

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ NHƯ HOA

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

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ NHƯ HOA

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

Chuyên ngành : Nội – Xương khớp

Mã số : 62720142

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

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

HÀ NỘI - 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn thị Như Hoa, nghiên cứu sinh khóa 32, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội xương khớp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Cô Nguyễn Thị Ngọc Lan.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào 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 16 tháng 11 năm 2019

Người viết cam đoan

NGUYỄN THỊ NHƯ HOA

LỜI CẢM ƠN

Nhân dịp luận án được hoàn thành, em xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới:

Đảng Ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Nội Trường Đại học Y Hà Nội

Đảng Ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Ban lãnh đạo Khoa Cơ Xương Khớp – Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo điều kiện thuận lợi cho em làm việc, cũng như trong quá trình thực hiện luận án này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành nhất của mình tới:

PGS.TS Nguyễn Thị Ngọc Lan, người thầy đã tận tâm dạy bảo, truyền đạt kiến thức chuyên môn, kinh nghiệm nghề nghiệp, kinh nghiệm trong cuộc sống, hướng dẫn em phương pháp nghiên cứu khoa học. Cô đã trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ, động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất cho em trong quá trình học tập, công tác từ khi em còn là sinh viên, trong quá trình học nội trú và hoàn thành luận án này.

PGS.TS.Nguyễn Mai Hồng nguyên Trưởng khoa Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai, cô đã tạo điều kiện công tác thuận lợi nhất giúp em yên tâm làm nghiên cứu.

PGS. TS.Nguyễn Vĩnh Ngọc, người thầy đã luôn động viên và chỉ bảo từng bước cho em từ khi em còn là nội trú của khoa và trong suốt quá trình làm nghiên cứu sinh.

Em xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới ban lãnh đạo khoa Cơ Xương Khớp và toàn thể nhân viên khoa Cơ Xương Khớp – bệnh viện Bạch Mai, nơi em gắn bó trong công việc cũng như trong nghiên cứu.

Tất cả những bệnh nhân và gia đình bệnh nhân, chính họ đã hợp tác và giúp đỡ em trong quá trình thực hiện đề tài và chính họ là nỗi trăn trở, là động

lực thúc đẩy những người thầy thuốc như em luôn cố gắng trong công việc hàng ngày và trong nghiên cứu khoa học.

Cuối cùng, em xin được bày tỏ lòng biết ơn vô hạn đến cha mẹ kính yêu, gia đình, các anh chị em đồng nghiệp, những người bạn luôn ở bên em, chăm lo cho em từng bước đi trong cuộc sống và sự nghiệp.

Hà Nội, ngày 16 tháng 11 năm 2019

Người viết cam đoan

NGUYỄN THỊ NHƯ HOA

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG BIỂU

DANH MỤC HÌNH

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP.....	3
1.1.1.Lịch sử bệnh VKDT	3
1.1.2.Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp.....	3
1.1.3.Triệu chứng học bệnh VKDT.....	5
1.1.4.Chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp	11
1.1.5.Điều trị viêm khớp dạng thấp.....	20
1.2. SIÊU ÂM TRONG VIÊM KHỚP DẠNG THẤP	22
1.2.1.Nguyên lý của siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng trong bệnh VKDT	22
1.2.2.Hình ảnh tổn thương trên siêu âm ở bệnh nhân VKDT	23
1.2.3.Tình hình các nghiên cứu sử dụng siêu âm doppler năng lượng màng hoạt dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp	24
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	35
2.1.1.Cỡ mẫu	35
2.1.2.Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	35
2.1.3.Tiêu chuẩn loại trừ	37
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	37
2.2.1.Quy trình nghiên cứu	37
2.2.2.Kỹ thuật thu thập thông tin	38
2.3. XỬ LÝ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	52
2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	53

