xuất hiện trên hai mặt cắt vuông góc. Tính điểm theo có sự xuất hiện bào mòn xương hay không.

1 điểm: có xuất hiện bào mòn xương

0 điểm: không xuất hiện

Khảo sát trên 14 mặt cắt (bảng 2.1). Phạm vi điểm từ 0 điểm đến 14 điểm (0-14).



Hình 2.22. Hình ảnh bào mòn xương trên siêu âm [7]

2.3.4.3. Xét nghiệm

- Bilan viêm:

+ Tốc độ máu lắng: Tốc độ máu lắng được làm theo phương pháp Westergren bằng máy Monitor 100 của hãng Electa Lab (Italia), được thực hiện tại khoa Huyết học- Bệnh viện Bạch Mai.

Đánh giá: tăng khi ESR giờ đầu trên 15mm ở nam và trên 20mm ở nữ.

+ Nồng độ CRP huyết thanh: Nồng độ CRP huyết thanh được tiến hành tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Bạch Mai theo phương pháp miễn dịch đo độ đục bằng máy AU 640 của hãng Olympus.

Đánh giá: nồng độ CRP > 0,5mg/dl được coi là tăng.

- Xét nghiệm miễn dịch:

+ Yếu tố dạng thấp huyết thanh: được thực hiện tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Bạch Mai theo phương pháp đo độ đục, nồng độ trên 14 IU/ml được coi là dương tính.

+ Xét nghiệm anti CCP: được thực hiện tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Bạch Mai: nồng độ trên 20U/l được coi là dương tính.

2.3.4.4. X- quang

Bệnh nhân được chụp X- quang quy ước bàn tay và bàn chân thẳng- nghiêng bên khớp được chọn siêu âm, tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai, do kỹ thuật viên đảm nhiệm:

- Thông số chụp: 40 – 45 KV, 25 mA/0,1s

- Tiêu điểm: bóng đèn – bàn tay: 1m, bóng đèn – bàn chân: 1m

- Tư thế bệnh nhân: chụp bàn tay thẳng: bệnh nhân ngồi, tay và cẳng tay để trên mặt bàn, cánh tay dạng 90 độ so với thân, cẳng tay và bàn tay sắp 90 độ so với cánh tay, kỹ thuật viên chỉnh trục nối 2 mỏm châm quay – trụ song song với giá phim, tia trung tâm khu trú vào điểm giữa đường nối 2 mỏm trâm quay- trụ, bóng tia x chiếu từ trên xuống vuông góc với phim.

- Chụp bàn tay nghiêng: bệnh nhân nằm ngửa trên bàn chụp hoặc ngồi trên ghế cạnh bàn chụp, tay bên cần chụp khuỷu tay gấp nhẹ, bàn tay nghiêng, các ngón tay duỗi, ngón I ở trên, đặt bờ trong cổ tay sát phim và khớp cổ tay vào giữa phim. Chỉnh trục nối 2 mỏm châm quay –trụ vuông góc với giá phim. Bóng tia x chiếu từ trên xuống vuông góc, tia trung tâm khu trú vào mỏm trâm quay.

- Chụp bàn chân thẳng: bệnh nhân nằm ngửa hoặc ngồi trên bàn chụp, bàn chân bên cần chụp xoay nhẹ vào trong để xương đốt bàn IV vuông góc với phim, bóng tia x chiếu từ trên xuống vuông góc với phim, tia trung tâm khu trú vào điểm giữa đường nối 2 mắt cá.

- Chụp bàn chân nghiêng: bệnh nhân nằm hoặc ngồi trên bàn chụp, chân bên cần chụp đặt nghiêng, chỉnh bờ ngoài xương gót sát phim, bóng tia x chiếu từ trên xuống vuông góc với phim, tia trung tâm khu trú vào điểm trên mắt cá trong 1 khoát ngón tay.

- Tiêu chuẩn phim đạt yêu cầu: phim chụp sáng, lấy được toàn bộ khối xương bàn tay, bàn chân, thấy rõ được các đường viền của xương, phân biệt được các mốc giải phẫu. Thấy rõ ranh giới vùng vỏ và vùng tuỷ của xương.

- Đánh giá kết quả do bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh đảm nhiệm theo kiểu mẫu thống nhất. Đánh giá các thông số: mật chất khoáng đầu xương, hẹp khe khớp, bào mòn xương. Trong đó đánh giá bào mòn xương: chỉ đánh giá có tổn thương bào mòn hoặc không. Có là 1 điểm, không có là 0 điểm theo thang điểm US7, tính tổng số điểm khuyết xương tại 7 khớp (0 - 7

điểm). Không cho điểm tổn thương theo mức độ bào mòn, kể từ tổn thương nhỏ nhất khi có mất vỏ xương kín đáo cho đến bào mòn xương mức độ nặng nhất và mọi hình thái bào mòn (bào mòn bờ rìa, giả nang hay bào mòn phá hủy bề mặt).

Dựa vào các tổn thương trên XQ, chia thành 4 giai đoạn theo Steinbrocker:

- + Giai đoạn I: XQ chưa có thay đổi, chỉ có hình ảnh mất chất khoáng đầu xương
- + Giai đoạn II: có hình bào mòn xương, hình hốc trong xương, hẹp nhẹ khe khớp.
- + Giai đoạn III: khe khớp hẹp rõ, nhام nhỏ, dính khớp một phần.
- + Giai đoạn IV: Dính khớp và biến dạng trầm trọng, bán trật khớp, lệch trục khớp.

2.3.4.5. Các chỉ số theo dõi hiệu quả điều trị:

- **Chỉ số CDAI, SDAI, DAS 28**

- **Thang điểm HAQ:** Đánh giá khả năng vận động của bệnh nhân theo bộ câu hỏi HAQ- DI (Health Assessment Question Disability Index) [89].

Thang điểm này gồm 8 phạm trù là: 1) Mặc quần áo; 2) Sự trở dậy; 3) ăn uống; 4) Đi bộ; 5) vệ sinh thân thể; 6) Tầm với; 7) cầm nắm và vịn; 8) Các hoạt động thường ngày. Trong mỗi phạm trù, bệnh nhân sẽ đánh dấu vào ô thích hợp nhất về mức độ vận động của bệnh nhân trong tuần vừa qua.

Cách cho điểm:

Không gặp khó khăn = 0 điểm Rất khó khăn = 2 điểm

Hơi khó khăn = 1 điểm Không thể làm được = 3 điểm

Điểm HAQ về mức độ khuyết tật về vận động của bệnh nhân sẽ là tổng điểm của các phạm trù chia cho số phạm trù đã được trả lời, điểm sẽ giao động từ 0 đến 3 điểm. Nếu có hơn 2 phạm trù không có câu trả lời, không được tính điểm.

HAQ = 0 : Không cần sự trợ giúp nào

HAQ = 1 : Cần dụng cụ trợ giúp đặc biệt

HAQ = 2 : Cần sự trợ giúp của người khác

HAQ = 3 : Cần cả sự trợ giúp của dụng cụ đặc biệt và người khác.

Tiêu chuẩn đánh giá lui bệnh theo ACR 20, ACR 50, ACR 70 [90]

Giảm 20%, 50%, 70% số lượng khớp sưng, khớp đau. Giảm 20%, 50%, 70% của 3 trong 5 thông số sau: Đánh giá mức độ bệnh của bác sỹ, đánh giá mức độ bệnh của bệnh nhân, đánh giá mức độ đau của bệnh nhân, CRP hoặc máu lắng, điểm số trong bộ câu hỏi đánh giá khả năng vận động của bệnh nhân (HAQ-DI).

Tiêu chuẩn đánh giá cải thiện hoạt động bệnh theo EULAR

Dựa vào hiệu số của DAS 28 trước điều trị với DAS 28 sau điều trị.

Hiệu số $< 0,6$: không cải thiện

$0,6 \leq$ hiệu số $< 1,2$: cải thiện trung bình

Hiệu số $> 1,2$: cải thiện tốt.

Đánh giá bằng siêu âm:

Theo dõi các thông số trên siêu âm: tổng điểm siêu âm 7 khớp GSUS và tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp PDUS theo thang điểm US7, tỉ lệ bào mòn xương tại các thời điểm sau điều trị 3 tháng (T1), 6 tháng (T2) so với thời điểm trước điều trị (T0), và so sánh các thông số này tại thời điểm T2 với T1.

2.3.5. Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 với các thuật toán thống kê y học.

- Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.
- Dùng test t để so sánh các giá trị trung bình.
- Dùng kiểm định khi bình phương để so sánh tỉ lệ giữa các phân nhóm.

- Phân tích hồi quy tuyến tính đánh giá mối tương quan giữa các biến định lượng và hồi quy logistic đối với các biến định tính.

- Độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong của tổng điểm siêu âm 7 khớp GSUS và tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp PDUS theo thang điểm US7 được ước tính bằng phân tích ROC (Receiver Operating Characteristic).

Phân tích tương quan Spearman được sử dụng để đánh giá mức độ tương quan giữa các biến định lượng. Hệ số tương quan giữa hai biến định lượng gọi là hệ số tương quan r : $r < 0$: tương quan nghịch biến; $r > 0$: tương quan đồng biến; $r = 0$ không tương quan; $r < 0,3$: tương quan yếu hay tương quan lỏng lẻo; $r: 0,3 - 0,5$: tương quan trung bình; $r: 0,5 - 0,7$: tương quan chặt chẽ; $r > 0,7$: tương quan rất chặt chẽ.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

- Chúng tôi tiến hành nghiên cứu sau khi được sự đồng ý của lãnh đạo khoa Cơ xương khớp Bệnh Viện Bạch Mai, Bộ môn Nội Trường Đại học Y Hà Nội.

- 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:

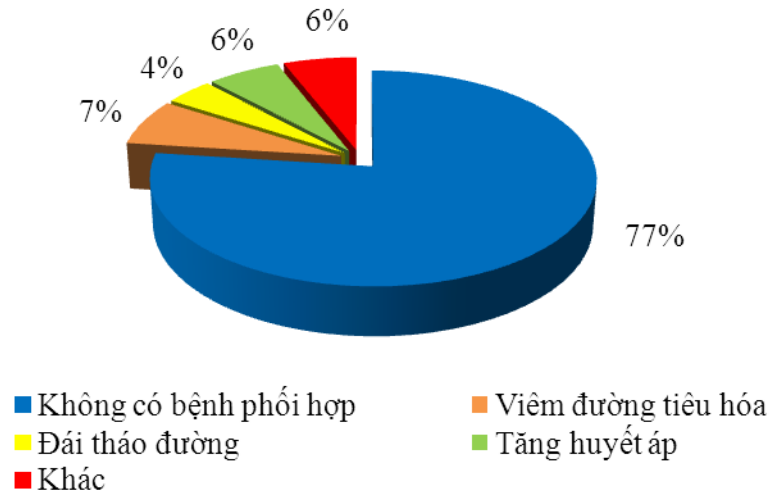
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm ban đầu T0

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới, nghề nghiệp

Đặc điểm nhân khẩu học	Số lượng bệnh nhân (n=128)	Tỉ lệ %
Nhóm tuổi		
< 40 tuổi	8	6,3
40- < 50 tuổi	24	18,8
50- <60 tuổi	57	44,5
60- <70 tuổi	31	24,2
Trên 70 tuổi	8	6,3
Tuổi trung bình (SD)	54,9 ± 9,9	
Giới tính		
Nam	15	11,7
Nữ	113	88,3
Nghề nghiệp		
Nông dân	87	68,0
Công nhân	7	5,5
Viên chức/Văn phòng	9	7,0
Nghỉ hưu	14	10,9
Khác	11	8,6

Nhận xét: Tuổi trung bình của người bệnh trong nghiên cứu là $54,9 \pm 9,9$ tuổi. Trong đó, nhóm tuổi từ 50- < 60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 44,5%. Phần lớn đối tượng là nữ với tỉ lệ 88,3%. Nghề nghiệp chủ yếu là nông dân (68%).



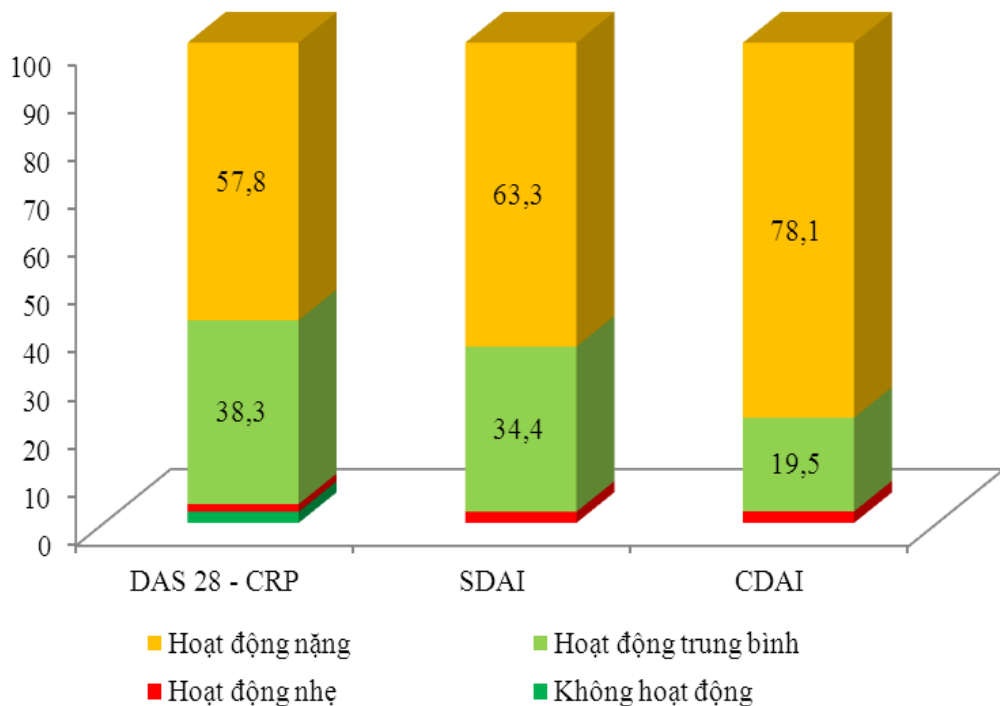
Biểu đồ 3.1. Đặc điểm bệnh lý nền của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Có 30/128 người bệnh (chiếm 23%) có bệnh lý nền. Trong đó, phổ biến nhất là viêm đường tiêu hóa (7%), tiếp đến là tăng huyết áp (6%) và đái tháo đường (4%).

Bảng 3.2. Các đặc điểm lâm sàng tại thời điểm ban đầu T0 (n=128)

Chỉ số lâm sàng	Giá trị trung bình (TB \pm SD)	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Số khớp đau	10,5 \pm 4,3	2	24
Số khớp sưng	6,0 \pm 3,0	0	16
VAS	6,5 \pm 1,2	2	8
Số khớp biến dạng	1,4 \pm 2,0	0	10
Cứng khớp buổi sáng (phút)	45,2 \pm 34,5	0	120
DAS-28 (CRP)	5,3 \pm 1,1	2,3	7,5
DAS-28 (ESR)	5,8 \pm 1,0	2,2	7,8
SDAI	34,2 \pm 12,6	4	76
CDAI	29,7 \pm 9,8	4	72

Nhận xét: Trung bình số lượng khớp đau và khớp sưng ở đối tượng nghiên cứu lần lượt là 10,5 và 6,0. Trung bình điểm VAS là $6,5 \pm 1,2$. Thời gian trung bình cứng khớp buổi sáng của bệnh nhân là $45,2 \pm 34,5$ phút. Trung bình chỉ số DAS28- CRP và DAS28- ESR ở người bệnh lần lượt là $5,3 \pm 1,1$ và $5,8 \pm 1,0$. Trong khi đó, trung bình chỉ số SDAI và CDAI là $34,2 \pm 12,6$ và $29,7 \pm 9,8$.



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm các chỉ số DAS28- CRP, SDAI và CDAI tại T0

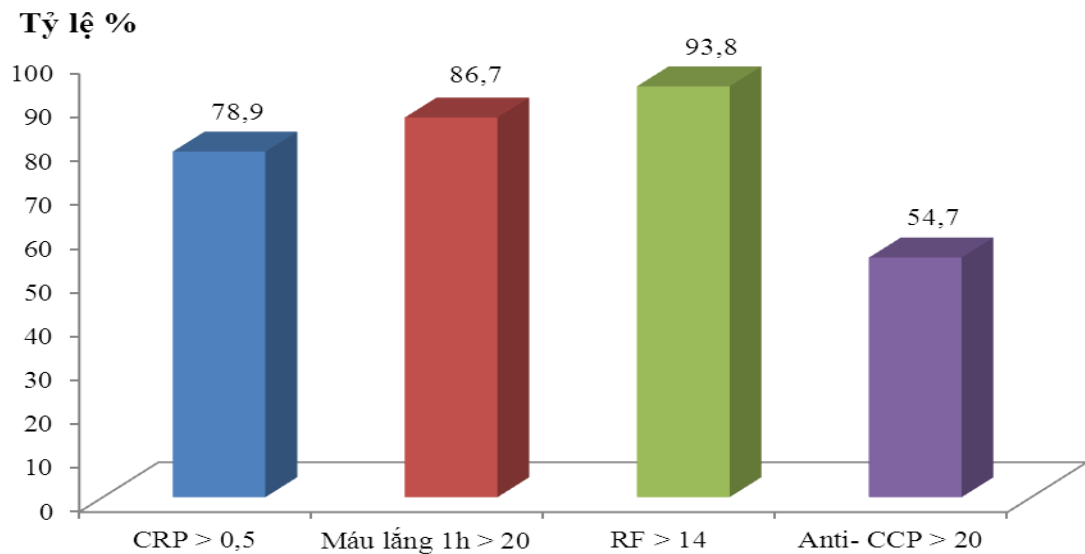
Nhận xét: Tại thời điểm ban đầu (T0), phần lớn người bệnh đều có mức độ hoạt động của bệnh ở mức nặng theo các chỉ số DAS28- CRP, SDAI và CDAI. Cụ thể, tỉ lệ bệnh hoạt động nặng lần lượt là 57,8%, 63,3% và 78,1%.

Bảng 3.3. Một số đặc điểm lâm sàng khác tại thời điểm T0

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân (n=128)	Tỉ lệ %
Thời gian mắc bệnh TB (năm)	$5,0 \pm 4,8$	
Chẩn đoán VKDT		
Theo tiêu chuẩn ACR 1987	121	94,5
Theo tiêu chuẩn EULAR 2010	7	5,5
Giai đoạn bệnh		
Giai đoạn 1	42	32,8
Giai đoạn 2	81	63,3
Giai đoạn 3	5	3,9
Vị trí khớp sưng đau đầu tiên		
Cổ tay	56	43,8
Cổ chân	5	3,9
Khớp gối	39	30,5
Bàn ngón tay	12	9,4
Bàn ngón chân	5	3,9
Khác	11	8,6
Chỉ số BMI		
Thiếu cân	16	12,5
Bình thường	107	83,6
Thừa cân	5	3,9

Nhận xét: Thời gian mắc bệnh trung bình là $5,0 \pm 4,8$ năm và phần lớn ở giai đoạn 2 (chiếm 63,3%). Khớp cổ tay và khớp gối là 2 vị trí khớp sưng đau đầu tiên phổ biến với tỉ lệ lần lượt là 43,8% và 30,5%. Phần lớn người bệnh đều có chỉ số BMI ở mức bình thường (chiếm 83,6%).

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng tại thời điểm ban đầu T0



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ bất thường một số chỉ số cận lâm sàng tại thời điểm T0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có CRP > 0,5 mg/dL là 78,9%. Máu lắng 1h > 20 là 86,7%. Có 93,8% bệnh nhân RF dương tính và 54,7% bệnh nhân Anti CCP dương tính.

Bảng 3.4. Đặc điểm tổn thương xương trên X- quang tại thời điểm T0

X- quang	Bào mòn xương		Hẹp khe khớp		Mất chất khoáng đầu xương	
	Số lượng (n=128)	Tỷ lệ %	Số lượng (n=128)	Tỷ lệ %	Số lượng (n=128)	Tỷ lệ %
MCP II	2	1,5	11	8,5	72	56,2
MCP III	2	1,5	13	10,1	75	58,5
PIP II	3	2,3	33	25,7	77	60,1
PIP III	5	3,9	32	25,0	74	57,8
MTP II	2	1,5	2	1,5	34	26,5
MTP V	2	1,5	6	4,6	31	24,2

Nhận xét: Tỷ lệ bào mòn xương phát hiện trên X- quang chiếm tỷ lệ thấp, cao nhất ở khớp PIP III với tỷ lệ 3,9%. Hẹp khe khớp cao nhất ở khớp PIP II với tỷ lệ 25,7%. Tỷ lệ mất chất khoáng đầu xương cao ở bệnh nhân nghiên cứu, trong đó cao nhất ở PIP với 60,1%.

3.2. 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

3.2.1. Đặc điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7

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

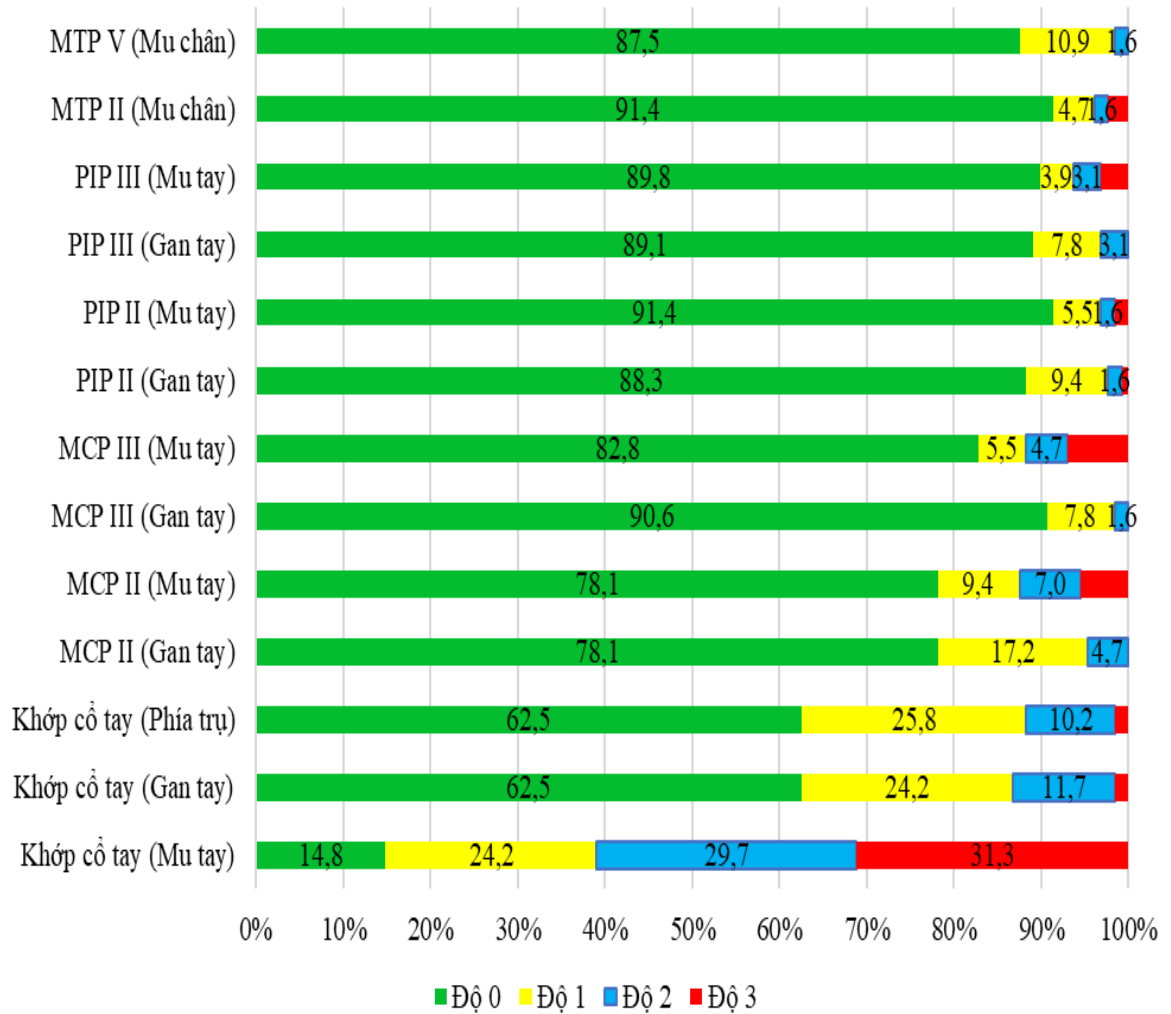
Viêm màng hoạt dịch (GSUS)	Bề dày (mm)	Điểm GSUS	Tỉ lệ viêm MHD	
	TB ± SD	TB ± SD	Số lượng (n=128)	Tỉ lệ %
Khớp cổ tay			110	85,9
Mu tay	5,3 ± 2,4	1,7 ± 1,2	94	73,4
Gan tay	2,2 ± 1,6	0,4 ± 0,7	42	32,8
Phía trụ	3,1 ± 1,7	0,7 ± 1,0	59	46,1
MCP II (Gan tay)	2,3 ± 1,9	1,7 ± 0,8	114	89,1
MCP III (Gan tay)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

Nhận xét: Tỉ 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 tỉ lệ lần lượt là 89,1% và 88,3%. Trung bình bề dày màng hoạt dịch ở hầu hết các khớp đánh giá nằm trong khoảng từ 1,2 – 5,3 mm, trong đó, cao nhất ở các khớp cổ tay với trung bình ở mu tay là 5,3 mm. 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	Tỉ lệ tăng sinh MM MHD	
	TB ± SD	Số lượng (n=128)	Tỉ lệ %
Khớp cổ tay		116	90,6
Mu tay	2,9 ± 1,6	109	85,2
Gan tay	1,1 ± 1,0	48	37,5
Phía trụ	1,1 ± 0,9	48	37,5
MCP II		42	32,8
Gan tay	0,3 ± 0,5	28	21,9
Mu tay	0,4 ± 0,8	28	21,9
MCP III		31	24,2
Gan tay	0,1 ± 0,4	12	9,4
Mu tay	0,4 ± 0,9	22	17,2
PIP II		20	15,6
Gan tay	0,1 ± 0,5	15	11,7
Mu tay	0,1 ± 0,5	11	8,6
PIP III		18	14,1
Gan tay	0,1 ± 0,4	14	10,9
Mu tay	0,2 ± 0,6	13	10,2
MTP II (Mu chân)	0,1 ± 0,5	11	8,6
MTP V (Mu chân)	0,2 ± 0,5	16	12,5
Tổng điểm	7,4 ± 5,0	120	93,8

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



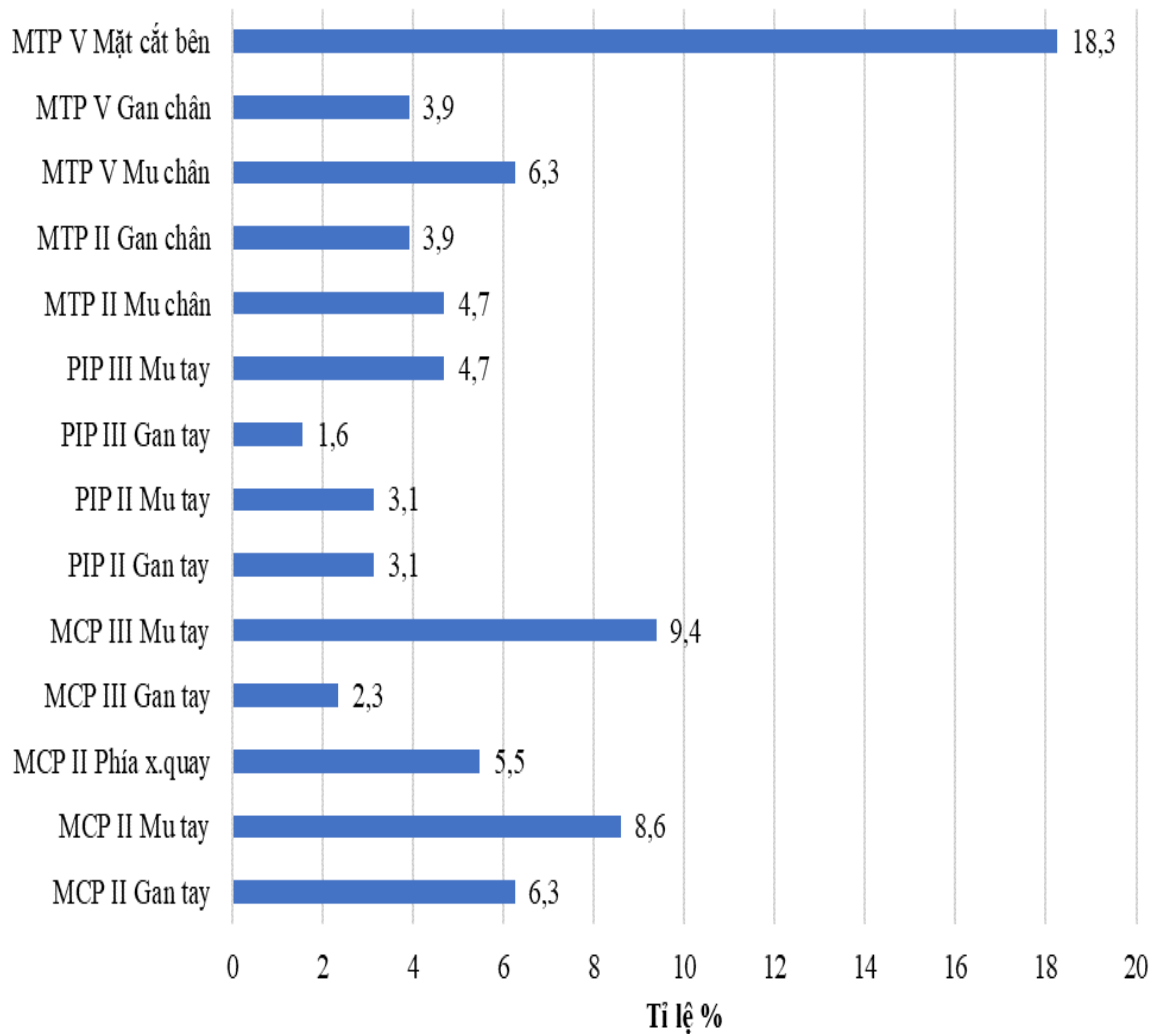
Biểu đồ 3.4. Đặc điểm tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch 7 khớp theo thang điểm US7 theo các mức độ tại T0

Nhận xét: Khớp cổ tay mặt cắt mu tay có tỉ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch cao nhất là 85,1% trong đó tỉ lệ tăng sinh mạch máu mức độ 3 nhiều nhất (31,2%).

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. Tỷ 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%.

3.2.2. So sánh khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương giữa siêu âm với lâm sàng và X- quang.

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)	Tỉ lệ %	Số lượng BN (n=128)	Tỉ 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 tỉ 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	Tỷ lệ %	Số lượng BN	Tỷ 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 $p < 0,05$.

3.3. 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

3.3.1. Mối tương quan giữa tổng điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với một số chỉ số lâm sàng

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 cứng khớp buổi sáng	128	0,16	0,04
Thang điểm HAQ	128	0,18	0,03

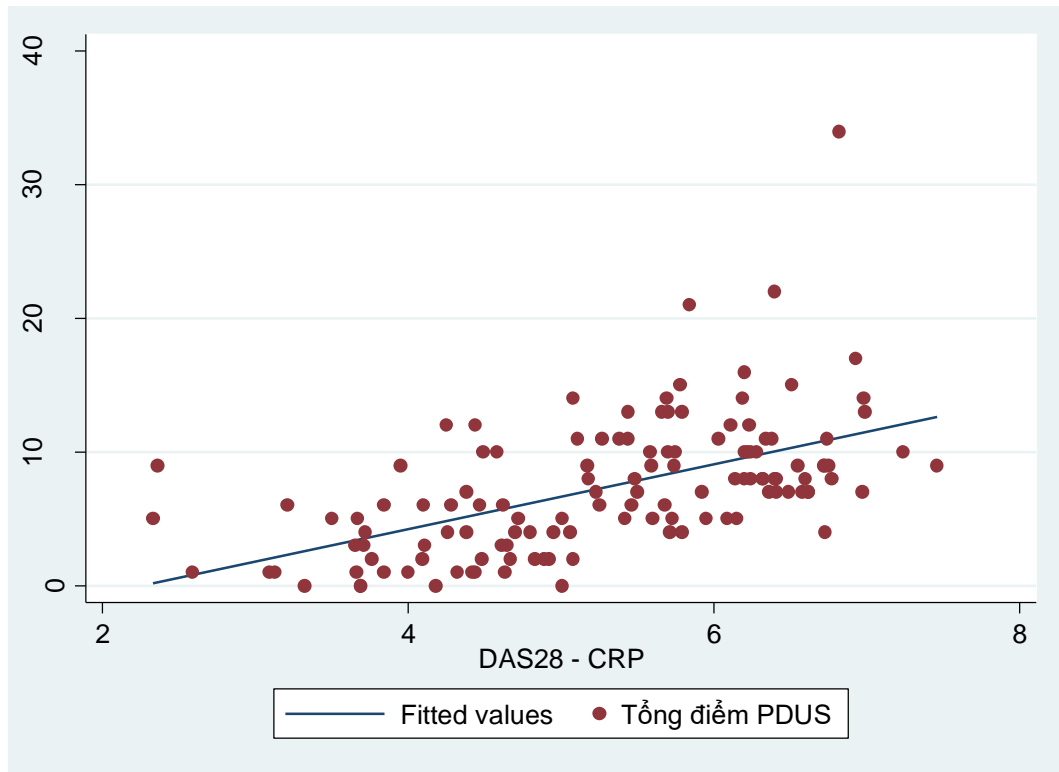
Nhận xét: Tổng điểm siêu âm GSUS có mối tương quan tuyến tính thuận, mức độ yếu với số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,05$.

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 cứng khớp buổi sáng	128	0,21	0,03
Thang điểm HAQ	128	0,20	0,02

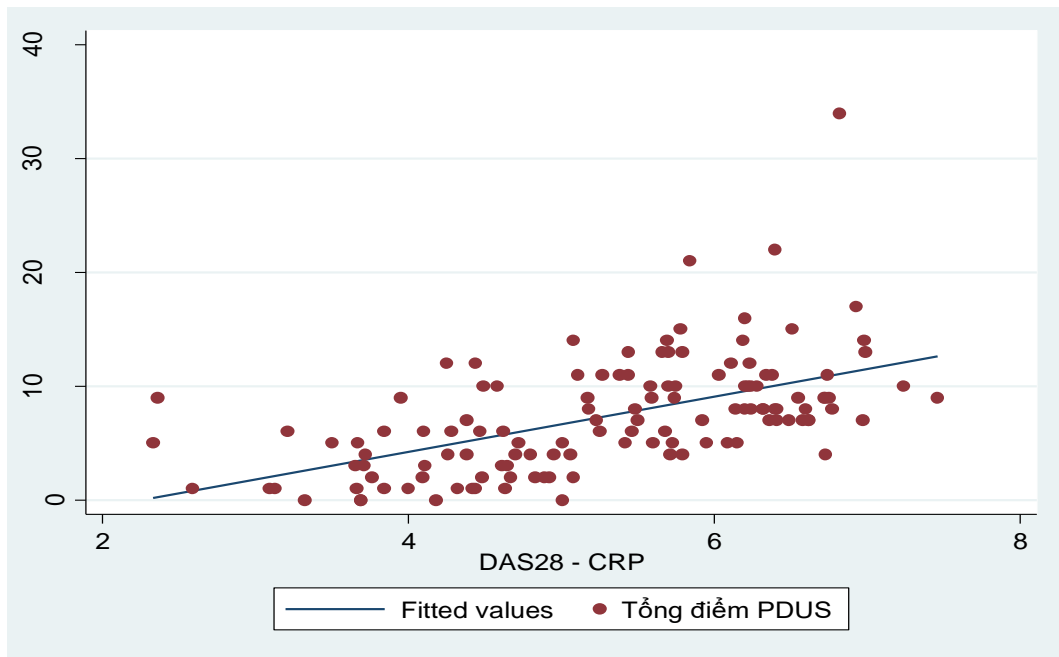
Nhận xét: Tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS có mối tương quan tuyến tính thuận, mức độ yếu với số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,05$.

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



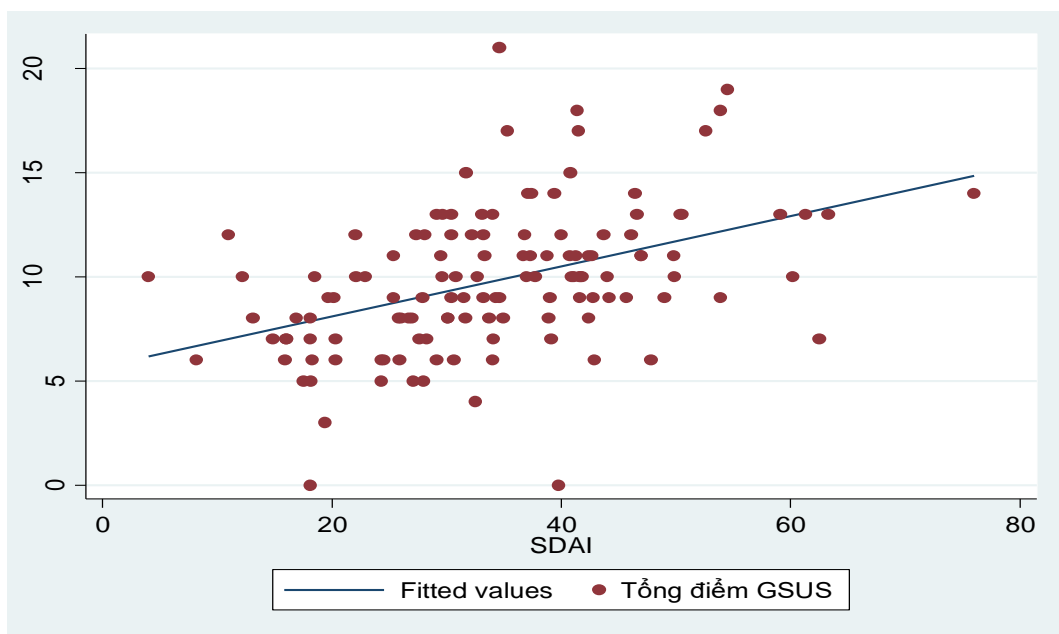
Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS 7 khớp và DAS28- CRP

Nhận xét: Tổng điểm GSUS và DAS28- CRP có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r= 0,49$ ($p < 0,001$).



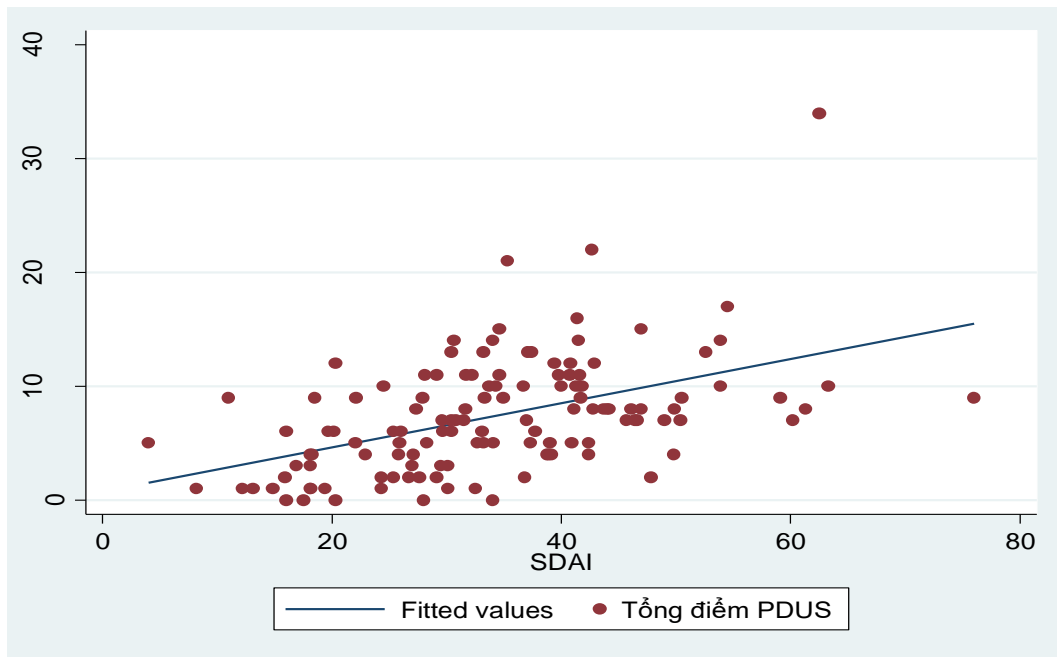
Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS 7 khớp và DAS28- CRP

Nhận xét: Tổng điểm PDUS và DAS28- CRP có mức độ tương quan chặt với hệ số tương quan $r = 0,55$ ($p \leq 0,001$).



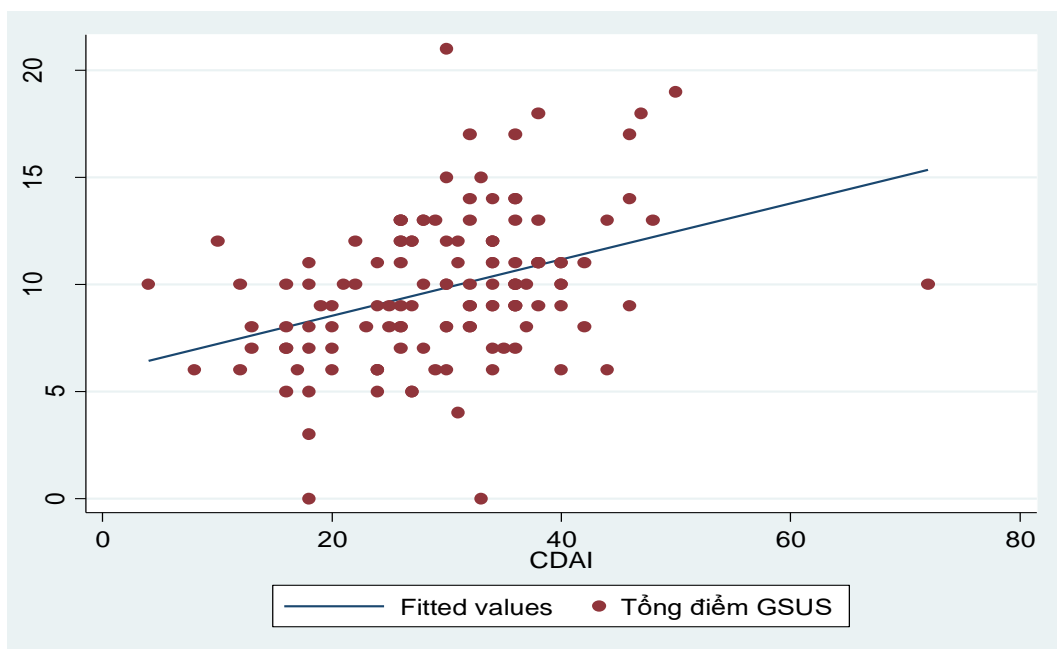
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS 7 khớp và SDAI

Nhận xét: Tổng điểm GSUS và SDAI có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r = 0,44$ ($p \leq 0,001$).



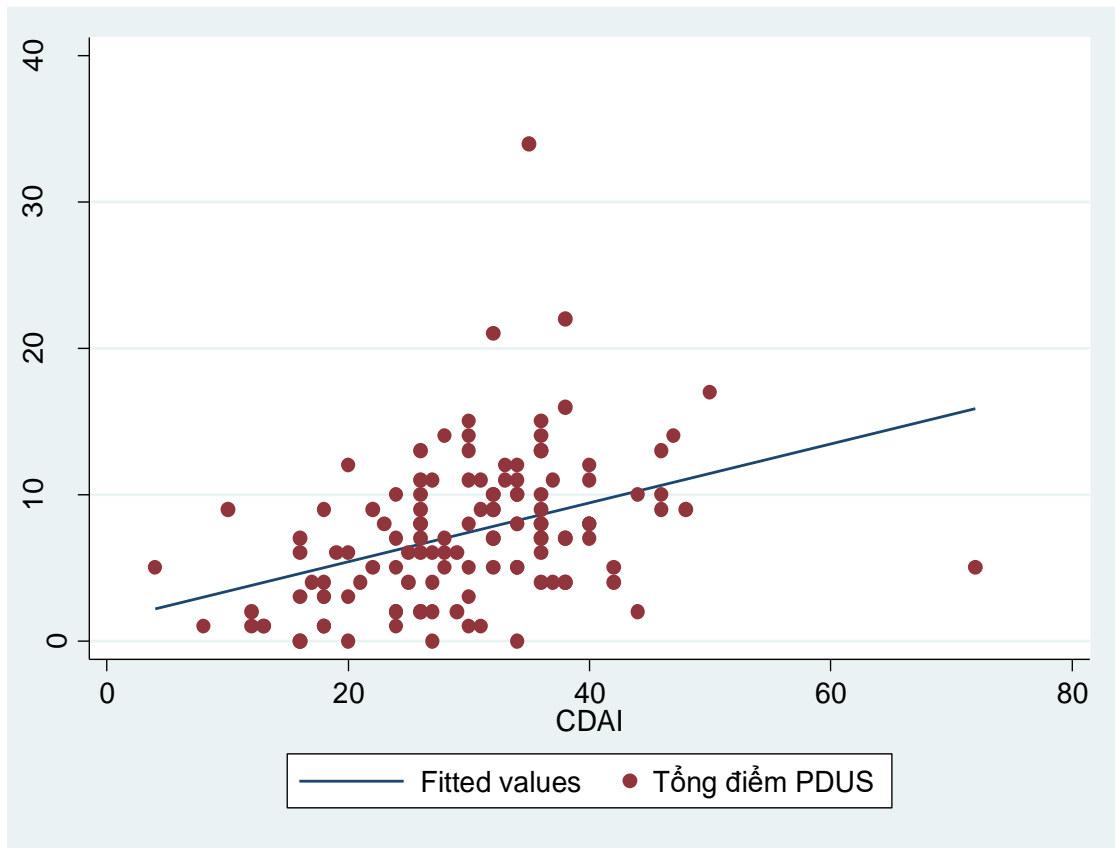
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS 7 khớp và SDAI

Nhận xét: Tổng điểm PDUS và SDAI có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r = 0,48$ ($p = 0,001$).



Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa tổng điểm siêu âm GSUS 7 khớp và chỉ số CDAI

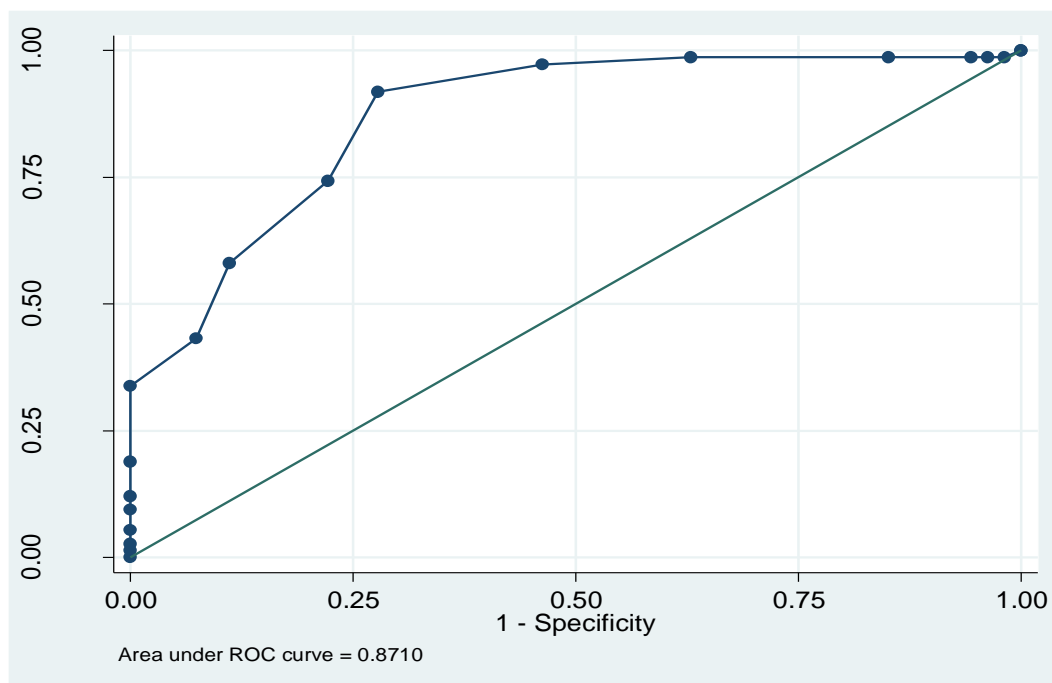
Nhận xét: Tổng điểm GSUS và chỉ số CDAI có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r = 0,37$ ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng PDUS 7 khớp và CDAI

Nhận xét: Tổng điểm PDUS 7 khớp và chỉ số CDAI có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r = 0,39$ ($p < 0,001$).

3.3.3. Tính 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.

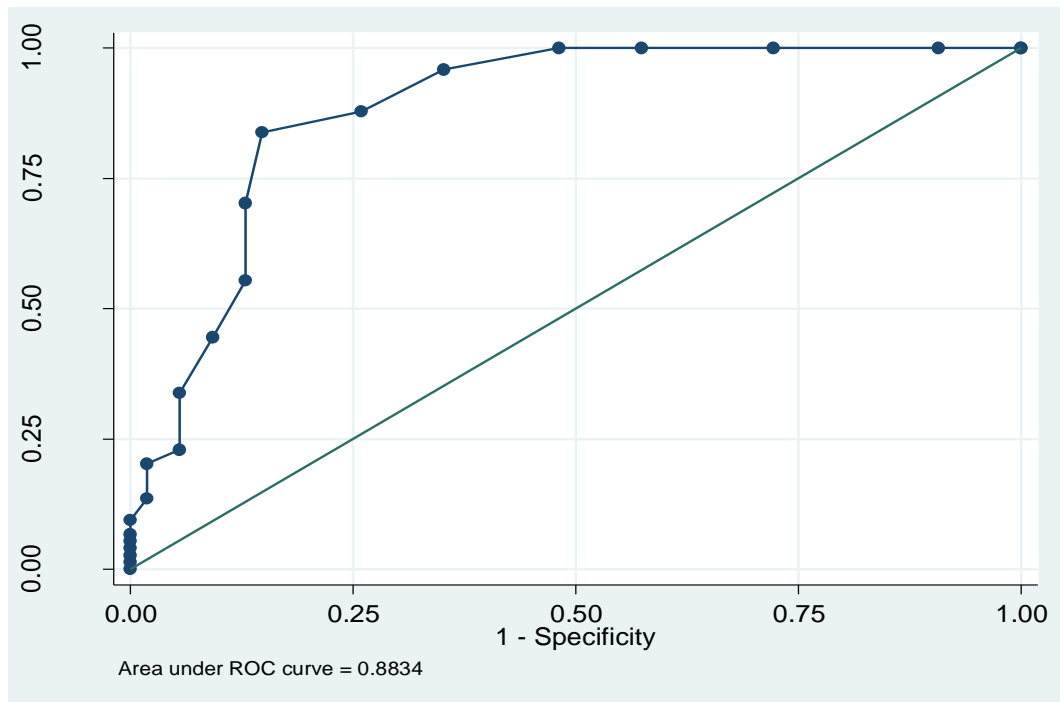


Biểu đồ 3.12. Diện tích dưới đường cong dự báo DAS28- CRP theo tổng điểm siêu âm 7 khớp (GSUS)

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 là 91,89% và độ đặc hiệu là 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 là 87,84% và độ đặc hiệu là 74,07%.

3.3.4. So sánh tổng điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với các chỉ số viêm

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.

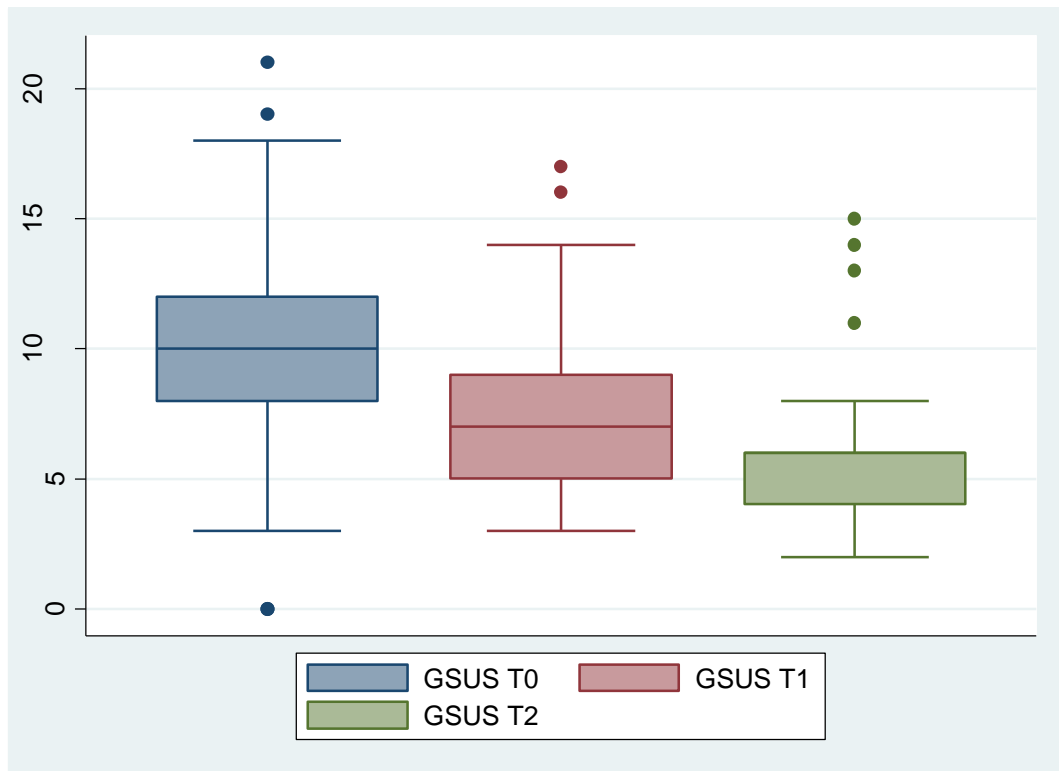
Bảng 3.16. So sánh tổng điểm siêu âm GSUS, siêu âm Doppler năng lượng PDUS với chỉ số máu lắng 1h

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). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

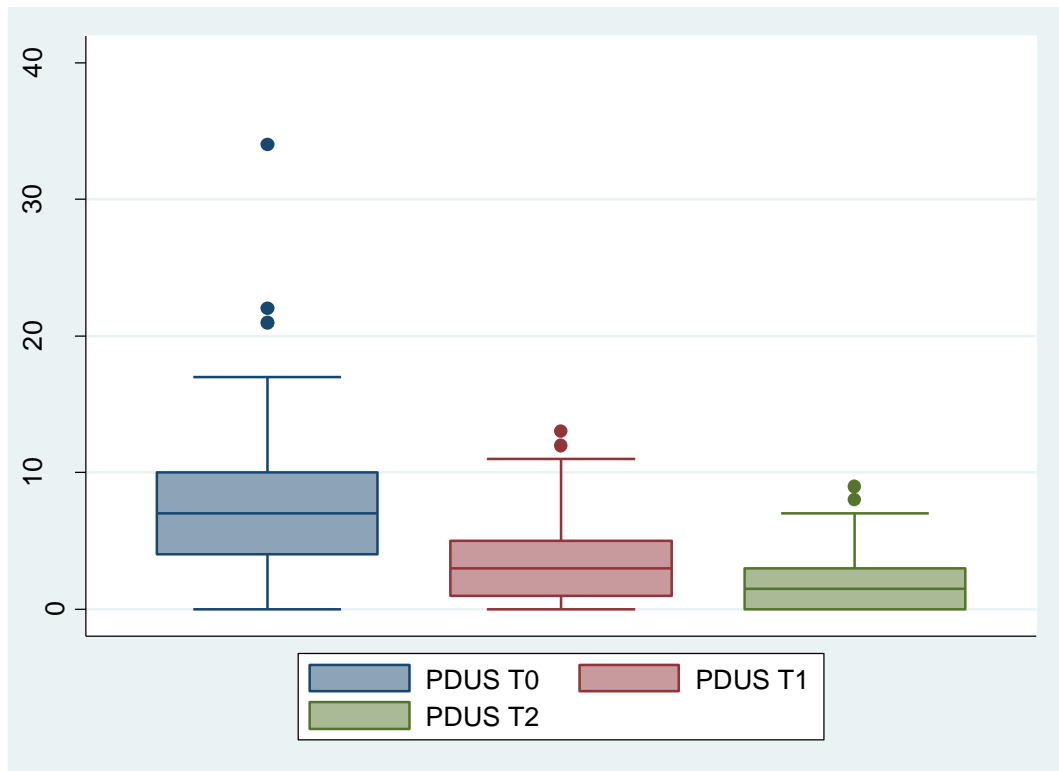
3.4. Theo dõi hiệu quả điều trị tại thời điểm sau 03 tháng (T1) và sau 06 tháng (T2) của bệnh nhân nghiên cứu (n= 50)

3.4.1. Theo dõi hiệu quả điều trị bằng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7



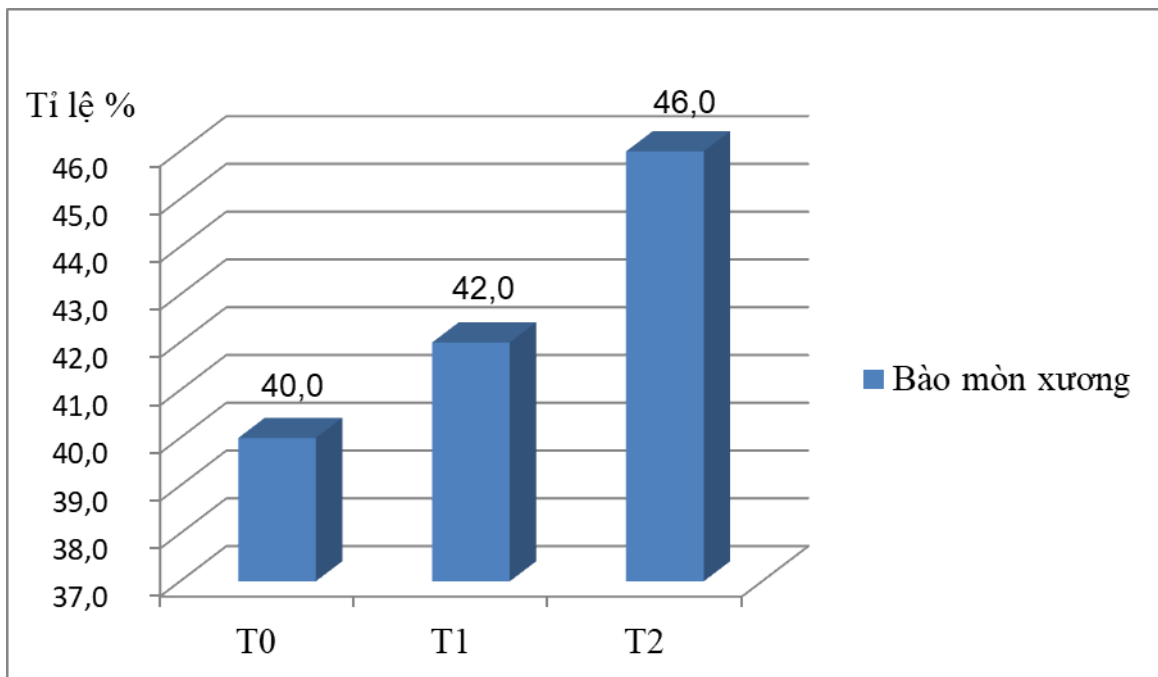
Biểu đồ 3.14. Tổng điểm siêu âm 7 khớp GSUS theo thang điểm US7 tại các thời điểm T0, T1 và T2

Nhận xét: 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 3.15. Tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp PDUS theo thang điểm US7 tại các thời điểm T0, T1 và T2

Nhận xét: Trung bình tổng điểm PDUS đã giảm đáng kể tại các thời điểm theo dõi. Tại thời điểm ban đầu, trung bình tổng điểm PDUS 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 $p = 0,002$ 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 là không đáng kể và không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4.2. Theo dõi hiệu quả điều trị bằng các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Bảng 3.17. Trung bình điểm DAS28, SDAI và CDAI tại T0, T1 và T2 (n=50)

Chỉ số đánh giá MĐHD bệnh	Ban đầu (TB ± SD) (n=50)	3 tháng (TB ± SD) (n=50)	6 tháng (TB ± SD) (n=50)	p1	p2	p3
DAS28- CRP	5,2 ± 1,3	4,2 ± 1,1	3,7 ± 0,9	<0,001	<0,001	<0,01
DAS28- ESR	5,5 ± 1,1	4,7 ± 1,1	4,3 ± 1	<0,001	<0,001	<0,01
SDAI	32,1 ± 11,3	21,3 ± 8,6	16,1 ± 7	<0,001	<0,001	<0,01
CDAI	27,4 ± 8,7	19,1 ± 7,4	14,2 ± 5,3	<0,001	<0,001	<0,01

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

Nhận xét: Trung bình DAS28- CRP, DAS28- ESR, SDAI, CDAI giảm rõ rệt tại thời điểm T1, T2 so với thời điểm ban đầu T0. Sự khác biệt tại các thời điểm 3 và 6 tháng ở cả 4 chỉ số đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

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 (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 DAS. 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 DAS (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 3.20. Thay đổi điểm trung bình các khớp trên siêu âm GSUS theo thang điểm US7 (n=50)

Khớp	Δ 0 - 3 tháng	Δ 0 - 6 tháng	Δ 3 - 6 tháng	p1	p2	p3
	TB (95% CI)	TB (95% CI)	TB (95% CI)			
Cổ tay (Mu tay)	-0,91 (-1,15; -0,67)	-1,5 (-1,86; -1,14)	-0,35 (-0,57; -0,12)	<0,001	<0,001	<0,001
Cổ tay (Gan tay)	-0,07 (-0,25; 0,11)	-0,24 (-0,44; -0,04)	-0,16 (-0,38; 0,05)	>0,05	<0,05	>0,05
Cổ tay (Phía trụ)	-0,02 (-0,25; 0,2)	-0,32 (-0,63; -0,01)	-0,16 (-0,35; 0,03)	>0,05	<0,05	>0,05
MCP II	-0,71 (-0,89; -0,52)	-0,84 (-1,12; -0,56)	-0,14 (-0,36; 0,08)	<0,001	<0,001	>0,05
MCP III	-0,68 (-0,87; -0,49)	-0,74 (-0,98; -0,5)	-0,14 (-0,36; 0,08)	<0,001	<0,001	>0,05
PIP II	0,01 (-0,1; 0,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	-0,08 (-0,26; 0,09)	>0,05	>0,05	>0,05
PIP III	-0,01 (-0,11; 0,09)	-0,1 (-0,24; 0,04)	-0,08 (-0,23; 0,07)	>0,05	>0,05	>0,05
MTP II (Mu chân)	-0,05 (-0,19; 0,1)	-0,24 (-0,43; -0,05)	-0,27 (-0,46; -0,07)	>0,05	<0,05	<0,01
MTP V (Mu chân)	-0,07 (-0,22; 0,08)	-0,18 (-0,4; 0,04)	-0,1 (-0,3; 0,09)	>0,05	>0,05	>0,05

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

Nhận xét: Tại thời điểm 3 và 6 tháng so với trước điều trị, các khớp cổ tay tại vị trí mu tay, MCP II và MCP III là các khớp có mức độ thuyên giảm đáng kể nhất ($p < 0,001$). Trong khi đó, chỉ có khớp cổ tay (mu tay) và MTP II (Mu chân) là có tiến triển có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 6 tháng so với 3 tháng.

**Bảng 3.21. Thay đổi điểm trung bình các khớp trên siêu âm Doppler
năng lượng PDUS theo thang điểm US7 (n=50)**

PDUS	Δ 0 - 3 tháng	Δ 0 - 6 tháng	Δ 3 - 6 tháng	p1	p2	p3
	TB (95% CI)	TB (95% CI)	TB (95% CI)			
Khớp cổ tay						
Mu tay	-1,96 (-2,32; -1,61)	-2,58 (-3,06; -2,1)	-0,42 (-0,69; -0,14)	<0,001	<0,001	<0,001
Gan tay	-0,73 (-0,98; -0,49)	-1,02 (-1,34; -0,7)	-0,22 (-0,45; 0)	<0,001	<0,001	<0,05
Phía trụ	-0,7 (-0,92; -0,48)	-0,96 (-1,22; -0,7)	-0,14 (-0,3; 0,01)	<0,001	<0,001	>0,05
MCP II						
Gan tay	-0,24 (-0,33; -0,14)	-0,13 (-0,26; 0)	0,17 (0,06; 0,28)	<0,05	>0,05	>0,05
Mu tay	-0,4 (-0,55; -0,25)	-0,23 (-0,4; -0,06)	0,13 (0,02; 0,24)	<0,05	<0,05	>0,05
MCP III						
Gan tay	-0,01 (-0,1; 0,08)	-0,04 (-0,17; 0,09)	-0,04 (-0,18; 0,11)	>0,05	>0,05	>0,05
Mu tay	-0,35 (-0,5; -0,2)	-0,23 (-0,39; -0,06)	0,17 (0,03; 0,3)	<0,05	<0,05	>0,05
PIP II						
Gan tay	0,04 (-0,11; 0,18)	-0,1 (-0,29; 0,09)	0,17 (0,03; 0,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Mu tay	0 (-0,14; 0,14)	-0,04 (-0,14; 0,06)	-0,16 (-0,33; 0,01)	>0,05	>0,05	>0,05
PIP III						
Gan tay	-0,1 (-0,23; 0,04)	-0,1 (-0,34; 0,14)	-0,02 (-0,14; 0,1)	>0,05	>0,05	>0,05
Mu tay	0 (-0,13; 0,13)	-0,08 (-0,22; 0,06)	-0,12 (-0,27; 0,03)	>0,05	>0,05	>0,05
MTP II (Muchân)	-0,06 (-0,18; 0,06)	0 (-0,08; 0,08)	-0,06 (-0,18; 0,06)	>0,05	>0,05	>0,05
MTP V (Muchân)	-0,11 (-0,24; 0,03)	-0,14 (-0,24; -0,04)	-0,12 (-0,25; 0)	>0,05	>0,05	>0,05

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

Nhận xét: Trên siêu âm PDUS, khớp cổ tay tại vị trí mu tay có điểm trung bình giảm đáng kể ở tất cả các thời điểm so sánh ($p < 0,001$).

3.5. Khảo sát một số yếu tố có giá trị tiên lượng bệnh ở bệnh nhân nghiên cứu

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 (n=50)

GSUS	Hệ số hồi quy	95% CI		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 (n=50)

PDUS	Hệ số hồi quy	95% CI		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 (n=50)

Các yếu tố	OR	95% CI		p
Tuổi				
< 60	1			
≥ 60	0,93	0,35	2,45	0,88
Giới tính				
Nam	1			
Nữ	3,58	0,45	28,63	0,23
Thời gian mắc bệnh				
< 1 năm	1			
1-2 năm	0,72	0,20	2,64	0,62
2-5 năm	1,77	0,65	4,86	0,27
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 ($p < 0,05$).

Bảng 3.25. Các yếu tố liên quan đến bào mòn xương ở bệnh nhân (n=128)

Các yếu tố	OR	95% CI		p
Tuổi				
< 60	1			
≥ 60	1,45	0,67	3,12	0,35
Giới tính				
Nam	1			
Nữ	0,8	0,2	2,7	0,675
Thời gian mắc bệnh				
<1 năm	1			
1-<2 năm	0,3	0,1	0,9	0,028
2-<5 năm	0,6	0,2	1,3	0,181
DAS-28 CRP				
Không hoạt động	1			
Hoạt động nặng	1,36	0,66	2,83	0,41
GSUS				
< 9 điểm	1			
≥ 9 điểm	0,56	0,26	1,21	0,14
PDUS				
< 6 điểm	1			
≥ 6 điểm	0,61	0,29	1,31	0,21

Nhận xét: Các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh lớn hơn 1 năm có xu hướng bị bào mòn xương cao hơn so với các bệnh nhân mắc bệnh dưới 1 năm. Trong khi đó các chỉ số DAS28- CRP, GSUS và PDUS không có sự liên quan đến bào mòn xương ở người bệnh.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân VKDT ghi nhận được là $54,9 \pm 9,9$ tuổi với trên 70% bệnh nhân trong độ tuổi từ 50 trở lên (Bảng 3.1). Tác giả Nguyễn Thu Hiền nghiên cứu về tình hình bệnh tật tại khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai từ 1991- 2000, bệnh nhân VKDT có tuổi trung bình là 49,2 tuổi, trong đó nhóm tuổi trung niên (36 – 45) chiếm tỷ lệ cao nhất 72,6% [8]. Năm 2012, Lại Thuỳ Dương nghiên cứu đặc điểm màng hoạt dịch khớp gối 68 bệnh nhân VKDT trên siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng có tuổi trung bình $54,8 \pm 12,8$ [82]. Năm 2013, Lê Ngọc Quý nghiên cứu trên 83 bệnh nhân VKDT, độ tuổi trung bình là $55,6 \pm 12,3$ [83]. Theo tổng kết của Avouac 2006 về VKDT trên 8206 bệnh nhân cho thấy tuổi trung bình là 55,5 tuổi [91]. Như vậy, độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Phần lớn bằng chứng từ các nghiên cứu can thiệp và thuần tập trên thế giới đều cho thấy nữ giới có tỉ lệ mắc viêm khớp dạng thấp cao hơn nam giới. Nghiên cứu tổng hợp của tác giả Cross và cộng sự năm 2014 đã tiến hành phân tích gánh nặng bệnh tật toàn cầu của VKDT trên toàn thế giới. Kết quả cho thấy tỉ lệ mắc viêm khớp dạng thấp là 0,35%, cao gấp 3 lần so với nam giới với chỉ 0,13% [92]. Tại châu Âu, nghiên cứu của tác giả Ohrndorf và cộng sự năm 2013 trên 432 người bệnh VKDT điều trị tại Đức báo cáo tỉ lệ nữ giới chiếm 77,8% [93]. Tại Việt Nam, Nguyễn Thu Hiền nghiên cứu về tình hình bệnh tật tại khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai từ 1991-

2000, bệnh nhân VKDT tỷ lệ nữ gặp 92,3% [8]. Nguyễn Thị Như Hoa (2019), thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang trên đối tượng 229 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có 90,4% bệnh nhân là nữ giới [84]. Năm 2013, Lê Ngọc Quý nghiên cứu trên 83 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tỉ lệ nữ 84,8% [83]. Nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân nữ 88,3%, tương tự với kết quả của các nghiên cứu trong, ngoài nước và đây là đặc điểm dịch tễ đặc trưng về giới của bệnh VKDT.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình là $5,0 \pm 4,8$ năm với phần lớn người bệnh ở giai đoạn 2 với 92,7% (Bảng 3.3). So với một số nghiên cứu đã được thực hiện trên thế giới, thời gian mắc bệnh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn. Nghiên cứu của tác giả Mokotedi và cộng sự thực hiện năm 2017 nghiên cứu trên 176 bệnh nhân VKDT tại Bỉ báo cáo thời gian mắc bệnh trung bình lên tới 14,5 năm với bệnh nhân thấp nhất là 9 năm và cao nhất là 22 năm [94]. Một nghiên cứu khác thực hiện bởi Fatma E. và cộng sự năm 2015 tại Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy thời gian mắc bệnh trung bình thấp hơn với 7,84 năm [95]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng thực hiện trên 122 bệnh nhân VKDT tại Bệnh viện Bạch Mai năm có thời gian mắc bệnh trung bình là $5,37 \pm 5,25$ năm (từ 0,3 - 25 năm) [96]. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và sự khác biệt với các nghiên cứu khác có thể giải thích do đặc điểm dịch tễ và tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân tham gia khác nhau giữa các quốc gia và giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, hầu hết bệnh nhân đều đang ở giai đoạn 2 với phác đồ điều trị DMARD bậc 1 Methotrexate kết hợp chống viêm Corticoid hoặc NSAID. Nghiên cứu tại Hoa Kỳ thực hiện bởi tác giả Backhaus và cộng sự năm 2013 trên các bệnh nhân đang điều trị

DMARD bậc 1 cũng cho kết quả tương tự với thời gian mắc bệnh trung bình là $5,3 \pm 8,8$ năm [97].