2.5. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU	54
Chương 3: KẾT QUẢ	55
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU	55
3.1.1.Đặc điểm về chung về lâm sàng	55
3.1.2.Đặc điểm chung về cận lâm sàng	56
3.1.3.Phân loại bệnh nhân theo thang điểm DAS28CRP, SDAI, CDAI	61
3.2. HÌNH ẢNH SIÊU ÂM VÀ SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG SÁU KHỚP	61
3.2.1.Hình ảnh siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp ở các mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28CRP	61
3.2.2.Hình ảnh siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp nghiên cứu.....	67
3.2.3.Đối chiếu các tổn thương phát hiện được trên siêu âm với lâm sàng, X-quang và siêu âm.....	72
3.2.4.Chỉ số siêu âm Doppler sáu khớp	75
3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CHỈ SỐ US6 VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, XQUANG VÀ CÁC THANG ĐIỂM.....	76
3.3.1.Mối liên quan giữa bề dày màng hoạt dịch sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng và thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh	76
3.3.2.Mối liên quan giữa tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp PDUS6 với một số yếu tố lâm sàng và thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh.....	77
3.3.3.Mối liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng và thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh.....	78
3.3.4.Mối liên quan giữa chỉ số khuyết xương trên siêu âm sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng và thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh...	79
Chương 4: BÀN LUẬN.....	81

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG SÁU KHỚP TRONG BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP Ở CÁC GIAI ĐOẠN KHÁC NHAU	81
4.1.1.Đặc điểm chung của bệnh nhân	81
4.1.2.Hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp	97
4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CHỈ SỐ US6 SCORE VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH.....	112
4.2.1.Mối liên quan giữa chỉ số cộng dồn bề dày màng hoạt dịch sáu khớp với một số đặc điểm lâm sàng và một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh.....	112
4.2.2.Liên quan giữa chỉ số cộng dồn tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch sáu khớp với một số đặc điểm lâm sàng và thang điểm DAS28 CRP, SDAI, CDAI	113
KẾT LUẬN	120
KIẾN NGHỊ	121
TÀI LIỆU THAM KHẢO	122
PHỤ LỤC	137

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ACR	: Hội thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology)
Anti CCP	: Kháng thể kháng CCP (Anti cyclic citrullinated peptide)
CDAI	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng (Clinical Disease Activity Index)
CRP	: Protein C phản ứng (C – reactive protein)
CT	: Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography)
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)
ESR	: Tốc độ máu lắng (Erythrocyte Sedimentation Rate)
EULAR	: Hội thấp khớp học Châu Âu (European League Against Rheumatism)
HLA	: Kháng nguyên bạch cầu người (Human leukocyte antigen)
IL	: Một nhóm cytokines có vai trò trung gian giữa các bạch cầu (Interleukin)
MCP	: Khớp bàn ngón (Metacarpophalangeal)
PDUS	: Siêu âm Doppler năng lượng (Power Doppler ultrasound)
PIP	: Khớp ngón gần (Proximal Interphalangeal)
RF	: Yếu tố dạng thấp RF (Rheumatoid Factor)
SDAI	: Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh đơn giản (Simplified Disease Activity Index)
SJC	: Khớp sưng (Swollen Joint Count)
TJC	: Khớp đau (Tender Joint Count)
TNF	: Yếu tố hoại tử u (Tumor Necrosis Factor Alpha)
VAS	: Thang điểm đánh giá mức độ đau (Visual Analog Scale)
VKDT	: Viêm khớp dạng thấp