Nhiều quá trình sinh học của con người được điều chỉnh bởi nhịp sinh học, theo chu kỳ 24 giờ và liên quan đến hệ thần kinh và hệ miễn dịch. Các biểu hiện bệnh lý hệ thống này cũng có thể theo nhịp sinh học. Trong viêm khớp dạng thấp, các triệu chứng lâm sàng bao gồm cứng khớp, đau và suy giảm chức năng thường nặng nhất vào sáng sớm. Những triệu chứng này tương ứng với nhịp sinh học của các cytokine tiền viêm và interleukin IL-6. Ở người bệnh VKDT, sự gia tăng bài tiết cortisol chống viêm về đêm là không đủ để ức chế tình trạng viêm đang diễn ra, dẫn đến các triệu chứng cứng khớp buổi sáng đặc trưng [98]. Thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là $45,2 \pm 34,5$ phút, với bệnh nhân có thời gian cao nhất là 120 phút (Bảng 3.2). Kết quả này thấp hơn so với nhiều nghiên cứu trước đó đã được thực hiện. Nghiên cứu của tác giả Shrivastava và cộng sự năm 2015 báo cáo thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình là $85 \pm 41,75$ (phút) [99]. Một nghiên cứu khác của Wislowska và cộng sự năm 2008 thực hiện tại Ba Lan cho thấy con số trung bình là 96 ± 48 phút [100]. Sự khác biệt của các nghiên cứu phần lớn đến từ sự không đồng nhất của tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi phần lớn gồm các bệnh nhân ở giai đoạn 2 với thời gian trung bình mắc bệnh chỉ khoảng 5 năm, trong khi đó ở các nghiên cứu nói trên, các bệnh nhân nghiên cứu có thể ở giai đoạn nặng hơn. Ở các bệnh nhân VKDT, các khớp sưng đau có đặc điểm là kéo dài cả ngày, tăng nhiều về đêm và gần sáng, do đó có thể nói rằng thời gian cứng khớp buổi sáng càng kéo dài thì mức độ hoạt động của bệnh càng nặng. Tiêu chí này cũng nằm trong bộ 3 tiêu chuẩn chẩn đoán đợt tiến triển theo EULAR với thời gian cứng khớp buổi sáng từ 45 phút trở lên.

Số lượng khớp sưng, đau là chỉ số lâm sàng quan trọng trong đánh mức độ hoạt động của VKDT. Trong nghiên cứu này, trung bình số lượng khớp đau của bệnh nhân là $10,5 \pm 4,3$ và số lượng khớp sưng là $6,0 \pm 3,0$. Nghiên cứu của tác giả Wislowska và cộng sự năm 2008 báo cáo số khớp sưng trung bình là $3,2 \pm 1,8$ khớp, số khớp đau trung bình là $6,2 \pm 2,3$ khớp [100]. Một nghiên cứu khác của tác giả Elizabeth và cộng sự thực hiện tại Hoa Kỳ cho kết quả cao hơn với trung bình số lượng khớp đau và sưng tại thời điểm bắt đầu điều trị là $6,1 \pm 2,0$ và $5,8 \pm 2,1$ [101]. Tại châu Âu, nghiên cứu của Brink và cộng sự thực hiện tại Hà Lan cũng báo cáo con số tương đồng với nghiên cứu của Elizabeth với trung vị khớp đau là 7 (IQR=5 – 12) và số khớp sưng thấp hơn với 2 (1 – 5) [102]. Có thể nói rằng, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu đã được thực hiện trên thế giới. Tuy nhiên tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng lại có kết quả tương đồng với số khớp sưng trung bình là $9,95 \pm 3,71$ khớp, số khớp đau trung bình là $13,30 \pm 4,34$ khớp [96]. Tổn thương cơ bản của VKDT là tổn thương viêm màng hoạt dịch. Biểu hiện trên lâm sàng thường thấy là các triệu chứng sưng đau các khớp, thường kéo dài và diễn biến thành từng đợt. Ở giai đoạn tiến triển của bệnh, bệnh thường biểu hiện các triệu chứng sưng đau khớp với số lượng khớp sưng, đau càng nhiều tương ứng bệnh càng hoạt động mạnh. Theo tiêu chuẩn của EULAR, khi người bệnh có trên 3 khớp sưng đau là một trong 3 dấu hiệu chẩn đoán đợt tiến triển. Sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu ở các nước phát triển có thể giải thích do thói quen khám bệnh ở người Việt Nam, người bệnh thường đến khám khi bệnh ở giai đoạn muộn với nhiều triệu chứng nặng nề, đặc biệt là tại một bệnh viện tuyến Trung ương như Bệnh viện Bạch Mai.

Thang điểm VAS là một công cụ đơn giản để đo lường mức độ đau do người bệnh tự khai báo. VAS là một phần trong công thức đánh giá mức độ

hoạt động của bệnh theo DAS28, SDAI và CDAI. Trong nghiên cứu này, điểm VAS trung bình của đối tượng nghiên cứu là $6,5 \pm 1,2$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Carpenter. L và cộng sự với trung bình điểm VAS là $4,39 \pm 2,63$ và nghiên cứu của tác giả Plant và cộng sự với trung bình là $4,93$ [103],[104]. Tuy nhiên lại thấp hơn nghiên cứu gần đây của tác giả Tanya và cộng sự thực hiện năm 2018 với trung bình VAS là $7,41 \pm 1,27$ [105], hay nghiên cứu của Theresa và cộng sự thực hiện năm 2017 với kết quả ghi nhận trung bình VAS là $7,6 \pm 2,2$ [106]. Sự khác biệt này có thể giải thích do điểm VAS được đánh giá chủ quan bởi bệnh nhân tự khai báo và mỗi bệnh nhân có thể có các ngưỡng đau khác nhau dẫn đến sự khác biệt giữa các nghiên cứu.

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

Các chỉ số tốc độ máu lắng (ESR) hoặc nồng độ của các chất phản ứng giai đoạn cấp tính như protein C phản ứng (CRP) đóng vai trò quan trọng trong đánh giá hoạt động bệnh trên bệnh nhân VKDT [107]. Dựa trên các bằng chứng tổng hợp từ nhiều nghiên cứu thực nghiệm, tiêu chí phân loại VKDT gần đây đã bổ sung ESR và CRP như một tiêu chuẩn có độ nhạy và độ đặc hiệu cao cho phép chẩn đoán điều trị VKDT sớm [27]. CRP đã được chứng minh là có mức độ tương quan cao với hoạt động của bệnh, thay đổi mô học trong viêm màng hoạt dịch và tiến triển bệnh trên hình ảnh X- quang, đồng thời đáp ứng rất nhanh với những thay đổi trong hoạt động của bệnh [108],[109]. Hơn nữa, CRP không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác, giới tính và sự bất thường của hồng cầu và protein huyết thanh. Do đó, với nhiều thông số trong đánh giá giai đoạn bệnh ở VKDT, CRP là một chỉ số khách quan và đáng tin cậy và là yếu tố tiên lượng hữu ích cho sự tiến triển của bệnh [110],[111]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung bình nồng độ CRP huyết tương của người bệnh là $4,7 \pm 6,3$ mg/dL, với tỉ lệ có CRP > 0,5 mg/dL là

78,9%. Các nghiên cứu trên bệnh nhân VKDT tại thời điểm trước điều trị cũng cho kết quả tương tự với chỉ số CRP được ghi nhận ở mức rất cao. Nghiên cứu của tác giả Theresa thực hiện tại Hoa Kỳ trên bệnh nhân mắc VKDT ít nhất 2 năm báo cáo trung bình CRP là $0,825 \pm 0,6$ [106]. Một nghiên cứu khác thực hiện bởi Ohrndorf và cộng sự năm 2013 trên 45 người bệnh VKDT điều trị tại Đức cũng cho thấy trung vị chỉ số CRP là 4,1 mg/dL trước điều trị [93]. Các nghiên cứu có sự tham gia của nhóm chứng của các tác giả cũng báo cáo các kết quả tương đồng. Nghiên cứu của Shrivastava và cộng sự năm 2015 cho thấy nồng độ CRP huyết tương của nhóm bệnh là $0,858 \pm 0,599$ mg/dL, cao hơn gấp nhiều so với nhóm chứng là $0,118 \pm 0,071$ (mg/dL) với $p < 0,001$ [99]. Nghiên cứu của Yildirim và cộng sự cũng báo cáo nồng độ CRP huyết tương trung bình là $2,4 \pm 1,9$ (mg/dL), trong khi đó ở nhóm chứng là $0,4 \pm 0,3$ (mg/dL), so sánh sự khác biệt với $p < 0,001$ [112].

Tương tự như CRP, Máu lắng (ESR) là chỉ số cận lâm sàng thường quy trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở người bệnh VKDT. ESR tăng trong các đợt tiến triển và mức độ thay đổi của tốc độ lắng máu phụ thuộc tình trạng viêm khớp. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung bình ESR trong giờ đầu là $51,3 \pm 28,4$ mm. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác đã được thực hiện trên thế giới trong đánh giá đợt tiến triển ở bệnh nhân VKDT. Nghiên cứu của Carpenter. L và cộng sự thực hiện tại Anh trong giai đoạn từ 1986 – 2001 trên 1465 đối tượng VKDT báo cáo trung bình chỉ số ESR trước điều trị là $42,17 \pm 28,79$ mm [103]. Tại Phần Lan và Hoa Kỳ, một nghiên cứu thuần tập kéo dài 25 năm từ 1980 – 2004 đã tiến hành đánh giá 1892 bệnh nhân VKDT, trong đó, kết quả cho thấy trung bình ESR của các bệnh nhân tại Phần Lan là 36 mm/h và tại Hoa Kỳ là 35 mm/h, tỉ lệ có ESR > 28mm là trên 50% ở cả 2 quốc gia nghiên cứu [113].

Yếu tố dạng thấp (RF factor) được phát hiện lần đầu năm 1940 bởi 2 nhà khoa học Waaler và Rose. RF là các kháng thể chống lại vùng Fc của IgG, trong đó, có thể phát hiện được trên các bệnh nhân VKDT hoặc các bệnh tự miễn khác hoặc ngay cả trên người khỏe mạnh. Trên bệnh nhân VKDT, độ nhạy RF có thể đạt từ 60 – 90% và độ đặc hiệu là khoảng 85% [114], [115]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 93,8% bệnh nhân có RF ở mức >14 U/L với trung bình được ghi nhận là $114,6 \pm 82$. Tỷ lệ của chúng tôi cao hơn so với một nghiên cứu đã được thực hiện trên thế giới. Nghiên cứu của Yoo-Seob Shin và cộng sự thực hiện tại Hàn Quốc trên 109 bệnh nhân VKDT báo cáo tỷ lệ RF dương tính là 58,7% [116]. Tại Áo, nghiên cứu của Daniel Aletaha và cộng sự trên một cỡ mẫu bệnh nhân rất lớn (n= 2118) lại báo tỷ lệ RF dương tính cao hơn với 79,7% [117]. Tại Colombia, tỷ lệ RF dương tính được ghi nhận cũng rất cao với 357/400 (89%) trường hợp [118]. Sự khác biệt có thể giải thích do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân cũng như đặc điểm sinh học và dịch tễ học khác nhau giữa các quốc gia.

Ở những bệnh nhân có viêm khớp nhưng chưa rõ chẩn đoán bệnh, kháng thể kháng CCP dương tính là một yếu tố tiên đoán quan trọng đối với bệnh VKDT; 90% những bệnh nhân này sẽ tiến triển thành VKDT trong vòng 3 năm. Anti - CCP được dùng như một yếu tố để tiên lượng bệnh. Những bệnh nhân VKDT có mặt đồng thời cả RF và anti- CCP thường có tiên lượng xấu hơn về chức năng vận động và tổn thương trên X- quang. Một số nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân có dương tính với một hoặc cả hai kháng thể RF và/hoặc Anti - CCP có đáp ứng tốt với trị liệu sử dụng thuốc kháng tế bào B (Rituximab) [119],[120]. Trung bình chỉ số anti- CCP ở bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $86,8 \pm 98,8$ U/l với tỷ lệ > 20 là 54,7%. Kết quả Anti- CCP ở các nghiên cứu trên thế giới cho các kết quả rất khác nhau. Trung vị Anti- CCP trong nghiên cứu của Pedro Santos và cộng sự thực hiện tại Colombia là 158 (IQR=52 – 334) với tỷ lệ dương tính là 348/400 (87%)

[118]. Tại Pháp, kết quả của Gardette và cộng sự lại báo cáo tỉ lệ trên 114 bệnh nhân VKDT tham gia nghiên cứu là 81,6% với trung vị Anti- CCP là 583 (IQR=195-1509) U/mL. Trong các nghiên cứu của O Snir và Kwok lại báo cáo tỉ lệ thấp hơn với chỉ 55% - 69% [121], [122]. Các kết quả nghiên cứu phản ánh đúng thực tế của Anti- CCP khi chỉ số này có độ nhạy thấp nhưng độ đặc hiệu cao hơn RF. Nghiên cứu phân tích gộp của tác giả Nishimura thực hiện năm 2007, trong đó, tổng hợp kết quả từ 37 nghiên cứu về Anti- CCP trên bệnh nhân VKDT cho thấy độ nhạy của Anti- CCP chỉ đạt 67% (95% CI = 62% - 72%) [114].

4.1.4. Chỉ số DAS28, SDAI và CDAI trước điều trị

DAS28- CRP và DAS28- ESR là 2 chỉ số phổ biến nhất trong đánh giá hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở cả trên thực hành lâm sàng và nghiên cứu. Dựa trên bộ chỉ số Ritchie, DAS đã được phát triển từ đầu thập kỷ 90 bởi tác giả van de Heijde và cộng sự trong một nghiên cứu tại Hà Lan. DAS28 được ra đời 5 năm sau đó bởi Prevoo và cộng sự, trong đó, rút ngắn số lượng khớp đánh giá ban đầu từ 44 khớp xuống 28 khớp. Nhiều nghiên cứu thuần tập và thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn đã được thực hiện trên thế giới đã chứng minh tính giá trị và độ tin cậy cao của DAS trong đánh giá tiến triển bệnh. Hiện nay, nhiều tổ chức xương khớp quốc tế khuyến nghị DAS28 như chuẩn vàng trong theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị trên bệnh nhân VKDT. Trong nghiên cứu của chúng tôi DAS28- CRP và DAS28- ESR được đánh giá tại tất cả thời điểm nghiên cứu. Tại thời điểm ban đầu, trung bình DAS28- CRP là $5,3 \pm 1,1$ và DAS28- ESR là $5,8 \pm 1,0$ (Bảng 3.2). Trong đó, theo tiêu chuẩn được công nhận rộng rãi trong nghiên cứu của tác giả Marhadour và cộng sự năm 2010 [123], tỉ lệ bệnh nhân có mức độ bệnh hoạt động mạnh là 57,8% và ở mức độ trung bình là 38,3%. Như vậy có thể thấy rằng, hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều đang ở giai đoạn hoạt động của bệnh. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả

Hoàng Trung Dũng năm 2019 khi báo cáo chỉ số DAS28- CRP trung bình là $5,77 \pm 0,94$, trong đó có 91 trường hợp có điểm DAS28- CRP mức độ hoạt động mạnh ($\text{DAS28- CRP} > 5,1$) chiếm tỷ lệ 74,6% và 29 trường hợp mức độ hoạt động trung bình ($3,2 \leq \text{DAS28- CRP} \leq 5,1$) chiếm tỷ lệ 23,8%. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy các kết quả tương tự trên các bệnh nhân VKDT thời điểm trước điều trị. Nghiên cứu của tác giả Backhaus và cộng sự thực hiện năm 2013 báo cáo trung bình DAS28- CRP trên 118 bệnh nhân điều trị phác đồ DMARD lần đầu là $5,0 \pm 1,4$ [97]. Nghiên cứu của Elizabeth và cộng sự thực hiện năm 2017 tại Hoa Kỳ báo cáo trung bình DAS28- CRP là $5,73 \pm 0,94$ và DAS28- ESR là $6,43 \pm 0,97$ trên 1305 bệnh nhân bắt đầu điều trị [101]. Nghiên cứu của Sitia và cộng sự năm 2012 cũng có kết quả tương tự khi chỉ số DAS28- CRP trung bình là $5,89 \pm 0,66$ [124]. Một số nghiên cứu khác báo cáo kết quả trung bình DAS28 thấp hơn tuy nhiên tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn hoạt động mạnh và trung bình vẫn chiếm phần lớn. Theo nghiên cứu của Shrivastava A.K. và cộng sự năm 2015, chỉ số DAS28- CRP trung bình là $4,13 \pm 1,77$ [99]. Ảnh hưởng cụ thể của mức độ hoạt động bệnh đến tiến triển của quá trình tổn thương khớp cũng được nghiên cứu bằng cách sử dụng dữ liệu theo dõi 9 năm và phân tích mối liên quan bằng các mô hình hỗn hợp cho số liệu thuần tập. Kết quả chỉ ra rằng những bệnh nhân có mức độ hoạt động của bệnh thấp và liên tục theo thời gian sẽ giảm thiểu nguy cơ khoảng một nửa trong các tiến triển của tổn thương khớp so với những bệnh nhân có mức độ hoạt động cao và liên tục [125].

Hiện nay, DAS28 được coi như chuẩn vàng trong đánh giá hoạt động ở bệnh nhân VKDT, tuy nhiên, nhược điểm của DAS28 là cần thông tin 2 chỉ số cận lâm sàng CRP hoặc ESR, mà hai thông số này trong máu của người bệnh có thể ảnh hưởng bởi tình trạng toàn thân, tuổi tác, tình trạng thiếu máu. Đồng thời cần sử dụng công thức để tính toán, điều này thường gây thêm gánh nặng công việc cho các bác sĩ tại các phòng khám có số lượng bệnh nhân đông.

Nhằm hỗ trợ và bổ sung cho DAS28, SDAI là một phương pháp thuận tiện và nhanh chóng hơn để đo lường hoạt động của bệnh nhân bởi cách tính điểm của SDAI chỉ cần tính tổng điểm các tham số đơn giản và không cần công thức tính toán [126]. Trong khi đó, CDAI là một chỉ số rút gọn đơn giản hơn của SDAI khi không yêu cầu các tham số về cận lâm sàng [127]. CDAI có ưu thế hơn so với SDAI trong bối cảnh hạn chế nguồn lực tại các phòng khám hoặc bệnh viện không có đủ trang thiết bị và nhân lực xét nghiệm. Trung bình chỉ số SDAI và CDAI trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là $34,2 \pm 12,6$ và $29,7 \pm 9,8$. Trong đó, đánh giá mức độ hoạt động bệnh gần như tương đồng giữa 2 chỉ số, chỉ có sự khác biệt về phân loại nặng/trung bình/nhẹ với tỉ lệ bệnh nhân được đánh giá hoạt động bệnh mức độ mạnh theo SDAI là 63,28%, còn theo CDAI là 78,13%. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo SDAI hoặc CDAI như một chỉ số bổ sung cho DAS28 trong đánh giá hoạt động bệnh VKDT. Nghiên cứu của tác giả Elizabeth và cộng sự thực hiện tại Hoa Kỳ báo cáo trung bình chỉ số CDAI là $37,83 \pm 12,55$ [101]. Một nghiên cứu khác của tác giả Pooja và cộng sự thực hiện trên 135 bệnh nhân VKDT tại Ấn Độ báo cáo tỉ lệ hoạt động bệnh ở mức trung bình và nặng theo SDAI là 77% và 23% và theo CDAI là 67% và 33% [128]. Một nghiên cứu đa quốc gia với cỡ mẫu lớn ($n= 9055$) trên bệnh nhân VKDT bắt đầu điều trị tại Hà Lan và Bồ Đào Nha báo cáo tỉ lệ bệnh nhân có hoạt động bệnh nặng là 10,99% và hoạt động trung bình là 29,5% theo CDAI và 14,97% và 36,67% theo SDAI [129]. SDAI và CDAI đã được chứng minh là có tính giá trị và tin cậy trong đánh giá hoạt động bệnh, đồng thời, cũng được đánh giá là có mức độ tương quan cao với chỉ số vàng DAS28 tại thời điểm trước điều trị [130], [131], [132]. Một số nghiên cứu còn cho rằng SDAI và CDAI có giá trị đánh giá cao hơn so với DAS28 tại thời điểm thăm khám ban đầu [128], [132].

4.2. 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.

4.2.1. Đặc điểm siêu âm 7 khớp (GSUS)

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, 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 dựa vào triệu chứng sưng hoặc đau khớp 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 có triệu chứng. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh siêu âm khớp thích hợp để đo lường cả hoạt động bệnh và các tổn thương cấu trúc khớp [4],[43]. Trong nhiều trường hợp, các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng không phản ánh được chính xác các tổn thương khớp của bệnh nhân. Siêu âm khớp có thể giải quyết được nhược điểm trên khi cung cấp các hình ảnh trực tiếp và chính xác tình trạng viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương trong VKDT [97]. Viêm màng hoạt dịch và tổn thương sớm nhất và là tổn thương cơ bản của bệnh viêm khớp dạng thấp. Tình trạng viêm màng hoạt dịch kéo dài dẫn tới tổn thương bào mòn xương là tổn thương không hồi phục trong VKDT. Việc phát hiện sớm tình trạng viêm màng hoạt dịch để can thiệp điều trị ngay từ giai đoạn cửa sổ này nhằm ngăn ngừa tổn thương cấu trúc khớp, giúp cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh.