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 2.1:	Tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT theo ACR/EULAR 2010 [39]	36
Bảng 2.2:	Các chỉ số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin	38
Bảng 2.3:	Các mặt cắt quy ước trên siêu âm theo thang điểm Tamotsu Kamishima US6 score	44
Bảng 2.4:	Các thông số và phạm vi điểm của chỉ số SDAI.....	50
Bảng 2.5:	Các thông số và phạm vi điểm của chỉ số CDAI	51
Bảng 3.1:	Đặc điểm chung về lâm sàng	55
Bảng 3.2:	Đặc điểm chung về cận lâm sàng.....	56
Bảng 3.4:	Tổn thương khuyết xương trên X-quang của sáu khớp	58
Bảng 3.5:	Hẹp khe khớp trên X-quang ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp nghiên cứu.....	59
Bảng 3.6:	Khuyết xương trên X-quang ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp nghiên cứu.....	60
Bảng 3.7:	Phân loại giai đoạn bệnh theo Steinbroker.....	60
Bảng 3.8:	Phân loại bệnh nhân theo thang điểm DAS28CRP, SDAI, CDAI.....	61
Bảng 3.9:	Hình ảnh dịch khớp trên siêu âm	61
Bảng 3.10:	Hình ảnh viêm màng hoạt dịch khớp trên siêu âm.....	62
Bảng 3.11:	Hình ảnh khuyết xương tại sáu khớp trên siêu âm.....	63
Bảng 3.12:	Tỷ lệ có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng.....	64
Bảng 3.13:	Hình ảnh tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính theo Tamotsu Kamishima trên siêu âm Doppler năng lượng	65
Bảng 3.14:	Phân độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng theo Klauser sửa đổi	66
Bảng 3.15:	Tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ở ít nhất một khớp theo từng nhóm mức độ hoạt động bệnh.....	67
Bảng 3.16:	Tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính ở ít nhất một khớp ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại sáu khớp ..	67
Bảng 3.17:	Hình ảnh viêm màng hoạt dịch ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp	68

Bảng 3.18: Tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp.....	69
Bảng 3.19: Tỷ lệ khuyết xương trên siêu âm của nhóm bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng tại cả sáu khớp	70
Bảng 3.20: Tỷ lệ bệnh nhân không sưng và không đau tại khớp nhưng có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm	71
Bảng 3.21: Khả năng phát hiện dịch khớp trên lâm sàng và siêu âm.....	72
Bảng 3.22: Khả năng phát hiện bào mòn xương trên Xquang và siêu âm	73
Bảng 3.23: Khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng và siêu âm ...	74
Bảng 3.24: Chỉ số siêu âm Doppler sáu khớp theo Tamotsu Kamishima	75
Bảng 3.25: Chỉ số siêu âm Doppler sáu khớp theo Tamotsu Kamishima ở nhóm bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng tại sáu khớp	75
Bảng 3.26: Mối tương quan chỉ số bề dày màng hoạt dịch sáu khớp cộng dồn SH6 với một số yếu tố lâm sàng.....	76
Bảng 3.27: Liên quan giữa chỉ số bề dày màng hoạt dịch sáu khớp cộng dồn SH6 với một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh	76
Bảng 3.28: Liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng	77
Bảng 3.29: Liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp cộng dồn PDUS6 với một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh	77
Bảng 3.30: Liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng	78
Bảng 3.31: Liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng sáu khớp cộng dồn với một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh	79
Bảng 3.32: Liên quan giữa chỉ số khuyết xương trên siêu âm sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng.....	79
Bảng 3.33: Liên quan giữa chỉ số cộng dồn khuyết xương trên siêu âm sáu khớp US6 với một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh	80

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp [17].....	4
Hình 1.2.	Hình ảnh viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch [64]	23
Hình 1.3.	Hình ảnh dịch khớp [64]	23
Hình 1.4.	Hình ảnh khuyết xương [64]	24
Hình 2.1.	Thước đo VAS	39
Hình 2.2.	Tư thế chụp X-quang bàn tay thẳng.....	42
Hình 2.3.	Mặt cắt dọc mu tay khớp bàn ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)	45
Hình 2.4.	Mặt cắt dọc gan tay khớp bàn ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)	45
Hình 2.5.	Mặt cắt dọc bên ngoài khớp bàn ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)	45
Hình 2.6.	Mặt cắt lát dọc qua mu tay ngón gần ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177).....	46
Hình 2.7.	Mặt cắt lát dọc qua gan tay ngón gần ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)	46
Hình 2.8.	Mặt cắt lát dọc qua mu tay khớp bàn ngón 3 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177).....	46
Hình 2.9.	Mặt cắt lát dọc qua gan tay khớp bàn ngón 3 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)	47
Hình 2.10.	Hình ảnh khuyết xương trên siêu âm [64].....	47
Hình 2.11.	Phân độ tràn dịch khớp trên siêu âm [85]	48
Hình 2.12.	Phân độ mức độ xung huyết màng hoạt dịch theo Tamotsu Kamishima (2010) [60].....	49