Tổng điểm siêu âm đen trắng GSUS trung bình của 128 bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm trước điều trị là $9,8 \pm 3,5$ (Bảng 3.4). Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Backhaus thực hiện năm 2013 tại Đức trên 118 bệnh nhân bắt đầu điều trị DMARD bậc 1 với ghi nhận trung bình điểm GSUS viêm màng hoạt dịch là 9,0 [97]. Cũng tại Đức, một nghiên cứu khác thực hiện trên 120 bệnh nhân bắt đầu điều trị tại 23 phòng khám từ tháng 11/2006 báo cáo trung bình điểm GSUS là $8,1 \pm 5,8$ [7]. Tại Bulgaria,

ngiên cứu của Tanya và cộng sự thực hiện năm 2018 trên 141 bệnh nhân bắt đầu điều trị từ 3/2016 – 1/2018 lại cho kết quả cao hơn với trung bình tổng điểm GSUS ghi nhận được là $12,47 \pm 3,55$ [105]. Sự khác biệt có thể giải thích do sự không đồng nhất của bệnh nhân tham gia giữa các nghiên cứu khi thời gian mắc bệnh của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Tanya (4,7 năm so với 7,3 năm). Nghiên cứu của tác giả Terenzi và cộng sự năm 2015 tại Ý lại cho kết quả thấp hơn với trung bình GSUS ghi nhận trên 12 bệnh nhân là $4,1 \pm 2,2$ [133]. Giải thích cho kết quả này, có thể nguyên nhân do các bệnh nhân trong nghiên cứu trên đã được điều trị bằng phác đồ Tocilizumab trong thời gian trung bình 23,81 tháng, do đó, hoạt động của bệnh có thể đã thuyên giảm tại thời điểm đánh giá. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy, PIP II, PIP III, MCP II (Gan tay) là các vị trí khớp có tỉ lệ viêm cao nhất. Khớp cổ tay có tỉ lệ viêm màng hoạt dịch ghi nhận tại vị trí mu tay (73,4%) cao hơn hẳn so với vị trí gan tay và phía trụ lần lượt là 32,8% và 46,1%. Do cấu trúc giải phẫu khớp cổ tay, mặt mu tay là vị trí quan sát màng hoạt dịch rõ nhất. Cũng tại vị trí khớp cổ tay đo lường tại mặt cắt mu tay có mức độ viêm màng hoạt dịch nặng nhất với điểm trung bình là 1,2, tiếp đến là các khớp PIP II, PIP III và MCP II (gan tay). Kết quả này tương đồng với báo cáo từ nghiên cứu của tác giả Ohrndorf và cộng sự khi tỉ lệ tăng sinh ở khớp cổ tay chiếm tỉ lệ cao nhất và mức độ nặng cũng cao nhất trong 7 khớp đánh giá [93]. Cũng tại khớp cổ tay, vị trí mặt cắt gan tay và phía trụ có tỉ lệ viêm màng hoạt dịch thấp (lần lượt là 32,8% và 46,1%) với điểm GSUS trung bình tại từng vị trí ở mức độ thấp (0,4 và 0,7). Điều này gợi ý hình ảnh siêu âm viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay gặp phổ biến và điển hình ở mặt cắt mu tay và ít gặp ở các mặt cắt khác, trên thực hành khi đánh giá viêm màng hoạt dịch có thể lược bỏ 2 mặt cắt gan tay và phía trụ trong trường hợp hạn chế nguồn lực và thời gian, đặc biệt tại các phòng khám có số lượng bệnh nhân lớn.

4.2.2. Đặc điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (PDUS)

Siêu âm Doppler năng lượng có độ nhạy cao hơn so với siêu âm Doppler màu trong việc phát hiện tín hiệu các dòng chảy có tốc độ chậm hoặc các mạch máu nhỏ (vi mạch) [48]. Mạch máu của màng hoạt dịch khớp cũng là các vi mạch. Vì vậy chúng tôi sử dụng siêu âm Doppler năng lượng thay vì siêu âm Doppler màu là hoàn toàn hợp lý khi đánh giá sự tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trong VKDT.

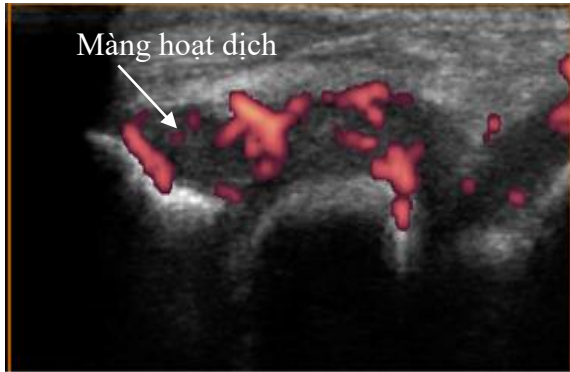
Sử dụng phương pháp siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 trên 128 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, chúng tôi phát hiện tỉ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch tại các khớp lần lượt là: khớp cổ tay: 90,6%; khớp MCP II: 32,8%; khớp MCP III: 24,2%; khớp PIP II: 15,6%; khớp PIP 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%. Viêm khớp dạng thấp có tổn thương cơ bản là viêm màng hoạt dịch khớp, tình trạng viêm MHD mạn tính, kéo dài ngay cả khi đạt lui bệnh. Trong các đợt tiến triển, tình trạng màng hoạt dịch 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. Chính vì vậy, ngay từ năm 1994, siêu âm Doppler năng lượng đã được ứng dụng mô tả sự tăng sinh mạch ở tổ chức phần mềm bệnh lý cơ – xương - khớp bởi Newman [70]. Sau đó, từ cuối thế kỷ 20 và đầu thế kỷ 21 có sự gia tăng một

cách bùng nổ các nghiên cứu ứng dụng siêu âm Doppler trong bệnh lý cơ xương khớp [66], [67], [134], [135]. Siêu âm Doppler có thể phát hiện các tổn thương viêm MHD và phần mềm cạnh khớp có độ nhạy và độ đặc hiệu tương tự như MRI trong khi phương pháp X- quang truyền thống không thể phát hiện được [136]. Sự thay đổi tín hiệu mạch trên siêu âm Doppler rất nhạy khi đánh giá mức độ hoạt động bệnh cũng như theo dõi sau các liệu pháp điều trị VKDT [67], [134], [137]. Mặc dù có một loạt các ưu điểm vượt trội, người ta vẫn còn hoài nghi về tính hiệu quả cũng như mức độ tin cậy của siêu âm bởi chưa có sự thống nhất về kỹ thuật thực hiện, các kỹ thuật đo lường cũng như sự chuẩn mực trong định nghĩa các tổn thương phát hiện trên siêu âm. Ngoài ra còn thiếu các dữ kiện ở nhóm người bình thường để so sánh. Chính vì vậy, hội nghị các chuyên gia hàng đầu về siêu âm đã được EULAR tổ chức nhằm thống nhất về kỹ thuật thực hiện cũng như định nghĩa các tổn thương tại OMERAC 8 (2004). Kết quả hội nghị ghi nhận siêu âm Doppler năng lượng đạt được sự đồng thuận cao nhất giữa các tác giả, cũng như đánh giá tổn thương tại các vị trí khớp khác nhau. Chỉ số đồng thuận là 1 (sự thống nhất tuyệt đối) với đánh giá sự tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng ở dạng định tính (có tăng sinh mạch hay không), và ở mức thống nhất cao (0.94 – 1) đối với thang điểm bán định lượng mức độ tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng [136].

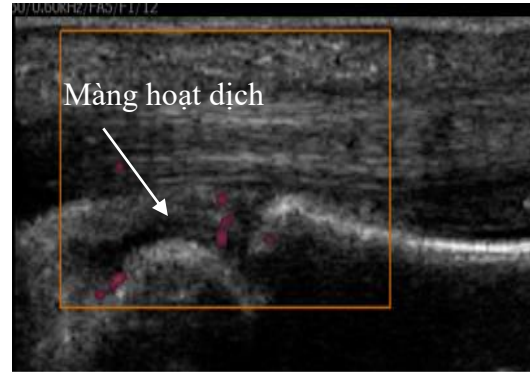
Trong 128 bệnh nhân nghiên cứu, tỉ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ít nhất 1 khớp trong 7 khớp của thang điểm US7 trên siêu âm PDUS là 93,8% với điểm trung bình là $7,4 \pm 5,0$ (Bảng 3.6). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Backhaus và cộng sự với điểm PDUS trung bình là 4,0 [97]. Nghiên cứu khác tại Đức năm 2009 cũng báo cáo kết quả với trung bình tổng điểm PDUS trong đánh giá tăng sinh màng hoạt dịch là $3,3 \pm 4,0$ [7]. Sự khác biệt do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa số là các bệnh

nhân có mức độ hoạt động vừa và hoạt động nặng phân loại theo DAS28. Tương tự với kết quả siêu âm đen trắng, tổng điểm PDUS ghi nhận trong nghiên cứu này cũng cao hơn so với kết quả từ tác giả Terenzi năm 2015 và thấp hơn so với nghiên cứu của Tanya và cộng sự năm 2018 [105], [133]. Trong 7 khớp thực hiện đo lường, khớp cổ tay lại là vị trí có tỉ lệ tăng sinh màng hoạt dịch cao nhất, trong đó vị trí mu tay lên tới 85,2%. Các khớp khác có tỉ lệ tăng sinh không đáng kể với tỉ lệ ghi nhận từ 8,6% - 21,9%. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Ohrndorf và cộng sự khi báo cáo tỉ lệ tăng sinh màng hoạt dịch ở khớp cổ tay với tỉ lệ 64,5% trong đó, mức độ 2 chiếm tỉ lệ 35,6% [93]. Khớp cổ tay tại vị trí mu tay cũng là khớp có mức độ tăng sinh nặng nhất với trung bình điểm PDUS là 1,1, tiếp đến là MCP III tại vị trí mu tay với điểm trung bình là 0,9 và khớp MCP II mu tay là 0,8. Kết quả cho thấy, hình ảnh trên PDUS và GSUS có sự khác biệt đáng kể khi tỉ lệ tăng sinh chỉ ghi nhận chủ yếu tại khớp cổ tay, trong khi đó, tỉ lệ viêm màng hoạt dịch trên GSUS được ghi nhận tại nhiều vị trí khớp hơn. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Huajun Xu thực hiện tại Trung Quốc trên 62 bệnh nhân phát hiện VKDT ở giai đoạn sớm (< 1 năm) với tỉ lệ viêm màng hoạt dịch ghi nhận trên GSUS là 78,74%, cao hơn so với 74,20% trên PDUS ($p < 0,05$) [138]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại cho rằng PDUS có giá trị cao hơn so với GSUS, đặc biệt trong chẩn đoán sớm VKDT và đánh giá hiệu quả điều trị [139]. Nghiên cứu của tác giả Balsa và cộng sự năm 2010 còn cho thấy trong một đánh giá ở bệnh nhân VKDT, các dấu hiệu viêm màng hoạt dịch trên hình ảnh GSUS đã được phát hiện ở 88% trong số 16 người không có triệu chứng lâm sàng hoặc có dấu hiệu của bệnh khớp [41]. Tuy nhiên thời điểm hiện tại, việc lựa chọn sử dụng kết quả GSUS hay PDUS trong đánh giá hoạt động bệnh ở người bệnh viêm khớp dạng thấp vẫn còn đang bỏ ngỏ khi bằng chứng nghiên cứu

còn khá hạn chế. Trong bối cảnh này, thực hiện cả hai kỹ thuật được khuyến cáo nhằm giảm thiểu các sai số và đánh giá được đầy đủ nhất tình trạng của người bệnh.



Hình 4.1. Hình ảnh siêu âm PD khớp cổ tay, tăng sinh mạch máu MHD độ 3 (BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)



Hình 4.2. Hình ảnh siêu âm PD khớp bàn ngón tay II, tăng sinh mạch máu MHD độ 1 (BN: Đoàn Văn Đ. 46 tuổi, MS: 2016309827)

Nghiên cứu của chúng tôi 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% trường hợp, 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). Năm 2010, Sparchez, Daniela Fodor và cộng sự, nghiên cứu giá trị siêu âm Doppler năng lượng trên 40 bệnh nhân viêm khớp thiếu niên tự phát, so sánh với các yếu tố viêm cấp và thăm khám trên lâm sàng. Tác giả cũng phát hiện ra 2 trường hợp không hề có biểu hiện viêm trên lâm sàng và không có viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 2D nhưng vẫn có tăng sinh mạch [140]. Tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng còn được nhiều tác giả khác phát hiện và mô tả, các tác giả đưa ra khuyến cáo, nếu siêu âm Doppler năng lượng một cách thường quy trên nhiều khớp, kể cả

không có triệu chứng viêm khớp trên lâm sàng, số lượng khớp viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng có thể phát được nhiều hơn [141], [142], [135]. 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 [143]. Nhưng với sự phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch cận 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 [143]. 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 không 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 [144], [145], [146].

Năm 2002, Backhaus và cộng sự nghiên cứu giá trị của siêu âm so sánh với MRI khi theo dõi 14 khớp (bàn ngón, ngón gài và ngón xa) ở bàn tay bị tổn thương nặng hơn của 49 bệnh nhân VKDT sau 2 năm điều trị thấy rằng: mặc dù tình trạng lâm sàng cải thiện, các tổn thương phần mềm giảm hoặc ngừng tiến triển nhưng các tổn thương bào mòn xương vẫn tiếp tục xuất hiện. Scheel và cộng sự (2005) thực hiện một nghiên cứu dọc theo dõi 16 bệnh nhân VKDT trong 7 năm (từ 1998- 2005) thấy rằng tổn thương xương khớp phát hiện được trên siêu âm và X- quang sau 7 năm tăng rất cao mặc dù quá trình quản lý bệnh vẫn đạt được sự ổn định. Lúc đầu tỉ lệ bào mòn xương phát hiện trên X- quang và siêu âm là 4% và 9%, sau 7 năm tỉ lệ này tăng lên là 26% và 49% [66]. Cũng như các tác giả khác, chúng tôi thấy rằng cần thêm các nghiên cứu nữa tập trung vào nhóm khớp viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng này.

4.2.3. Đặc điểm viêm gân trên siêu âm 7 khớp (GSUS) và siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (PDUS)

Trong đợt tiến triển của bệnh VKDT, ngoài tổn thương cơ bản viêm màng hoạt dịch, còn có thể xuất hiện các tổn thương viêm gân cạnh khớp, hình ảnh viêm gân trên siêu âm: gân, bao gân dày lên, giảm âm, có thể có dịch quanh gân, khi quan sát trên siêu âm Doppler năng lượng có thể xuất hiện các tín hiệu mạch trong gân và quanh gân [59], [61].

Trong nghiên cứu này, viêm gân ghi nhận theo GSUS và PDUS khá thấp với tỉ lệ lần lượt là 13,3% và 12,5%. Tỉ lệ phát hiện viêm gân tại vị trí khớp cổ tay: 5,5%; MCP II: 3,9%; MCP III: 7,0%. Trung bình điểm viêm gân trên GSUS và PDUS là $0,18 \pm 0,23$ và $0,21 \pm 0,19$ (Bảng 3.7). Nghiên cứu của tác giả Backhaus tại Đức năm 2013, cũng báo cáo kết quả trung bình rất thấp với tổng điểm viêm gân GSUS, PDUS là 1,6 và 1,0 [97]. Cũng tại Đức, trong một nghiên cứu khác thực hiện năm 2019, trung bình tổng điểm viêm gân theo GSUS là $1,3 \pm 1,8$ và theo PDUS là $0,8 \pm 1,7$ [7].

Nghiên cứu của Tanya và cộng sự thực hiện tại Bulgaria năm 2018 cũng báo cáo kết quả tương tự với trung bình viêm gân trên GSUS và PDUS lần lượt là $1,55 \pm 1,15$ và $0,68 \pm 1,34$ [105]. Tỉ lệ ghi nhận cao hơn trong nghiên cứu của Huajun và cộng sự thực hiện tại Trung Quốc năm 2017 với tỉ lệ có viêm gân là 31,23% [138]. Tuy nhiên, sự khác biệt có thể giải thích do nghiên cứu của Huajun tiến hành khảo sát trên 10 khớp còn trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành khảo sát trên 7 khớp. Trên thực tế lâm sàng, khi bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có triệu chứng sưng đau tại khớp, rất dễ lẫn giữa đau do viêm khớp đơn thuần hay phối hợp cùng với triệu chứng đau của viêm gân cạnh khớp. Lúc này, siêu âm có thể cung cấp hình ảnh trực tiếp giúp chẩn đoán sớm tình trạng viêm gân khi các thăm khám lâm sàng có thể bỏ qua, hơn nữa viêm gân không đo lường bằng các chỉ số như DAS28 hay SDAI, CDAI [147].

3.2.4. Bào mòn xương trên GSUS và X- quang

Bào mòn xương được định nghĩa là sự khuyết, mất liên tục trên bề mặt xương thấy trên 2 lát cắt vuông góc với nhau, đây là triệu chứng đặc hiệu của VKDT [88]. Nó giúp phân biệt với các tổn thương xương trong các bệnh lý hệ thống khác (viêm khớp do Lupus không có tổn thương bào mòn xương, xơ cứng bì hiếm khi gặp bào mòn xương, nếu có chỉ ở đốt ngón xa) và cũng khác biệt với các tổn thương khớp do viêm khớp nhiễm khuẩn (tổn thương thường nham nhở, đối xứng). Bào mòn xương thường xuất hiện ở rìa bờ xương nơi bám của màng hoạt dịch. Trước đây, X- quang là phương pháp chính để phát hiện các tổn thương xương và bào mòn xương. Ngày nay, siêu âm và cộng hưởng từ có thể phát hiện các tổn thương bào mòn xương từ rất sớm và chính xác. Siêu âm với đầu dò tần số cao (13 – 20 MHz) cho phép phát hiện các tổn thương bào mòn xương với độ nhạy và độ đặc hiệu cao tương tự như MRI. Theo tổng kết của các chuyên gia siêu âm khớp hàng đầu thế giới tại OMERACT 8 (2004), độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm và MRI trong phát hiện viêm MHD và bào mòn xương ở khớp cổ tay và ngón tay lần lượt là 66% và 88% [136].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 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; 28,1 so với 1,5; 1,5; 2,3; 3,9; 1,5; 1,5 (Bảng 3.10).

Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu đã được thực hiện trên thế giới. Nghiên cứu của tác giả Maria- Magdalena và cộng sự năm 2014 thực hiện trên 30 bệnh nhân VKDT giai đoạn sớm cho thấy 20 bệnh nhân

(66,7%) có hình ảnh khuyết xương, trong số đó tỷ lệ khuyết xương tại khớp bàn ngón chân V là cao nhất 10 bệnh nhân (33,3%) [148]. Như vậy, ngoài ưu điểm đánh giá chính xác mức độ viêm màng hoạt dịch khớp, siêu âm một lần nữa khẳng định vai trò quan trọng trong việc phát hiện tổn thương cấu trúc khớp trong VKDT. Siêu âm phát hiện ra những tổn thương bào mòn xương mà trên hình ảnh chụp X- quang quy ước chưa phát hiện được.

Tổng điểm bào mòn xương theo GSUS trong nghiên cứu của chúng tôi là $0,9 \pm 1,6$, thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu Ohrndorf với trung bình điểm bào mòn xương là 7,0 (cao nhất có bệnh nhân có bào mòn tại 14 vị trí) [93], nghiên cứu của Backhaus và cộng sự báo cáo điểm trung bình bào mòn xương là $2,6 \pm 3,6$ [97], và nghiên cứu của Tanya và cộng sự với điểm trung bình là $4,18 \pm 3,87$ [105]. Điều này có thể giải thích do khảo sát bào mòn xương trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện trên 6 khớp và không bao gồm cổ tay, do đó, kết quả có xu hướng thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu khác. Cũng về vấn đề lựa chọn khớp đánh giá tổn thương bào mòn xương, theo OMERAC 8, siêu âm tại khớp cổ tay chỉ đạt được sự đồng thuận ở mức trung bình (hệ số kappa = 0.59), tức là các tổn thương ở khớp cổ tay là không đồng nhất giữa các chuyên gia siêu âm khác nhau, giữa các trung tâm khác nhau [136]. Đó cũng là lí do vì sao thang điểm US7 không tính khớp cổ tay trong các mặt cắt quy ước phát hiện bào mòn xương.

Bào mòn xương có thể xuất hiện sớm trong tiến triển của VKDT, đôi khi ngay trong vài tuần sau khi chẩn đoán. Hơn 10% bệnh nhân được báo cáo có bào mòn xương trong vòng 8 tuần sau khi phát bệnh, trong khi có tới 60% bị bào mòn sau 1 năm trong nghiên cứu thuần tập trong vòng 10 năm của Machold và cộng sự [144]. Bào mòn xương tiến triển liên tục và góp phần đáng kể gây ra các tổn thương khớp nghiêm trọng ở bệnh nhân VKDT, dẫn đến suy giảm các chức năng vận động [149],[150]. Do đó, chẩn đoán bào mòn xương và xác định các yếu tố dự báo độc lập bào mòn

xương đóng vai trò quan trọng trong đánh giá hiệu quả điều trị của người bệnh. Trong các 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.

4.3. 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

4.3.1. 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 tổng điểm siêu âm GSUS, 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 $p < 0,05$ (Bảng 3.11- 3.12). Kết quả này cũng tương tự kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Arnoldas Ceponis và cộng sự (2014) [71], trên 51 bệnh nhân VKDT được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1987 và 10 tình nguyện viên khỏe mạnh làm chứng. Các bệnh nhân được thu thập các thông số về: chỉ số tàn tật HAQ, điểm đau VAS, số khớp sưng, số khớp đau, thời gian cứng khớp buổi sáng, điểm CDAI và siêu âm khớp cổ tay, khớp bàn ngón và ngón gần cả hai tay. Kết quả cho thấy có mối tương quan thấp giữa độ dày của màng hoạt dịch trên siêu âm và chỉ số lâm sàng VAS, số khớp sưng, số khớp đau. Năm 2013, Lê Ngọc Quý mô tả mức độ tổn thương khớp cổ tay qua hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng ở 83 bệnh nhân VKDT, cho thấy tình trạng tăng sinh mạch có mối liên quan có ý nghĩa với điểm VAS toàn thể, số khớp sưng, số khớp đau [83]. Nguyễn Thị Như Hoa (2019), thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang trên đối tượng 229 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, sử dụng siêu âm Doppler năng lượng 6 khớp (khớp bàn ngón tay II, III, khớp ngón gần ngón tay II, hai bên) đánh giá mức độ hoạt động bệnh, cho kết quả tổng điểm GSUS, PDUS theo US6 có tương quan yếu với số khớp sưng, đau, VAS [84].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng có mối tương quan đáng kể giữa tổng điểm siêu âm trên GSUS và PDUS với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh DAS28- CRP, SDAI, CDAI. Tổng điểm GSUS và DAS28- CRP có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r=0,49$ ($p < 0,001$). Tổng điểm PDUS và DAS28- CRP có mức độ tương quan chặt với hệ số tương quan $r=0,55$ ($p \leq 0,001$). Tổng điểm GSUS và SDAI có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r= 0,44$ ($p \leq 0,001$). Tổng điểm PDUS và SDAI có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r= 0,48$ ($p= 0,001$). Tổng điểm GSUS và chỉ số CDAI có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r=0,37$ ($p < 0,001$). Tổng điểm PDUS 7 khớp và chỉ số CDAI có mức độ tương quan trung bình với hệ số tương quan $r= 0,39$ ($p < 0,001$) (Biểu đồ 3.6 đến 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 [43]. Annamaria Iagnocco và cộng sự (2015) [76], 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. Các chỉ số lâm sàng theo dõi gồm: số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, DAS 28 và các chỉ số xét nghiệm gồm tốc độ máu lắng và CRP. Tất cả các bệnh nhân đều được siêu âm Doppler năng lượng 6 khớp: khớp bàn ngón II, cổ tay và khớp gối hai bên. Đánh giá màng hoạt dịch trên siêu âm gồm các chỉ số: bề dày màng hoạt dịch, bề dày dịch khớp và mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch được đo đạc các chỉ số và phân chia mức độ theo thang điểm từ 0- 3 điểm. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự giảm có ý nghĩa thống kê điểm chỉ số khớp tại tất cả các vị trí khớp được khảo sát ($p < 0,01$). Tất cả các chỉ số lâm sàng và xét nghiệm cũng đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Có mối tương

quan thuận giữa sự giảm tổng điểm siêu âm và thang điểm DAS 28 ($r=0,38$; $p= 0,001$).

Tác giả Rees và cộng sự (2007) [151], sử dụng siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng có tiêm chất tạo bọt để so sánh với lâm sàng trong chẩn đoán viêm màng hoạt dịch khớp gối trong VKDT: nghiên cứu trên 40 bệnh nhân VKDT, cho thấy có mối tương quan giữa chỉ số DAS 28 và những thay đổi viêm màng hoạt dịch khớp gối trên siêu âm Doppler năng lượng.