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh tự miễn dịch đặc trưng bởi quá trình viêm mạn tính các khớp [1]. Viêm khớp dạng thấp gặp ở mọi nơi trên thế giới, tỷ lệ bệnh ở Châu Âu là 0,5 - 1%, ở Châu Á là 0,17 – 0,3% dân số. Tỷ lệ bệnh ở Việt Nam khoảng 0,5% dân số và 20% trong số các bệnh về khớp [2]. Bệnh thường gặp ở nữ giới với tỷ lệ nữ/nam thay đổi từ 3,5 đến 1 [3].

Tổn thương cơ bản và cũng là biểu hiện đầu tiên của bệnh VKDT là viêm tại màng hoạt dịch khớp. Khuyến cáo của hội thấp khớp học bao gồm các liệu pháp điều trị sớm ngay từ giai đoạn có viêm màng hoạt dịch để tránh dẫn tới tổn thương phá hủy khớp - mốc quan trọng biểu hiện mức độ tàn tật của bệnh nhân [4], [5]. Các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động của bệnh hiện đang được sử dụng như DAS, DAS28, SDAI, CDAI dựa vào số lượng khớp viêm hoặc nhận định của bệnh nhân, tốc độ máu lắng hoặc CRP cho thấy những hạn chế và có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh lý khác như đau xơ cơ, thoái hóa khớp, tuổi tác, bệnh lý thiếu máu, sự xuất hiện của các globulin miễn dịch [4], [6], [7], [8]. Trước đây, Xquang quy ước là phương tiện phổ biến để phát hiện tổn thương phá hủy khớp. Tuy nhiên, ở giai đoạn sớm Xquang quy ước khó phát hiện được tổn thương. Theo McQueen (1998) độ nhạy của Xquang phát hiện hình ảnh bào mòn xương thấp: khi thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng là 15%, sau 1 năm là 29% [9]. Siêu âm có độ nhạy gấp 7 lần so với X-quang trong chẩn đoán sớm bào mòn xương trong viêm khớp dạng thấp [10], [11]. Nghiên cứu của Huajun Xu (2017) trên 62 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian bị bệnh dưới 12 tháng được khảo sát siêu âm và chụp cộng hưởng từ tại khớp bàn ngón và khớp ngón gần, tác giả nhận thấy: siêu âm Doppler năng lượng phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch có tăng sinh mạch máu tốt hơn cộng hưởng từ; đặc biệt trên nhóm đối tượng được đánh giá là không hoạt động bệnh trên lâm sàng nhưng vẫn có là

tình trạng tăng sinh mạch máu viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm [12].

Năm 2011 tập hợp các nhà siêu âm về thấp khớp học nổi tiếng nhất thế giới như Naredo, Wakefiel... đã tổng hợp trên 3004 bài báo về siêu âm trong bệnh VKDT từ 1/1984 đến 3/2010, trong đó có 14 nghiên cứu có sử dụng chỉ số siêu âm Doppler năng lượng với số lượng khớp khác nhau để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT. Do các vị trí khớp này là những vị trí khớp hay gặp tổn thương và là vị trí đặc hiệu trong bệnh VKDT nên khớp bàn ngón 2 và 3 của bàn tay luôn luôn có mặt trong các thang điểm, khớp ngón gần ngón 2 có mặt trong 12/14 nghiên cứu (chiếm tỷ lệ 86%). Đồng thời các tác giả cũng nhận thấy mặc dù sử dụng số lượng khớp ít hơn nhưng cũng không làm giảm độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp siêu âm trong việc đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp [13]. Đây là lý do để chúng tôi sử dụng chỉ số siêu âm sáu khớp (khớp bàn ngón 2, 3 và khớp ngón gần ngón 2 hai tay) để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT trong nghiên cứu. Mặc dù có nhiều ưu điểm xong ở Việt Nam, chưa có một nghiên cứu nào sử dụng một chỉ số siêu âm Doppler để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh Viêm khớp dạng thấp”** với các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả hình ảnh siêu âm và siêu âm doppler năng lượng sáu khớp (khớp ngón gần, khớp bàn ngón 2 và 3 cả hai tay) trong bệnh viêm khớp dạng thấp ở các giai đoạn bệnh khác nhau.***
- 2. Khảo sát mối tương quan giữa siêu âm và siêu âm doppler năng lượng sáu khớp với lâm sàng, thang điểm DAS28CRP, SDAI và CDAI trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp.***