Một nghiên cứu khác của Vreju FL cùng cộng sự (2011) [3], trên 65 bệnh nhân VKDT được chẩn đoán sớm với thời gian bị bệnh dưới 12 tháng, được điều trị bằng DMARDs. Các thông số nghiên cứu: tuổi, thời gian mắc bệnh, thang điểm HAQ, CRP, RF, anti CCP2, nồng độ VEGF (vascular endothelial growth factor- yếu tố tăng sinh nội mạc mạch máu) khi sinh thiết màng hoạt dịch khớp gối, DAS, mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch khớp gối phát hiện qua siêu âm Doppler năng lượng. Tác giả thấy rằng yếu tố tăng sinh nội mạc mạch máu màng hoạt dịch, 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 Tian Jing và cộng sự năm 2013 [44], khảo sát trên 56 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán sớm, các bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm máu và siêu âm Doppler năng lượng. 20 trong số 56 bệnh nhân này được chụp X- quang và MRI khớp. Kết quả cho thấy số lượng khuyết xương phát hiện trên siêu âm cao gấp 5,7 lần so với X- quang, tỷ lệ phát hiện được khuyết xương trên siêu âm và cộng hưởng từ là tương đương nhau 91,5%. Số lượng viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm cao gấp 1,6 lần so với khám lâm sàng. Tỷ lệ này cũng tương đương với cộng hưởng từ (95,7%). Chỉ số siêu âm Doppler năng lượng có mối tương

quan tuyến tính ở mức độ cao với DAS 28. Chỉ số siêu âm Doppler năng lượng không có mối tương quan với thang điểm HAQ đánh giá mức độ tàn tật của bệnh nhân. Nghiên cứu kết luận siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng là một phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện khuyết 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.

Nghiên cứu của Arnoldas Ceponis và cộng sự (2014) [71], trên 51 bệnh nhân VKDT được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1987 và 10 tình nguyện viên khỏe mạnh làm chứng. Các bệnh nhân được thu thập các thông số về: chỉ số tàn tật HAQ, điểm đau VAS, số khớp sưng, số khớp đau, thời gian cứng khớp buổi sáng, điểm CDAI và siêu âm khớp cổ tay, khớp bàn ngón và ngón gàn cả hai tay. Kết quả cho thấy tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch có thể không tìm thấy ở những bệnh nhân không có sưng đau khớp cổ tay, nhưng lại có thể xuất hiện ở các khớp bàn ngón II và III không sưng đau này. Có mối tương quan thấp giữa độ dày của màng hoạt dịch trên siêu âm và chỉ số lâm sàng. Nghiên cứu đưa ra kết luận siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch khớp cổ tay và khớp bàn ngón II, III thực sự có ý nghĩa trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT và giúp bác sĩ lâm sàng quyết định có thay đổi liệu pháp điều trị đang dùng DMARD cổ điển chuyển sang liệu pháp sinh học hay không.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Như Hoa (2019) [84] 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 đánh giá hoạt động bệnh đang được sử dụng phổ biến trên lâm sàng: DAS 28, CDAI, SDAI.

Khi so sánh trung bình tổng điểm GSUS, tổng điểm PDUS theo thang điểm US7 với các chỉ số viêm CRP và máu lắng cho thấy: trung bình tổng điểm GSUS và PDUS ở nhóm người bệnh có CRP $\leq 0,5$ 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 $p < 0,05$. 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). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Năm 2013, Lê Ngọc Quý mô tả mức độ tổn thương khớp cổ tay qua hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng ở 83 bệnh nhân VKDT, cho thấy tình trạng tăng sinh mạch có mối liên quan có ý nghĩa với CRP, DAS28- CRP, SDAI, CDAI, không thấy có mối liên quan với tốc độ máu lắng [83]. Năm 2012, Lại Thùy Dương đã khảo sát hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng khớp gối trên 68 bệnh nhân VKDT cho thấy mối tương quan giữa mức độ viêm màng hoạt dịch trên siêu âm, tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch khớp gối CRP. Có mối tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa mức độ xung huyết MHD khớp gối trên siêu âm Doppler năng lượng với bề dày màng hoạt dịch, dịch khớp, CRP [82]. CRP và máu lắng là hai marker viêm không đặc hiệu, phụ thuộc vào yếu tố toàn thân như: bệnh lý nhiễm trùng toàn thân, tuổi tác, tình trạng thiếu máu. Đây cũng là chỉ số cận lâm sàng tham gia trong công thức tính DAS28, SDAI.

4.3.2. 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

Đánh giá mức độ hoạt động bệnh có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong quản lý và điều trị VKDT. Nó giúp đo lường mức độ tàn phá khớp, theo dõi

tình trạng bệnh giữa các lần thăm khám, đánh giá được hiệu quả sau các liệu pháp điều trị, giúp tối ưu hoá quá trình điều trị theo đích. Và đặc biệt, đánh giá mức độ hoạt động bệnh chính xác giúp đưa ra các quyết định điều trị hợp lý, kịp thời và hiệu quả [126],[152],[153].

Siêu âm Doppler năng lượng phát hiện sự tăng sinh tân tạo mạch, một đặc trưng của quá trình viêm, làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm trong phát hiện tổn thương viêm màng hoạt dịch [151]. Những thay đổi tín hiệu Doppler tương ứng với mức độ tăng sinh mạch rất nhạy với các thay đổi của phản ứng viêm và phản ánh chính xác nhất mức độ viêm khớp nên ngày càng được sử dụng rộng rãi trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh cũng như ứng dụng theo dõi sau các liệu pháp điều trị [42],[134],[154].

Siêu âm Doppler năng lượng ngoài khả năng phát hiện các đặc điểm viêm màng hoạt dịch từ rất sớm, còn phát hiện cả các trường hợp viêm màng hoạt dịch tiềm ẩn trên lâm sàng chưa có biểu hiện (viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng) [140], nên rất có ý nghĩa trong quá trình quản lý điều trị VKDT để đạt được sự lui bệnh thật sự [141].

Phân tích Spearman cho thấy, tổng điểm siêu âm 7 khớp GSUS và tổng điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp PDUS có mức độ tương quan từ trung bình đến cao với DAS28- CRP ($r= 0,49$ và $r= 0,55$; $p < 0,001$). Các điểm cắt của GSUS và PDUS được xác định bằng phân tích ROC. Trong đó, đối với GSUS, điểm cắt tối ưu là ≥ 9 điểm với độ nhạy là 91,89% và độ đặc hiệu là 72,22% (Bảng 3.13), (Biểu đồ 3.12). Với PDUS là ≥ 6 điểm với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 87,84% và 74,07% (Bảng 3.14), (Biểu đồ 3.13).

Nghiên cứu này 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 GSUS, PDUS có ý nghĩa lâm sàng trong đánh giá hoạt động bệnh VKDT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng điểm siêu âm GSUS và PDUS đều có độ nhạy cao khi đánh giá mức độ hoạt động bệnh (91,89% với GSUS và 87,84% đối với PDUS).

Nghiên cứu của tác giả Jindal và cộng sự thực hiện năm 2018 tại Ấn Độ cũng báo cáo kết quả tương tự khi nghiên cứu trên 100 bệnh nhân VKDT, GSUS phát hiện hoạt động bệnh ở 100% bệnh nhân và PDUS ở 95% bệnh nhân. Đánh giá trên 22.000 khớp, kết quả nghiên cứu còn cho thấy, hoạt động bệnh được xác định bằng đánh giá lâm sàng là 51,31% (1116/2200), với GSUS là 57,36% (1262/2200) và PDUS là 48,36% (1064/2200) khớp [155]. Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp của tác giả Simpson và cộng sự năm 2018 cũng cho thấy đánh giá siêu âm kết hợp với đánh giá lâm sàng phát hiện nhiều trường hợp viêm màng hoạt dịch hơn so với chỉ đánh giá lâm sàng thường quy [156].

Với sự phát triển của công nghệ siêu âm tần số cao, kỹ thuật này đóng vai trò ngày càng quan trọng trong chẩn đoán hình ảnh ban đầu ở các bệnh nhân VKDT. Siêu âm GSUS có thể quan sát được viêm màng hoạt dịch và siêu âm Doppler năng lượng với độ nhạy cao có thể phát hiện được tín hiệu mạch với lưu lượng dòng chảy thấp như mạch máu màng hoạt dịch. Điều này có ý nghĩa lớn trong chẩn đoán lâm sàng và theo dõi điều trị VKDT. Các cấu trúc màng hoạt dịch, gân, dây chằng và các mô mềm khác dễ dàng được hiển thị bằng hình ảnh siêu âm. Hiện nay, siêu âm có độ tin cậy cao trong chẩn đoán các tổn thương viêm màng hoạt dịch, tổn thương cấu trúc khớp trên bệnh nhân VKDT. Nghiên cứu của Huajun Xu và cộng sự cho thấy 572 trường hợp bào mòn xương được phát hiện bằng siêu âm, trong khi đó, 886 trường hợp được phát hiện bằng MRI. So sánh GSUS và PDUS trong đánh

giá viêm bao hoạt dịch cho thấy GSUS vượt trội hơn PDUS về độ nhạy trong chẩn đoán và giá trị tiên đoán âm tính; độ đặc hiệu chẩn đoán và giá trị tiên đoán dương không khác biệt đáng kể giữa GSUS và PDUS. Kết quả của GSUS và PDUS đã phát hiện những thay đổi dày lên của màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch do viêm của nhóm VKDT giai đoạn sớm. Các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng viêm màng hoạt dịch trên hình ảnh siêu âm có liên quan chặt chẽ đến tổn thương cấu trúc khớp của bệnh nhân VKDT [4],[136]. Điều trị sớm có thể loại bỏ các tín hiệu lưu lượng máu trên PDUS và có hiệu quả tích cực trong việc kéo dài thời gian thuyên giảm bệnh ở bệnh nhân VKDT.

Đến thời điểm hiện tại, đánh giá lâm sàng bằng các chỉ số tổng hợp bao gồm DAS28, SDAI và CDAI vẫn được khuyến cáo rộng rãi trong quản lý và đánh giá tiến triển điều trị ở người bệnh VKDT. Tuy nhiên, các chỉ số hoạt động bệnh dựa trên lâm sàng có một số điểm hạn chế, bao gồm sai số do người bệnh tự báo cáo và có thể không đánh giá được chính xác viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng liên quan đến các tổn thương khớp tiến triển. Bên cạnh đó, điểm hoạt động có thể tăng lên một cách không chính xác ở một số người bệnh không có bằng chứng viêm màng hoạt dịch do xơ hoá cơ [157]. 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.

4.4. Các công cụ 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).

4.4.1. Theo dõi hiệu quả điều trị bằng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7

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 PDUS 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 [97].

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 [77].

Trong một nghiên cứu khác của Danielsen và cộng sự năm 2016 trên 51 bệnh nhân VKDT điều trị DMARDS tại Tây Ban Nha cũng cho thấy kết quả tương tự khi trung bình điểm GSUS giảm từ 3,5 xuống 2,1 và 1,4 sau 3 tháng và 6 tháng điều trị; PDUS giảm từ 3,4 xuống 1,8 và 0,4 sau 3 và 6 tháng [158].

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 [7]. 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.

Trên GSUS, tại thời điểm 3 và 6 tháng so với trước điều trị, các khớp cổ tay tại vị trí mu tay, MCP II và MCP III là các khớp có mức độ thuyên giảm đáng kể nhất (Bảng 3.20). Trong khi đó trên PDUS, khớp cổ tay tại vị trí mu tay có điểm trung bình giảm đáng kể ở tất cả các thời điểm so sánh ($p < 0,001$). Các vị trí gan tay và phía trụ giảm đáng kể tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng so với ban đầu, tuy nhiên, không tiến triển tại thời điểm 6 tháng so với 3 tháng. Tương tự với các khớp MCP II tại gan tay và mu tay; MCP III tại mu tay. Các khớp còn lại có mức độ thuyên giảm không đáng kể (Bảng 3.21). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Ohrndorf và cộng sự thực hiện năm 2013, khi viêm màng hoạt dịch tại các khớp cổ tay, MCP II và PIP III chiếm tỉ lệ cao nhất và mức độ thuyên giảm đáng kể nhất sau điều trị [93]. Tương tự, nghiên cứu của Vlad và cộng sự năm 2011 cũng cho thấy MCP và PIP là 2 khớp có tương quan đáng kể với sự thuyên giảm đánh giá bằng các chỉ số lâm sàng khác [159].

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, đat 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 Scheel và cộng sự năm 2006, 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 [4]. Cũng trong một nghiên cứu trên bệnh nhân VKDT, Dougados và cộng sự (2013) cho rằng cần kết hợp giữa lâm sàng, siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng để có thể đánh giá tốt nguy cơ tổn thương cấu trúc sụn, xương tiếp theo trong VKDT [72]. Năm 2012, Wakefield RJ và cộng sự [56], đưa ra kết luận siêu âm Doppler năng lượng đánh giá được tốt tình trạng viêm, đó có thể là chìa khóa để kiểm soát bệnh dài hạn. Có thể đạt được kiểm soát nhanh chóng và đáng kể của mức độ bệnh ở cấp độ hình ảnh.

4.4.2. So sánh theo dõi hiệu quả điều trị bằng thang điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (US7) và bằng các chỉ số hoạt động bệnh trên lâm sàng DAS28, CDAI và SDAI

4.4.2.1. Theo dõi hiệu quả điều trị bằng các chỉ số hoạt động bệnh trên lâm sàng DAS28, CDAI và SDAI

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị bằng phác đồ DMARDs bao gồm Methotrexate kết hợp thuốc chống viêm Corticoid hoặc NSAIDs. Tại các thời điểm 3 tháng và 6 tháng điều trị, hầu hết bệnh nhân đều

có tiến triển tốt. Trung bình DAS28- CRP trên 50 bệnh nhân tái khám đủ tại các thời điểm nghiên cứu đã giảm từ 5,2 xuống 4,4 sau 3 tháng và 3,7 sau 6 tháng điều trị ($p < 0,001$). Mức độ giảm tại thời điểm 3 tháng là 19,5% và tại 6 tháng là 31,5% (Bảng 3.17).

Nghiên cứu của Backhaus và cộng sự thực hiện năm 2013 tại Đức cũng báo kết quả tương tự với trung bình DAS28 đã giảm từ 5,0 xuống 2,9 (mức giảm 42%) sau 1 năm điều trị với phác đồ DMARDs bậc 1 [97].

Trong nghiên cứu của Ohrndorf, mức độ giảm của DAS28 thấp hơn với trung bình DAS28 giảm từ 4,1 xuống 3,0 sau 6 tháng và không có sự khác biệt đáng kể tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng [93]. Một nghiên cứu khác của tác giả Backhaus tại Đức năm 2009 cũng có kết quả gần như tương tự với nghiên cứu của Ohrndorf khi trung bình điểm DAS28 tại 3 và 6 tháng gần như không thay đổi với trung bình ghi nhận là $3,3 \pm 1,3$ và $3,4 \pm 1,2$. Tuy nhiên, so với với thời điểm ban đầu là $4,8 \pm 1,5$ thì DAS28 đã giảm đáng kể với mức giảm là 30% [7].

Có thể thấy rằng, hầu hết các nghiên cứu thuần tập theo dõi hiệu quả điều trị của bệnh nhân sử dụng phác đồ DMARDs đều báo cáo DAS28 giảm nhanh chóng trong vòng 3- 6 tháng đầu, tuy nhiên, gần như không có sự thay đổi tại các thời điểm sau đó. Một nghiên cứu thuần tập của tác giả Carpenter Lewis với cỡ mẫu lớn và theo dõi trong vòng 5 năm trên 295 bệnh nhân bắt đầu điều trị DMARDs tại Anh cho thấy DAS28 đã giảm từ 5,06 xuống 3,79 sau 1 năm, tuy nhiên tại các thời điểm ghi nhận 2, 3, 4 và 5 năm sau đó, trung bình DAS28 không thay đổi đáng kể và giao động từ 3,73 – 4,04 [103]. Bên cạnh đó, một trong những hạn chế đáng lưu ý của DAS28 là việc không ghi nhận chính xác tình trạng không hoạt động của bệnh do xu hướng báo cáo tiêu cực từ câu phần VAS do chủ quan người bệnh tự đánh giá cũng như sai số trong đánh giá lâm sàng số khớp sưng và đau [132]. Trong nghiên cứu này,

tại thời điểm sau 3 tháng sau điều trị chỉ ghi nhận được 6 trường hợp bệnh nhân có bệnh không hoạt động và sau 6 tháng là 7 trường hợp, trong đó đã có 3 trường hợp bệnh nhân có bệnh không hoạt động tại thời điểm ban đầu. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng có nhận định tương tự khi DAS28 có thể ước thấp tỉ lệ bệnh nhân có bệnh không hoạt động hoặc hoạt động thấp [160], [161].

Theo kết quả phân tích tổng hợp của Gaujoux-Viala và cộng sự thực hiện năm 2012, SDAI và CDAI có ưu điểm hơn so với DAS28 khi có thể đánh giá tốt hơn hoạt động bệnh tại các thời điểm sau điều trị [132]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả trái ngược khi đánh giá SDAI chỉ cho thấy 1 bệnh nhân có bệnh không hoạt động sau 3 tháng và tại 6 tháng không xác định được trường hợp nào. Tương tự với CDAI khi tại thời điểm 3 tháng, có 1 bệnh nhân và tại 6 tháng cũng không xác định được bệnh nhân nào có bệnh không hoạt động. Tuy nhiên, tổng điểm của SDAI và CDAI vẫn cho thấy hiệu quả tại các thời điểm theo dõi khi trung bình SDAI đã giảm từ 32,1 xuống 21,3 và 16,1 và CDAI là từ 27,4 xuống 19,1 và 14,2 sau 3 và 6 tháng điều trị với DMARDs. Kết quả cho thấy, tuy tỉ lệ rất thấp các bệnh nhân có giảm xuống mức độ bệnh không hoạt động, SDAI và CDAI vẫn có thể đánh giá các thay đổi ở người bệnh từ mức thấp đến cao khi tỉ lệ bệnh nhân có bệnh hoạt động mạnh theo CDAI đã giảm từ 78,1% xuống 30,1% sau 3 tháng và 6,0% sau 6 tháng; đối với SDAI, tỉ lệ giảm là từ 63,28% xuống 31,3% và 12%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Vladimira và cộng sự thực hiện tại Bulgaria năm 2018 khi trung bình SDAI và CDAI đã đáng kể ở hầu hết các phác đồ DMARDs sau 6 tháng điều trị [161].

Nghiên cứu của Pooja và cộng sự (2018) thực hiện tại Ấn Độ với trung bình SDAI đã giảm từ $21,1 \pm 10$ xuống $16,5 \pm 14,5$ và CDAI đã giảm từ $20 \pm 8,4$ xuống $14,7 \pm 13,2$ sau 6 tháng điều trị với Methotrexate [128]. Tuy

nhiên, tỉ lệ ghi nhận các bệnh nhân có bệnh không hoạt động vẫn rất không đồng nhất cho thấy những hạn chế của SDAI và CDAI trong đánh giá đáp ứng điều trị.

4.4.2.2. So sánh theo dõi hiệu quả điều trị bằng thang điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp (US7) và bằng chỉ số hoạt động bệnh DAS28

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 [97]. 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), cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của Danielsen và cộng sự năm 2016 [158]. Delta trung bình trong nghiên cứu này chỉ đạt từ -2,1 đến -1,0. Điều này có thể lý giải do sự khác biệt về tình trạng bệnh và mức độ hoạt động bệnh tại thời điểm ban đầu có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân trong 2 nghiên cứu. Các kết quả này cho thấy US7 có giá trị tốt hơn trong phát hiện sự thay đổi hoạt động bệnh ở người bệnh VKDT. 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. GSUS và PDUS đang ngày càng được sử dụng rộng rãi bởi nhiều đặc điểm tối ưu hơn so với đánh giá hoạt động bệnh dựa trên lâm sàng. Loeuille và cộng sự trong một nghiên cứu năm 2016 đã báo cáo hình ảnh siêu âm 7 khớp (cổ tay, bàn ngón tay 2,3,5, bàn ngón chân 2,3,5) cho thấy viêm màng hoạt dịch phát hiện trên siêu âm cho phép đánh giá mức độ hoạt động của bệnh tốt hơn chỉ số DAS 28 [6]. Scire và cộng sự năm 2009, cho rằng siêu âm Doppler năng lượng là một yếu tố dự báo tốt hơn sự tái phát ngắn hạn so với tiêu chuẩn khác như DAS 28 [137]. Tương tự, tác giả Sallem và cộng sự năm 2012 cho rằng tổn thương hiện diện trên siêu âm Doppler năng lượng là yếu tố dự báo độc lập mạnh nhất dự báo giai đoạn hoạt động của bệnh, mặc dù nếu dựa theo các chỉ số lâm sàng thì bệnh ở giai đoạn thuyên giảm [73]. Một nghiên cứu khác Wakefield RJ và cộng sự năm 2012 cũng khẳng định siêu âm Doppler năng lượng đã được chứng minh là yếu tố dự báo tốt nhất của tổn thương các khớp và đó là một giá trị tiên đoán độc lập [56].

Lui bệnh là mục tiêu hàng đầu của điều trị VKDT [146]. Tình trạng lui bệnh được coi là lý tưởng bao gồm sự không xuất hiện các triệu chứng bệnh, đồng thời là sự thay đổi về mặt cấu trúc và chức năng vận động theo thời gian [162],[163]. 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 [164], [165]. 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 [162],[163]. 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.

4.4.3. Giá trị tiên lượng của siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 với đáp ứng điều trị

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị bệnh theo ACR [90]: Giảm số lượng khớp sưng, khớp đau. Giảm 3 trong 5 thông số sau: Đánh giá mức độ bệnh của bác sỹ, đánh giá mức độ bệnh của bệnh nhân, đánh giá mức độ đau của bệnh nhân, CRP hoặc máu lắng, điểm số trong bộ câu hỏi đánh giá khả năng vận động của bệnh nhân (HAQ- DI).

Khi phân tích hồi quy tuyến tính khảo sát giá trị tiên lượng của siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp với đáp ứng điều trị theo ACR, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy theo GSUS: khớp cổ tay tại vị trí mu tay và phía trụ, MCP III có sự liên quan thuận với ACR ở người bệnh (Hệ số hồi quy > 0 ; $p < 0,05$) (Bảng 3.22). Kết quả này gợi ý, khi thực hành lâm sàng trên người bệnh VKDT cần chú ý hơn vào các khớp cổ tay và MCP III, đặc biệt là tại cơ sở có số lượng bệnh nhân lớn cần rút ngắn thời gian đánh giá.

Trên siêu âm Doppler năng lượng PDUS: tại khớp cổ tay ở cả 3 mặt cắt: mu tay, gan tay, phía trụ và tổng điểm PDUS có liên quan với ACR ở người bệnh (Hệ số hồi quy > 0 ; $p < 0,05$) (Bảng 3.23). Như vậy, một lần nữa kết quả nghiên cứu khẳng định thăm khám khớp cổ tay nên là ưu tiên số 1 trên lâm sàng ở bệnh nhân VKDT, đây cũng là khớp mà chúng tôi thống kê thấy có tỉ lệ xuất hiện sưng đau đầu tiên ở bệnh nhân VKDT cao nhất chiếm 43,8%.

Tiêu chuẩn đánh giá cải thiện hoạt động bệnh theo EULAR, dựa vào hiệu số của DAS 28 trước điều trị với DAS 28 sau điều trị. Mức độ cải thiện

tốt khi hiệu số này là $> 1,2$. Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát các yếu tố tiên lượng đạt hiệu quả điều trị tốt theo EULAR tại thời điểm 6 tháng sau điều trị cho thấy: các bệnh nhân có GSUS < 9 điểm và 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 ($p < 0,05$) (Bảng 3.24).

Nghiên cứu của tác giả N. Inanc và cộng sự thực hiện năm 2014 cũng báo cáo PDUS là biến số dự báo đáp ứng điều trị tốt theo tiêu chuẩn của EULAR (OR=0,9; CI: 95% 0,79-0,94, P=0,04) [166]. Một nghiên cứu khác thực hiện bởi Taro Iwamoto và cộng sự năm 2014, tại Nhật Bản, trên 42 bệnh nhân VKDT cũng báo cáo kết quả tích cực khi các bệnh nhân có tổng điểm theo GSUS và PDUS cao tại thời điểm ban đầu có liên quan đến tình trạng tái phát ở người bệnh [167].

Trong thực hành lâm sàng các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sau mỗi lần thăm khám trên siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo thang điểm US7 sẽ có một thông số cụ thể là tổng điểm GSUS và PDUS. Từ thực tế lâm sàng, các bệnh nhân Đái tháo đường có chỉ số đường máu, HbA1C, bệnh nhân tăng huyết áp có chỉ số huyết áp tối đa, tối thiểu cụ thể để theo dõi, nghiên cứu của chúng tôi mong muốn tìm ra điểm cắt siêu âm để theo dõi điều trị cho bệnh nhân VKDT, kết quả cho thấy điểm cắt tối ưu cho tổng điểm GSUS là 9 điểm, PDUS là 6 điểm để theo dõi điều trị cho bệnh nhân VKDT. Tại điểm cắt này siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng có độ nhạy, độ đặc hiệu tối ưu để đánh giá mức độ hoạt động bệnh, và cũng tại điểm cắt này cho phép tiên lượng đáp ứng điều trị các bệnh nhân có GSUS < 9 điểm và PDUS < 6 điểm có xu hướng đạt cải thiện tốt theo EULAR tốt hơn các bệnh nhân khác ($p < 0,05$). Đây cũng là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam sử dụng siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng để theo dõi hiệu quả điều trị và tiên lượng bệnh ở bệnh nhân VKDT.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 128 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại thời điểm ban đầu (T0). 50 bệnh nhân trong số đó, được theo dõi tiến cứu đầy đủ các tiêu chí lâm sàng, cận lâm sàng tại hai thời điểm tiếp theo: sau 03 tháng (T1) và sau 06 tháng (T2). Chúng tôi đưa ra những kết luận sau:

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 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.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Vĩnh Ngọc (2017) “*Đặc điểm siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp và mối liên quan với chỉ số hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*” Tạp chí Nội Khoa, tháng 5/2017, trang 42- 49.
2. Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Vĩnh Ngọc (2017): “*Sử dụng siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp đánh giá tổn thương bào mòn xương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*” Tạp chí Nội Khoa, tháng 10/2017, trang 81- 86.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ân (2004)**, "Bệnh viêm khớp dạng thấp", *Bài giảng bệnh học nội khoa tập II, Trường Đại học Y Hà Nội, NXB Y học: 259- 263.*
2. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2011)**, "Viêm khớp dạng thấp", *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam: 9- 35.*
3. **Vreju F., Ciurea M., Rosu A., et al. (2011)**, "Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis", *Rom J Morphol Embryol. 52(2)*, pp. 637-43.
4. **Scheel A. K., Hermann K. G., Ohrndorf S., et al. (2006)**, "Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints", *Ann Rheum Dis. 65(5)*, pp. 595-600.
5. **Naredo E., Gamero F., Bonilla G., et al. (2005)**, "Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation", *Clin Exp Rheumatol. 23(6)*, pp. 881-4.
6. **Loeuille D Sommier JP, Michel- Batot S, Sauliere N, Rat AC, Dintinger H. (2006)**, "ScUSI, an ultrasound inflammatory score, predicts Sharp's progression at 7- months in RA patients", *Arthritis Rheum; 54; Suppl: S139.*
7. **Backhaus M., Ohrndorf S., Kellner H., et al. (2009)**, "Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project", *Arthritis Rheum. 61(9)*, pp. 1194-201.
8. **Nguyễn Thu Hiền (2001)**, "Nghiên cứu mô hình bệnh tật tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1991 - 2000)", *Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Y khoa 1995- 2001, Đại học Y Hà Nội.*

9. **Dadoniene J., Uhlig T., Stropuviene S., et al. (2003)**, "Disease activity and health status in rheumatoid arthritis: a case-control comparison between Norway and Lithuania", *Ann Rheum Dis.* 62(3), pp. 231-5.
10. **Onh HK Paul AD. (1997)**, "'Rheumatoid arthritis'", *Rheumatology, Second edition*". Vol 1, selection 5: 1-16.
11. **H.R Schumacher (1993)**, "History of the rheumatic diseases, Primer on the Rheumatic diseases, 10th", *Arthritis Foundation: 1- 89*.
12. **Hoàng Đức Linh (2004)**, "Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng bệnh viêm khớp dạng thấp ở một số khu vực Tây Nguyên", *báo cáo Hội nghị khoa học khớp toàn quốc chuyên đề Bệnh thoái hoá khớp và cột sống, Hà Nội*.
13. **Trần Ngọc Ân (2001)**, "'Viêm khớp dạng thấp", "Các bệnh cơ xương khớp"', *Chẩn đoán và điều trị Y học hiện đại tập I*. Nhà xuất bản Y học: 1182 - 1192.
14. **Silverman G. J., Carson D. A. (2003)**, "Roles of B cells in rheumatoid arthritis", *Arthritis Res Ther.* 5 Suppl 4, pp. S1-6.
15. **Nguyễn Thị Thanh Mai (2006)**, "Nghiên cứu kháng thể kháng Cyclic Citrullinatedpeptide (anti - CCP) trong chẩn đoán viêm khớp dạng thấp", *Trường Đại học Y Hà Nội*.
16. **Nguyễn Thị Thanh Huyền (2012)**, "Nghiên cứu áp dụng tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 trong chẩn đoán viêm khớp dạng thấp, " *Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
17. **Wolfe F., Michaud K. (2006)**, "Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis", *J Rheumatol.* 33(8), pp. 1516-22.
18. **Trần Thị Minh Hoa (1999)**, "Protein C phản ứng (CRP) trong một số bệnh lý xương khớp", *Tạp chí thông tin Y dược. Bộ Y tế- Viện thông tin thư viện Y học trung ương, 11, p 25- 28*.

19. **Đỗ Thị Thanh Thủy (2000)**, "Bước đầu nghiên cứu nồng độ Protein C phản ứng trong huyết thanh bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, " *Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
20. **Oligino T. J., Dalrymple S. A. (2003)**, "Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis", *Arthritis Res Ther.* 5 Suppl 4(Suppl 4), pp. S7-11.
21. **Steinbrocker O., Traeger C. H., Batterman R. C. (1949)**, "Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis", *J Am Med Assoc.* 140(8), pp. 659-62.
22. **Lê Thị Hải Hà (2006)**, "Nghiên cứu tổn thương khớp cổ tay trong bệnh VKDT trên lâm sàng, Xquang quy ước và cộng hưởng từ," *Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
23. **Larsen A., Dale K., Eek M. (1977)**, "Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films", *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 18(4), pp. 481-91.
24. **McQueen F. M., Stewart N., Crabbe J., et al. (1998)**, "Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset", *Ann Rheum Dis.* 57(6), pp. 350-6.
25. **McQueen F. M., Benton N., Crabbe J., et al. (2001)**, "What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease", *Annals of the rheumatic diseases.* 60(9), pp. 859-868.
26. **Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A., et al. (1988)**, "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 31(3), pp. 315-24.

27. **Aletaha D., Neogi T., Silman A. J., et al. (2010)**, "2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative", *Arthritis Rheum.* 62(9), pp. 2569-81.
28. **J. Lansbury (1956)**, "Quantitation of the activity of rheumatoid arthritis. 5. A method for summation of the systemic indices of rheumatoid activity", *Am J Med Sci.* 232, pp. 300-10.
29. **Curtis Jeffrey R. (2012)**, "Validation of a novel Multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity", *Arthritis Care & Research.* 64(12), pp. 1794-1803.
30. **Becker J-C Wells G., et al. (2009)**, "Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate", *Ann Rheum Dis.* 68(6), pp. 954 - 960.
31. **Rhodes B., et al. (2010)**, "A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation", *PLoS Med.* 7, pp. 103 - 141.
32. **Fransen J., van Riel PL. (2005)**, "The Disease Activity Score and the EULAR response criteria", *Clin Exp Rheumatol.* 23, pp. 93-9.
33. **Van Riel P. L. (2014)**, "The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28)", *Clin Exp Rheumatol.* 32(5 Suppl 85), pp. S-65-74.
34. **Prevoo ML van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte, LB van Riel PL. (1995)**, "Modified disease activity scores that include twentyeight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 38, pp. 44-8.

35. **Hensor EM, Emery P, Bingham SJ, Conaghan PG. (2010),** "Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? ", *Rheumatology* 49, pp. 1521-9.
36. **Goekoop-Ruiterman YP de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, Nielen vâ MM, Vos K, van Schaardenburg D, et al. (2010),** "DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis", *Ann Rheum Dis.* 69, pp. 65-9.
37. **Smolen JS., Aletaha D. (2011),** " Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants", *Arthritis Rheum* 63, pp. 43-52.
38. **Son K. M., Kim S. Y., Lee S. H., et al. (2016),** "Comparison of the disease activity score using the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in Koreans with rheumatoid arthritis", *Int J Rheum Dis.* 19(12), pp. 1278-1283.
39. Calculator D.V.D. DAS28-Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis. 2013; Available from: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html>.
40. **Aletaha D., Martinez-Avila J., Kvien T. K., et al. (2012),** "Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index", *Ann Rheum Dis.* 71(7), pp. 1190-6.
41. **Balsa A., de Miguel E., Castillo C., et al. (2010),** "Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard", *Rheumatology (Oxford).* 49(4), pp. 683-90.

42. **Botar-Jid C., Bolboaca S., Fodor D., et al. (2010)**, "Gray scale and power Doppler ultrasonography in evaluation of early rheumatoid arthritis", *Med Ultrason.* 12(4), pp. 300-5.
43. **Carotti M., Salaffi F., Manganelli P., et al. (2002)**, "Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience", *Ann Rheum Dis.* 61(10), pp. 877-82.
44. **Tian J., Chen J., Li F., et al. (2013)**, "Grey scale and power Doppler ultrasonographic assessment of bone erosion and disease activity in early rheumatoid arthritis", *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 38(12), pp. 1270-4.
45. **Tamotsu Kamishima Akira Sagawa, Kazuhide Tanimura et (2010)**, "Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power Doppler ultrasonography: when to perform follow-up study after treatment consisting mainly of antitumor necrosis factor alpha agent", *Skeletal Radiol.*, 39, pp. 457-465.
46. **Klauser A Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, et al. (2005)**, "Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology", *J Rheumatol.* 32, pp. 2485-2487.
47. **Olsen N. J., Stein C. M. (2004)**, "New drugs for rheumatoid arthritis", *N Engl J Med.* 350(21), pp. 2167-79.
48. **Phạm Minh Thông (2011)**, "Nguyên lý siêu âm", *Siêu âm tổng quát, Nhà xuất bản Đại học Huế: 1-36.*
49. **Artul Suheil, Nseir William, Armaly Zaher, et al. (2017)**, "Superb Microvascular Imaging: Added Value and Novel Applications", *Journal of clinical imaging science.* 7, pp. 45-45.
50. **Cooperberg P. L., Tsang I., Truelove L., et al. (1978)**, "Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee", *Radiology.* 126(3), pp. 759-63.

51. **De Flaviis L., Scaglione P., Nessi R., et al. (1988)**, "Ultrasonography of the hand in rheumatoid arthritis", *Acta Radiol.* 29(4), pp. 457-60.
52. **Joshua Fredrick, Lassere Marissa, Bruyn George, et al. (2007)**, "Summary findings of a systematic review of the ultrasound assessment of synovitis", *The Journal of rheumatology.* 34, pp. 839-47.
53. **Ivanac G., Morović-Vergles J., Brkljačić B. (2015)**, "Gray-scale and color duplex Doppler ultrasound of hand joints in the evaluation of disease activity and treatment in rheumatoid arthritis", *Croat Med J.* 56(3), pp. 280-9.
54. **Backhaus M., Burmester G. R., Gerber T., et al. (2001)**, "Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology", *Ann Rheum Dis.* 60(7), pp. 641-9.
55. **Ikeda Kei, Nakagomi Daiki, Sanayama Yoshie, et al. (2013)**, "Correlation of Radiographic Progression with the Cumulative Activity of Synovitis Estimated by Power Doppler Ultrasound in Rheumatoid Arthritis: Difference Between Patients Treated with Methotrexate and Those Treated with Biological Agents", *The Journal of Rheumatology.* 40(12), pp. 1967.
56. **Wakefield R. J., D'Agostino M. A., Naredo E., et al. (2012)**, "After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes?", *Ann Rheum Dis.* 71(6), pp. 799-803.
57. **Takahashi A., Sato A., Yamadera Y., et al. (2005)**, "Doppler sonographic evaluation of effect of treatment with infliximab (Remicade) for rheumatoid arthritis", *Mod Rheumatol.* 15(1), pp. 37-40.
58. **Terslev L., Torp-Pedersen S., Savnik A., et al. (2003)**, "Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study", *Arthritis Rheum.* 48(9), pp. 2434-41.

59. **Szkudlarek M., Court-Payen M., Jacobsen S., et al. (2003)**, "Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 48(4), pp. 955-62.
60. **Rizzo C., Ceccarelli F., Gattamelata A., et al. (2013)**, "Ultrasound in rheumatoid arthritis", *Med Ultrason.* 15(3), pp. 199-208.
61. **Stone M., Bergin D., Whelan B., et al. (2001)**, "Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis", *J Rheumatol.* 28(9), pp. 1979-82.
62. **Tămaş Maria-Magdalena, Filippucci Emilio, Becciolini Andrea, et al. (2014)**, "Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease", *Rheumatology.* 53(6), pp. 1100-1107.
63. **Rahmani M., Chegini H., Najafizadeh S. R., et al. (2010)**, "Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging", *Clin Rheumatol.* 29(8), pp. 883-91.
64. **Lillegraven S., Boyesen P., Hammer H. B., et al. (2011)**, "Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis", *Ann Rheum Dis.* 70(11), pp. 2049-50.
65. **Navalho M., Resende C., Rodrigues A. M., et al. (2012)**, "Bilateral MR imaging of the hand and wrist in early and very early inflammatory arthritis: tenosynovitis is associated with progression to rheumatoid arthritis", *Radiology.* 264(3), pp. 823-33.
66. **Scheel A. K., Hermann K. G., Kahler E., et al. (2005)**, "A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 52(3), pp. 733-43.

67. **Naredo E., Rodriguez M., Campos C., et al. (2008)**, "Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 59(4), pp. 515-22.
68. **Naredo E., Moller I., Cruz A., et al. (2008)**, "Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 58(8), pp. 2248-56.
69. **Hammer H. B., Kvien T. K. (2011)**, "Comparisons of 7- to 78-joint ultrasonography scores: all different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis", *Arthritis Res Ther.* 13(3), pp. R78.
70. **Newman J. S., Adler R. S., Bude R. O., et al. (1994)**, "Detection of soft-tissue hyperemia: value of power Doppler sonography", *AJR Am J Roentgenol.* 163(2), pp. 385-9.
71. **Ceponis A., Onishi M., Bluestein H. G., et al. (2014)**, "Utility of the ultrasound examination of the hand and wrist joints in the management of established rheumatoid arthritis", *Arthritis Care Res (Hoboken).* 66(2), pp. 236-44.
72. **Dougados M., Devauchelle-Pensec V., Ferlet J. F., et al. (2013)**, "The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound", *Ann Rheum Dis.* 72(5), pp. 665-71.
73. **Saleem B., Brown A. K., Quinn M., et al. (2012)**, "Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study", *Ann Rheum Dis.* 71(8), pp. 1316-21.

74. **Filippucci E., Iagnocco A., Salaffi F., et al. (2006)**, "Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab", *Ann Rheum Dis.* 65(11), pp. 1433-7.
75. **D'Agostino Maria-Antonietta, Wakefield Richard J., Berner-Hammer Hilde, et al. (2016)**, "Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study", *Annals of the rheumatic diseases.* 75(10), pp. 1763-1769.
76. **Iagnocco A., Finucci A., Ceccarelli F., et al. (2015)**, "Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis", *Rheumatology (Oxford).* 54(10), pp. 1890-6.
77. **Harman H., Tekeoglu I., Takci S., et al. (2015)**, "Improvement of large-joint ultrasonographic synovitis is delayed in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: results of a 12-month clinical and ultrasonographic follow-up study of a local cohort", *Clin Rheumatol.* 34(8), pp. 1367-74.
78. **Ohrndorf Sarah, Glimm Anne-Marie, Burmester Gerd-Rüdiger, et al. (2011)**, "Musculoskeletal ultrasound scoring systems: Assessing disease activity and therapeutic response in rheumatoid arthritis", *International Journal of Clinical Rheumatology.* 6, pp. 57-65.
79. **Naredo E., Valor L., De la Torre I., et al. (2013)**, "Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed?", *Arthritis Care Res (Hoboken).* 65(4), pp. 512-7.

80. **Đỗ Thị Su (1997)**, "Nghiên cứu hình ảnh X quang khớp bàn tay trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp", *Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*.
81. **Lê Thị Liễu (2008)**, " Nghiên cứu các giai đoạn tiến triển của bệnh viêm khớp dạng thấp qua lâm sàng và siêu âm khớp cổ tay", *Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
82. **Lại Thùy Dương (2012)**, "Nghiên cứu đặc điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng khớp gối và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp", *Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
83. **Lê Ngọc Quý (2013)**, " Nghiên cứu đặc điểm siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay bệnh nhân viêm khớp dạng thấp", *Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
84. **Nguyễn Thị Như Hoa (2019)**, *Nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
85. **Wewers M. E., Lowe N. K. (1990)**, "A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena", *Res Nurs Health*. 13(4), pp. 227-36.
86. **D'Agostino M. A., Terslev L., Aegerter P., et al. (2017)**, "Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system", *RMD Open*. 3(1), pp. e000428.
87. **Wakefield R. J., Balint P. V., Szkudlarek M., et al. (2005)**, "Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology", *J Rheumatol*. 32(12), pp. 2485-7.

88. **Backhaus M., Schmidt W. A., Mellerowicz H., et al. (2002)**, "Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Part 6: ultrasonography of the wrist/hand", *Z Rheumatol.* 61(6), pp. 674-87.
89. **B. Bruce J.F.Fries (2005)**, "The Health Assessment Questionnaire (HAQ)", *Clin Exp Rheumatol.* 23(39), pp. S14-S18.
90. **Felson D. T., Anderson J. J., Boers M., et al. (1995)**, "American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 38(6), pp. 727-35.
91. **Avouac J., Gossec L., Dougados M. (2006)**, "Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review", *Ann Rheum Dis.* 65(7), pp. 845-51.
92. **Cross M., Smith E., Hoy D., et al. (2014)**, "The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study", *Ann Rheum Dis.* 73(7), pp. 1316-22.
93. **Ohrndorf S., Halbauer B., Martus P., et al. (2013)**, "Detailed Joint Region Analysis of the 7-Joint Ultrasound Score: Evaluation of an Arthritis Patient Cohort over One Year", *International journal of rheumatology.* 2013, pp. 493848-493848.
94. **Mokotedi L., Gunter, S., Robinson, C. (2017)**, "The Impact of Different Classification Criteria Sets on the Estimated Prevalence and Associated Risk Factors of Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis", *International Journal of Rheumatology.*
95. **Fatma E., Bunyamin K., Savas S., et al. (2015)**, "Epicardial fat thickness in patients with rheumatoid arthritis", *Afr Health Sci.* 15(2), pp. 489-495.

96. **Hoàng Trung Dũng (2019)**, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nồng độ CRP, TNF- α huyết thanh và biến đổi một số chỉ số hình thái, chức năng tim ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*, Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y.
97. **Backhaus Tina M., Ohrndorf Sarah, Kellner Herbert, et al. (2013)**, "The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy", *Annals of the rheumatic diseases*. 72(7), pp. 1163-1169.
98. **Sierakowski S., Cutolo M. (2011)**, "Morning symptoms in rheumatoid arthritis: a defining characteristic and marker of active disease", *Scand J Rheumatol Suppl*. 125, pp. 1-5.
99. **Shrivastava A. K., Singh H. V., Raizada A., et al. (2015)**, "Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis", *Allergol Immunopathol (Madr)*. 43(1), pp. 81-7.
100. **Wisłowska M., Jaszczuk B., Kochmanski M., et al. (2008)**, "Diastolic heart function in RA patients", *Rheumatol Int*. 28(6), pp. 513-519.
101. **Bacci Elizabeth D., DeLozier Amy M., Lin Chen-Yen, et al. (2017)**, "Psychometric properties of morning joint stiffness duration and severity measures in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis", *Health and quality of life outcomes*. 15(1), pp. 239-239.
102. **Ten Brinck R. M., van Steenberghe H. W., van der Helm-van Mil A. H. M. (2018)**, "Sequence of joint tissue inflammation during rheumatoid arthritis development", *Arthritis research & therapy*. 20(1), pp. 260-260.
103. **Carpenter Lewis, Norton Sam, Nikiphorou Elena, et al. (2018)**, "Validation of methods for converting the original Disease Activity Score (DAS) to the DAS28", *Rheumatology International*. 38(12), pp. 2297-2305.

104. **Plant M. J., O'Sullivan M. M., Lewis P. A., et al. (2005)**, "What factors influence functional ability in patients with rheumatoid arthritis. Do they alter over time?", *Rheumatology (Oxford)*. 44(9), pp. 1181-5.
105. **Sapundzhieva T., Karalilova R., Batalov A. (2018)**, "Musculoskeletal ultrasound as a biomarker of remission - results from a one-year prospective study in patients with rheumatoid arthritis", *Med Ultrason*. 20(4), pp. 453-460.
106. **Gillis Theresa, Crane Megan, Hinkle Carly, et al. (2017)**, "Repository corticotropin injection as adjunctive therapy in patients with rheumatoid arthritis who have failed previous therapies with at least three different modes of action", *Open access rheumatology : research and reviews*. 9, pp. 131-138.
107. **Anderson J., Caplan L., Yazdany J., et al. (2012)**, "Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice", *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 64(5), pp. 640-7.
108. **Mallya R. K., de Beer F. C., Berry H., et al. (1982)**, "Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate", *J Rheumatol*. 9(2), pp. 224-8.
109. **Plant M. J., Williams A. L., O'Sullivan M. M., et al. (2000)**, "Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum*. 43(7), pp. 1473-7.
110. **Rhodes B., Furnrohr B. G., Vyse T. J. (2011)**, "C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics", *Nat Rev Rheumatol*. 7(5), pp. 282-9.

111. **Devlin J., Gough A., Huissoon A., et al. (1997)**, "The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome", *J Rheumatol.* 24(1), pp. 9-13.
112. **Yildirim K., Karatay S., Melikoglu M. A., et al. (2004)**, "Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis", *Ann Clin Lab Sci.* 34(4), pp. 423-426.
113. **Sokka T., Pincus T. (2009)**, "Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States", *J Rheumatol.* 36(7), pp. 1387-90.
114. **Nishimura K., Sugiyama D., Kogata Y., et al. (2007)**, "Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis", *Ann Intern Med.* 146(11), pp. 797-808.
115. **Nell V. P., Machold K. P., Stamm T. A., et al. (2005)**, "Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis", *Ann Rheum Dis.* 64(12), pp. 1731-6.
116. **Shin Yoo Seob, Choi Jeong Hee, Nahm Dong Ho, et al. (2005)**, "Rheumatoid factor is a marker of disease severity in Korean rheumatoid arthritis", *Yonsei medical journal.* 46(4), pp. 464-470.
117. **Aletaha Daniel, Alasti Farideh, Smolen Josef S. (2015)**, "Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials", *Arthritis research & therapy.* 17(1), pp. 229-229.
118. **Santos-Moreno Pedro, Sánchez Guillermo, Castro Carlos (2019)**, "Rheumatoid factor as predictor of response to treatment with anti-TNF alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis: Results of a cohort study", *Medicine.* 98(5), pp. e14181-e14181.