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

1.1.1. Lịch sử bệnh VKDT

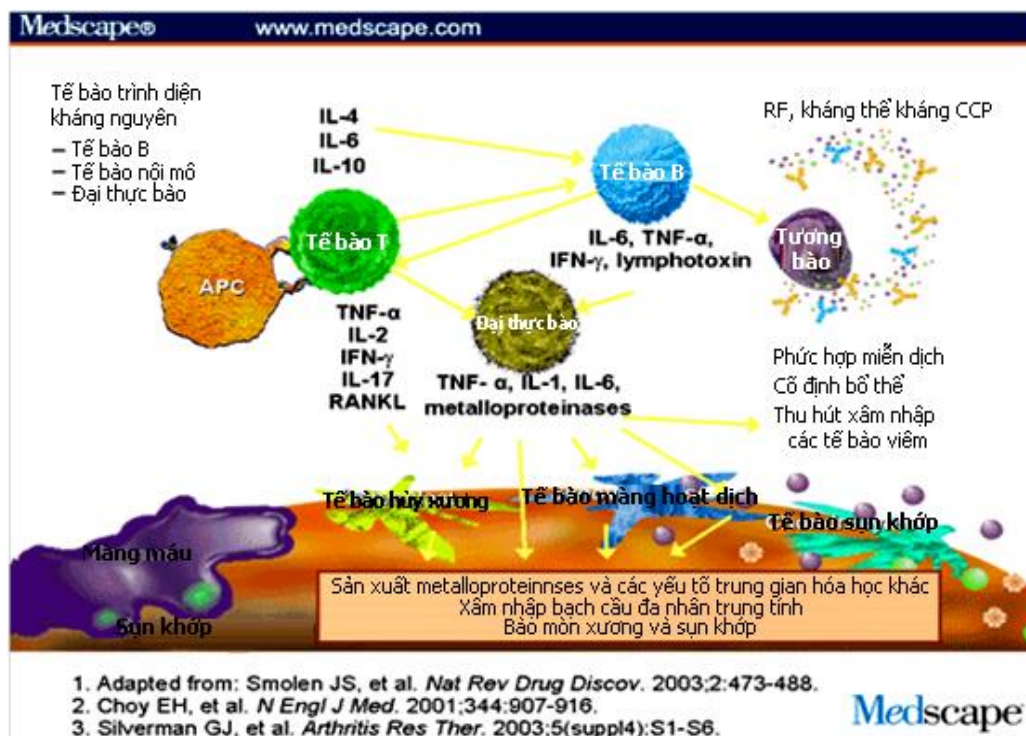
Nghiên cứu đặc điểm một số bộ xương người cổ ở Bắc Mỹ, các nhà khoa học đã cho rằng VKDT có thể đã tồn tại ít nhất cách đây 3000 năm. Năm 1819 Brondie đã mô tả bệnh VKDT với đặc điểm tiến triển chậm, ảnh hưởng tới nhiều khớp, các gân và dây chằng. Năm 1858 Garrod đã đề ra thuật ngữ viêm khớp dạng thấp. Waaler (1940) và Rose (1947) phát hiện ra yếu tố dạng thấp bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu cừu.