119. **Chou Ct, Liao Ht, Chen Ch, et al. (2007)**, "The Clinical Application of Anti-CCP in Rheumatoid Arthritis and Other Rheumatic Diseases", *Biomarker insights*. 2, pp. 165-171.
120. **Gardette A., Ottaviani S., Tubach F., et al. (2014)**, "High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis", *Joint Bone Spine*. 81(5), pp. 416-20.
121. **Snir O, Widhe M, von Spee C, et al. (2007)**, Autoantibody profiles toward specific citrullinated antigens in serum and synovial fluid of RA patients, *Proceedings of the ACR Annual Scientific Meeting*.
122. **Kwok J. S., Hui K. H., Lee T. L., et al. (2005)**, "Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population", *Scand J Rheumatol*. 34(5), pp. 359-66.
123. **Marhadour T., Jousse-Joulin S., Chales G., et al. (2010)**, "Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis: influence on Disease Activity Score-28 values (SEA-Repro study part I)", *J Rheumatol*. 37(5), pp. 932-7.
124. **Sitia S., Tomasoni L., Cicala S., et al. (2012)**, "Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography", *Int J Cardiol*. 160(1), pp. 8-14.
125. **Welsing P. M., Landewe R. B., van Riel P. L., et al. (2004)**, "The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis", *Arthritis Rheum*. 50(7), pp. 2082-93.

126. **Smolen J. S., Breedveld F. C., Schiff M. H., et al. (2003)**, "A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice", *Rheumatology (Oxford)*. 42(2), pp. 244-57.
127. **Aletaha D., Nell V. P., Stamm T., et al. (2005)**, "Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score", *Arthritis Res Ther.* 7(4), pp. R796-806.
128. **Dhaon P., Das S. K., Srivastava R., et al. (2018)**, "Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients", *Int J Rheum Dis.* 21(11), pp. 1933-1939.
129. **Canhão Helena, Rodrigues Ana Maria, Gregório Maria João, et al. (2018)**, "Common Evaluations of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Reach Discordant Classifications across Different Populations", *Frontiers in medicine.* 5, pp. 40-40.
130. **Futo G., Somogyi A., Szekanecz Z. (2014)**, "Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis", *Clin Rheumatol.* 33(5), pp. 623-9.
131. **Slama Imane Ben, Allali Fadoua, Lakhdar Touria, et al. (2015)**, "Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis", *BMC musculoskeletal disorders.* 16, pp. 268-268.
132. **Gaujoux-Viala C., Mouterde G., Baillet A., et al. (2012)**, "Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI", *Joint Bone Spine.* 79(2), pp. 149-55.

133. **Terenzi R., Santoboni G., Bartoloni E., et al. (2015)**, "Correlation between clinimetric approach and German US7 score in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a pilot study", *Clin Exp Rheumatol.* 33(3), pp. 445.
134. **Ribbens C., Andre B., Marcelis S., et al. (2003)**, "Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: pilot study", *Radiology.* 229(2), pp. 562-9.
135. **Szkudlarek M., Court-Payen M., Strandberg C., et al. (2001)**, "Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging", *Arthritis Rheum.* 44(9), pp. 2018-23.
136. **Wakefield R. J., D'Agostino M. A., Iagnocco A., et al. (2007)**, "The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions", *J Rheumatol.* 34(4), pp. 848-51.
137. **Scire C. A., Montecucco C., Codullo V., et al. (2009)**, "Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse", *Rheumatology (Oxford).* 48(9), pp. 1092-7.
138. **Xu Huajun, Zhang Yingchun, Zhang Huimei, et al. (2017)**, "Comparison of the clinical effectiveness of US grading scoring system vs MRI in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA)", *Journal of orthopaedic surgery and research.* 12(1), pp. 152-152.
139. **Ten Cate David F., Luime Jolanda J., Swen Nanno, et al. (2013)**, "Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis - a systematic review of the literature", *Arthritis Research & Therapy.* 15(1), pp. R4.

140. **Sparchez Mihaela, Fodor Daniela, Miu Nicolae (2010)**, "The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in Juvenile Idiopathic Arthritis", *Medical ultrasonography*. 12, pp. 97-103.
141. "Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update" (2002), *Arthritis Rheum*. 46(2), pp. 328-46.
142. **Fiocco U., Ferro F., Vezzu M., et al. (2005)**, "Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept", *Ann Rheum Dis*. 64(6), pp. 899-905.
143. **Backhaus M., Burmester G. R., Sandrock D., et al. (2002)**, "Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints", *Ann Rheum Dis*. 61(10), pp. 895-904.
144. **Machold K. P., Stamm T. A., Nell V. P., et al. (2007)**, "Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease", *Rheumatology (Oxford)*. 46(2), pp. 342-9.
145. **Grassi W., Filippucci E., Farina A., et al. (2001)**, "Ultrasonography in the evaluation of bone erosions", *Ann Rheum Dis*. 60(2), pp. 98-103.
146. **Montecucco C. (2006)**, "Remission, a therapeutic goal in inflammatory arthropathies? Clinical data from adalimumab studies", *Drugs*. 66(14), pp. 1783-95.
147. **Potter T. A., Kuhns J. G. (1958)**, "Rheumatoid Tenosynovitis: Diagnosis and Treatment", *JBJS*. 40(6), pp. 1230-1235.

148. **Tamas M. M., Filippucci E., Becciolini A., et al. (2014)**, "Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease", *Rheumatology (Oxford)*. 53(6), pp. 1100-7.
149. **Odegard S., Landewe R., van der Heijde D., et al. (2006)**, "Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients", *Arthritis Rheum.* 54(1), pp. 68-75.
150. **Welsing P. M., van Gestel A. M., Swinkels H. L., et al. (2001)**, "The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 44(9), pp. 2009-17.
151. **Rees J. D., Pilcher J., Heron C., et al. (2007)**, "A comparison of clinical vs ultrasound determined synovitis in rheumatoid arthritis utilizing gray-scale, power Doppler and the intravenous microbubble contrast agent 'Sono-Vue'", *Rheumatology (Oxford)*. 46(3), pp. 454-9.
152. **Aletaha D. và Smolen J. (2005)**, "The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis", *Clin Exp Rheumatol.* 23(5 Suppl 39), pp. S100-8.
153. **Singh J. A., Furst D. E., Bharat A., et al. (2012)**, "2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis", *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 64(5), pp. 625-39.
154. **Kunkel G. A., Cannon G. W., Clegg D. O. (2012)**, "Combined structural and synovial assessment for improved ultrasound discrimination of rheumatoid, osteoarthritic, and normal joints: a pilot study", *Open Rheumatol J.* 6, pp. 199-206.

155. **Jindal S., Kaushik R., Raghuvanshi S., et al. (2018)**, "Gray Scale and Power Doppler Ultrasonographic Findings in the Assessment of Disease Activity and Their Correlation with Disease Activity Parameters in Rheumatoid Arthritis", *Curr Rheumatol Rev.* 14(2), pp. 153-162.
156. **Simpson E., Hock E., Stevenson M., et al. (2018)**, "What is the added value of ultrasound joint examination for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis and can it be used to guide treatment decisions? A systematic review and cost-effectiveness analysis", *Health Technol Assess.* 22(20), pp. 1-258.
157. **Závada Jakub, Hánová Petra, Hurňáková Jana, et al. (2017)**, "The relationship between synovitis quantified by an ultrasound 7-joint inflammation score and physical disability in rheumatoid arthritis - a cohort study", *Arthritis research & therapy.* 19(1), pp. 5-5.
158. **Ammitzboll-Danielsen M., Ostergaard M., Naredo E., et al. (2016)**, "Validity and sensitivity to change of the semi-quantitative OMERACT ultrasound scoring system for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis", *Rheumatology (Oxford).* 55(12), pp. 2156-2166.
159. **Vlad V., Berghea F., Libianu S., et al. (2011)**, "Ultrasound in rheumatoid arthritis - volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring", *BMC Musculoskeletal Disorders.* 12(1), pp. 124.
160. **Porter D., Gadsby K., Thompson P., et al. (2011)**, "DAS28 and Rheumatoid Arthritis: The Need for Standardization", *Musculoskeletal Care.* 9(4), pp. 222-7.
161. **Boyadzhieva V., Stoilov N., Ivanova M., et al. (2018)**, "Real World Experience of Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Response to Treatment With Various Biologic DMARDs", *Front Pharmacol.* 9, pp. 1303.

162. **Molenaar E. T., Voskuyl A. E., Dinant H. J., et al. (2004)**, "Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission", *Arthritis Rheum.* 50(1), pp. 36-42.
163. **Cohen G., Gossec L., Dougados M., et al. (2007)**, "Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission", *Annals of the rheumatic diseases.* 66(3), pp. 358-363.
164. **Aletaha D., Ward M. M., Machold K. P., et al. (2005)**, "Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states", *Arthritis Rheum.* 52(9), pp. 2625-36.
165. **Shaver Timothy, Anderson James, Weidensaul David, et al. (2008)**, "The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice", *The Journal of rheumatology.* 35, pp. 1015-22.
166. **Inanc N., Ozen G., Direskeneli H. (2014)**, " Ultrasonographic assessment of joint inflammation in Rheumatoid Arthritis: Predictive value in response to tumor necrosis Factor- α Inhibitor treatment", *Annals of the Rheumatic Diseases.* 73(Suppl 2), pp. 468-468.
167. **Iwamoto Taro, Ikeda Kei, Hosokawa Junichi, et al. (2014)**, "Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with Rheumatoid Arthritis in clinical remission: High predictive values of total Gray-Scale and Power Doppler Scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation", *Arthritis Care & Research.* 66(10), pp. 1576-1581.

PHỤ LỤC 1
THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ KHUYẾT TẬT
CỦA BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP
(HAQ 20 – Item Disability Scale)

Ông (Bà) hãy đánh dấu vào câu trả lời phù hợp nhất.

Tại thời điểm hiện tại, ông (bà) có khả năng làm các công việc này không

	Dễ dàng 0 điểm	Hơi khó khăn 1 điểm	Rất khó khăn 2 điểm	Không thể làm 3 điểm
MẶC QUẦN ÁO				
1. Tự mặc quần áo, buộc dây giày	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Tự gội đầu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SỰ TRỞ DẬY				
3. Đứng dậy từ ghế không có tay vịn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vào và ra khỏi giường	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ĂN UỐNG				
5. Cắt miếng thịt trong đĩa thức ăn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Nâng ly nước lên miệng để uống	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Giật nắp một hộp sữa giấy mới	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ĐI BỘ				
8. Đi trên mặt phẳng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Leo khoảng 5 bậc thang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ĐÁNH DẤU VÀO SỰ TRỢ GIÚP HAY DỤNG CỤ MÀ BẠN THƯỜNG DÙNG CHO CÁC HOẠT ĐỘNG TRÊN				
<input type="checkbox"/> Dụng cụ để mặc quần áo và đi giày	<input type="checkbox"/> Nạng	<input type="checkbox"/> Gậy	<input type="checkbox"/> Dụng cụ khác	
<input type="checkbox"/> Ghế đặc biệt	<input type="checkbox"/> Xe lăn	<input type="checkbox"/> Người		
Đánh dấu vào phạm trù mà bạn thường xuyên cần đến sự trợ giúp của người khác				
<input type="checkbox"/> Mặc quần áo	<input type="checkbox"/> Sự trợ dậy			
<input type="checkbox"/> Ăn uống	<input type="checkbox"/> Đi lại			
VỆ SINH CÁ NHÂN				
10. Tự tắm rửa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Sử dụng bồn tắm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ngồi xuống và đứng lên khỏi bồn cầu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VỚI TAY

13. Với và nhắc xuống 1 vật nặng khoảng 2kg (5 pounds) ở ngay trên đầu bạn

14. Cúi xuống để nhặt quần áo trên sàn nhà

SỰ CẦM NẮM

15. Mở cửa ô tô

16. Mở nắp lọ mứt đã từng được mở trước đó

17. Mở và khóa vòi nước

SỰ HOẠT ĐỘNG

18. Đi chợ

19. Ra, vào ô tô

20. Làm việc vặt trong nhà như hút bụi, quét sân.

ĐÁNH DẤU VÀO SỰ TRỢ GIÚP HAY DỤNG CỤ MÀ BẠN THƯỜNG XUYÊN PHẢI SỬ DỤNG CHO CÁC HOẠT ĐỘNG TRÊN

Bồn cầu có tay nắm Bồn tắm có thanh vịn Dụng cụ để với

Bồn tắm có ghế ngồi Tay vịn trong nhà tắm Dụng cụ mở hộp

ĐÁNH DẤU VÀO CÁC PHẠM TRÙ MÀ BẠN THƯỜNG XUYÊN CẦN SỰ GIÚP ĐỠ CỦA NGƯỜI KHÁC

Vệ sinh Cầm nắm và mở hộp

Với tay Các công việc vặt

Tổng điểm.....

PHỤ LỤC 2

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã số BN:.....Mã bệnh án.....

I. HÀNH CHÍNH

Họ tên:..... Giới: Nam , Nữ: Tuổi:.....

Nghề nghiệp:.....

Địa chỉ liên hệ:.....

Số điện thoại:.....

Ngày vào viện (ngày điều trị lần 1):.....

II. TIỀN SỬ

Tiền sử bản thân mắc các bệnh phối hợp khác:

- Có Bệnh cụ thể:.....

- Không

Tiền sử gia đình:

Không ai bị bệnh KVDT

Có người bị bệnh VKDT

Cụ thể:.....

Tiền sử dùng thuốc:

Tên thuốc	Thời gian	Liều lượng
MTX		
Cloroquin		
Corticoid		
NSAID		
Thuốc khác		

III. KHÁM LÂM SÀNG - XÉT NGHIỆM

- Thời gian mắc bệnh:..... Giai đoạn bệnh.....
- Vị trí khớp sưng đau đầu tiên:.....
- Các khớp đã sưng đau:.....
- Chiều cao: cm; Cân nặng: kg

CÁC CHỈ SỐ LÂM SÀNG

Thời	T0	T1	T2
Số khớp đau			
Số khớp sưng			
VAS			
Số khớp biến dạng			
Cứng khớp buổi sáng (phút)			
Chỉ số Ritchie			
DAS 28 (CRP)			
DAS28 (ESR)			
SDAI			
CDAI			

KHÁM LÂM SÀNG THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU T0

		Sưng	Đau	VAS	Ritchie	Biến dạng
Khớp cổ tay	Phải					
	Trái					
MCP II	Phải					
	Trái					
MCP III	Phải					
	Trái					
PIP II	Phải					
	Trái					
PIP III	Phải					
	Trái					
MTP II	Phải					
	Trái					
MTP V	Phải					
	Trái					
Tổng	Phải					
	Trái					

KHÁM LÂM SÀNG THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU T0

Vị trí Khớp	Phải					Trái				
	Khớp đau	Khớp sưng	VAS	Ritchie	BD khớp	Khớp đau	Khớp sưng	VAS	Ritchie	BD khớp
Cổ tay										
MCP I										
MCP II										
MCP III										
MCP IV										
MCP V										
PIP I										
PIP II										
PIP III										
PIP IV										
PIP V										
Khuỷu										
Vai										
Gối										
Thái duơng hàm										
Úc đòn										
Mỏm cùng vai										
CS cổ										

CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM

Chỉ số \ Thời gian	T0	T1	T2
Số lượng HC(T/L)			
Hb (g/l)			
Số lượng BC(G/L)			
Số lượng TC(G /L)			
BC TT (%)			
Máu lắng 1h/2h (mm)			
Ure/Creatinin			
A.Uric/cortisol			
AST/ALT(UI/L)			
CRP(mg/dl)			
RF			
Anti CCP			
HbsAg/ anti HCV			
Cholesterol TP(mg/l)			
Triglycerid(mg/l)			
HDL-C(mg/l)			
LDL-C(MG/L)			
Mantoux			
XQ Phổi			

IV. SIÊU ÂM KHỚP

MCP II: Khớp bàn ngón tay II	MTP II: Khớp bàn ngón chân II
MCP III: Khớp bàn ngón tay III	MTP V: Khớp bàn ngón chân V
PIP II: Khớp ngón gần ngón tay II	GSUS: Gray- scale ultrasound
PIP III: Khớp ngón gần ngón tay III	PDUS: Power Doppler ultrasound
	MHD: Màng hoạt dịch

Chọn siêu âm 7 khớp 1. Bên phải

2. Bên trái

4.1. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM TẠI THỜI ĐIỂM BẮT ĐẦU NGHIÊN CỨU (T0)

4.1.1. Tổn thương viêm màng hoạt dịch trên siêu âm (GSUS)

Mặt cắt		Bề dày màng hoạt dịch (mm)	Tính điểm (0- 3)	Bề dày dịch (mm)
Khớp cổ tay	Mu tay			
	Gan tay			
	Phía trụ			
MCP II	Gan tay			
MCP III	Gan tay			
PIP II	Gan tay			
PIP III	Gan tay			
MTP II	Mu chân			
MTP V	Mu chân			
Tổng điểm (0- 27)	9 mặt cắt			

4.1.2. Tổn thương tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm (PDUS)

Mặt cắt		Màng hoạt dịch PDUS (0- 39)
Khớp cổ tay	Mu tay	
	Gan tay	
	Phía trụ	
MCP II	Gan tay	
	Mu tay	
MCP III	Gan tay	
	Mu tay	
PIP II	Gan tay	
	Mu tay	
PIP III	Gan tay	
	Mu tay	
MTP II	Mu chân	
MTP V	Mu chân	
Tổng điểm (0-39)	13 mặt cắt	

4.1.3. Tổn thương viêm gân trên siêu âm (GSUS), siêu âm Doppler năng lượng (PDUS)

Mặt cắt		Kích thước gân (mm)	Viêm gân GSUS (0-7)	Viêm gân PDUS (0-21)
Khớp cổ tay	Mu tay			
	Gan tay			
	Phía trụ			
MCP II	Gan tay			
	Mu tay			
MCP III	Gan tay			
	Mu tay			
Tổng điểm	7 mặt cắt			

4.1.4. Tổn thương bào mòn xương

Mặt cắt		Bào mòn xương (0- 14)
MCP II	Gan tay	
	Mu tay	
	Phía x.quay	
MCP III	Gan tay	
	Mu tay	
PIP II	Gan tay	
	Mu tay	
PIP III	Gan tay	
	Mu tay	
MTP II	Mu chân	
	Gan chân	
MTP V	Mu chân	
	Gan chân	
	Mặt cắt bên	
Tổng điểm	14 mặt cắt	

4.2. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM TẠI THỜI ĐIỂM SAU 3 THÁNG ĐIỀU TRỊ

4.2.1. Tổn thương viêm màng hoạt dịch trên siêu âm (GSUS)

Mặt cắt		Bề dày màng hoạt dịch (mm)	Tính điểm (0- 3)
Khớp cổ tay	Mu tay		
	Gan tay		
	Phía trụ		
MCP II	Gan tay		
MCP III	Gan tay		
PIP II	Gan tay		
PIP III	Gan tay		
MTP II	Mu chân		
MTP V	Mu chân		
Tổng điểm (0- 27)	9 mặt cắt		

4.2.2. Tổn thương tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm (PDUS)

Mặt cắt		Màng hoạt dịch PDUS (0- 39)
Khớp cổ tay	Mu tay	
	Gan tay	
	Phía trụ	
MCP II	Gan tay	
	Mu tay	
MCP III	Gan tay	
	Mu tay	
PIP II	Gan tay	
	Mu tay	
PIP III	Gan tay	
	Mu tay	
MTP II	Mu chân	
MTP V	Mu chân	
Tổng điểm (0-39)	13 mặt cắt	

4.2.3. Tổn thương viêm gân trên siêu âm (GSUS), siêu âm Doppler năng lượng (PDUS)

Mặt cắt		Viêm gân GSUS (0- 7)	Viêm gân PDUS (0- 21)
Khớp cổ tay	Mu tay		
	Gan tay		
	Phía trụ		
MCP II	Gan tay		
	Mu tay		
MCP III	Gan tay		
	Mu tay		
Tổng điểm	7 mặt cắt		

4.2.4. Tổn thương bào mòn xương

Mặt cắt		Bào mòn xương (0- 14)
MCP II	Gan tay	
	Mu tay	
	Phía x.quay	
MCP III	Gan tay	
	Mu tay	
PIP II	Gan tay	
	Mu tay	
PIP III	Gan tay	
	Mu tay	
MTP II	Mu chân	
	Gan chân	
MTP V	Mu chân	
	Gan chân	
	Mặt cắt bên	
Tổng điểm	14 mặt cắt	

4.3. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM TẠI THỜI ĐIỂM SAU 6 THÁNG ĐIỀU TRỊ

4.3.1. Tổn thương viêm màng hoạt dịch trên siêu âm (GSUS)

Mặt cắt		Bề dày màng hoạt dịch (mm)	Tính điểm (0- 3)
Khớp cổ tay	Mu tay		
	Gan tay		
	Phía trụ		
MCP II	Gan tay		
MCP III	Gan tay		
PIP II	Gan tay		
PIP III	Gan tay		
MTP II	Mu chân		
MTP V	Mu chân		
Tổng điểm (0- 27)	9 mặt cắt		

4.3.2. Tổn thương tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm (PDUS)

Mặt cắt		Màng hoạt dịch PDUS (0- 39)
Khớp cổ tay	Mu tay	
	Gan tay	
	Phía trụ	
MCP II	Gan tay	
	Mu tay	
MCP III	Gan tay	
	Mu tay	
PIP II	Gan tay	
	Mu tay	
PIP III	Gan tay	
	Mu tay	
MTP II	Mu chân	
MTP V	Mu chân	
Tổng điểm (0-39)	13 mặt cắt	

4.3.3. Tổn thương viêm gân trên siêu âm (GSUS), siêu âm Doppler năng lượng (PDUS)

Mặt cắt		Viêm gân GSUS (0- 7)	Viêm gân PDUS (0- 21)
Khớp cổ tay	Mu tay		
	Gan tay		
	Phía trụ		
MCP II	Gan tay		
	Mu tay		
MCP III	Gan tay		
	Mu tay		
Tổng điểm	7 mặt cắt		

4.3.4. Tổn thương bào mòn xương

Mặt cắt		Bào mòn xương (0- 14)
MCP II	Gan tay	
	Mu tay	
	Phía x.quay	
MCP III	Gan tay	
	Mu tay	
PIP II	Gan tay	
	Mu tay	
PIP III	Gan tay	
	Mu tay	
MTP II	Mu chân	
	Gan chân	
MTP V	Mu chân	
	Gan chân	
	Mặt cắt bên	
Tổng điểm	14 mặt cắt	

V. KẾT QUẢ CHỤP X. QUANG

Thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0)

	Bào mòn xương	Hẹp khe khớp	Mất chất khoáng đầu xương	Giai đoạn Stein brocker
Khớp cổ tay				
MCP II				
MCP III				
PIP II				
PIP III				
MTP II				
MTP V				

1. Có tổn thương 0. Không có tổn thương

Thời điểm sau 3 tháng (T1)

	Bào mòn xương	Hẹp khe khớp	Mất chất khoáng đầu xương	Giai đoạn Stein b brocker
Khớp cổ tay				
MCP II				
MCP III				
PIP II				
PIP III				
MTP II				
MTP V				

1. Có tổn thương 0. Không có tổn thương

Thời điểm sau 6 tháng (T2) 1. Có tổn thương 0. Không có tổn thương

	Bào mòn xương	Hẹp khe khớp	Mất chất khoáng đầu xương	Giai đoạn Stein brocker
Khớp cổ tay				
MCP II				
MCP III				
PIP II				
PIP III				
MTP II				
MTP V				