1.1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp

Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ ràng, VKDT được coi là một bệnh tự miễn dịch với sự tham gia của nhiều yếu tố như nhiễm khuẩn hoặc di truyền. 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. Trong những năm gần đây có nhiều công trình nghiên cứu nói lên mối liên quan giữa bệnh viêm khớp dạng thấp và yếu tố kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA DR4. Có khoảng 60 - 70% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mang yếu tố này, trong khi ở người bình thường chỉ có 15% [3].

Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp còn chưa rõ. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng phản ứng miễn dịch xảy ra ở màng hoạt dịch đóng vai trò cơ bản trong bệnh VKDT. 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 cytokine như IL-2, IL-4, IL-17, IL-6, TNF- α ... Vai trò của các cytokin này là tác động lên các tế bào khác, trong đó có 3 loại tế bào chủ yếu: lympho B, đại thực bào và tế bào nội mô mạch máu màng hoạt dịch [14], [15]. Dưới tác động của các cytokine 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. Các cytokine cũng hoạt hóa đại thực bào sản xuất ra các cytokine như TNF- α , IL-1 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. Các cytokine do tế bào lympho T tiết ra còn hoạt hóa các tế bào nội mô mao mạch màng hoạt dịch sản xuất ra các phân tử kết dính, thu hút các loại tế bào viêm đến khoang khớp. Các tế bào viêm này lại giải phóng ra các cytokine khác. Hậu quả của các quá trình này là hình thành màng máu, hủy hoại sụn khớp, đầu xương dưới sụn, cuối cùng dẫn đến xơ hóa, dính và biến dạng khớp [16].



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp [17]

1.1.3. Triệu chứng học bệnh VKDT

1.1.3.1 Triệu chứng lâm sàng

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

•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 hai bên. Một số nghiên cứu tại Việt Nam cho thấy các khớp xuất hiện tổn thương sớm nhất là khớp cổ tay (50 - 60%), khớp bàn ngón tay, khớp gối gặp với 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 ngón gần (70 – 75%), khớp gối (55 – 75%), khớp cổ chân (40 -75%), khớp khuỷu (20 – 50%), khớp vai (2,4 – 60%), đôi khi có tổn thương khớp háng, tổn thương tại cột sống cổ vị trí đốt đốt trực. Khớp viêm thường đối xứng hai bên. Đây cũng chính là lý do vì sao chúng tôi chọn chỉ số siêu âm sáu khớp là tại khớp bàn ngón và khớp ngón gần do vị trí hay biểu hiện của bệnh.

Tính chất khớp tổn thương: trong các giai đoạn tiến triển, các khớp sưng đau, nóng, ít khi đỏ. Đau kiểu viêm. Các khớp ngón gần thường có dạng hình thoi. 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. Thời gian này ngắn hoặc dài tùy theo mức độ viêm. Ở giai đoạn muộn, các khớp ở bàn tay biến dạng: bàn tay gió thổi, cổ tay hình lưng lạc đà, ngón tay hình cổ cò, ngón tay của người thợ thừa khuyết, ngón gần hình thoi, gan chân tròn, ngón chân hình vuốt thú... Tổn thương khớp háng thường gặp ở giai đoạn muộn: viêm dính khớp háng, ở giai đoạn này có thể gặp tổn thương cột sống cổ, gây

những biến chứng về thần kinh (có thể liệt tứ chi do tổn thương viêm đốt sống đội trực gây chèn ép tủy) [18].

• **Biểu hiện toàn thân và ngoài khớp**

Hạt dưới da

Có thể có một hoặc nhiều hạt. Vị trí xuất hiện: thường ở trên xương trụ gần khuỷu, trên xương chày gần khớp gối hoặc quanh các khớp nhỏ ở bàn tay, hiếm gặp ở lưng, gân Achille, tai. Màu sắc của hạt giống màu da, kích thước từ 2mm đến 5cm. Tính chất: chắc, không di động, không đau, không bao giờ vỡ. Ở Việt Nam chỉ gặp khoảng 4% số bệnh nhân có hạt dưới da [19]. Hạt dưới da thường xuất hiện vào giai đoạn muộn của bệnh, nam giới gặp nhiều hơn nữ giới và gặp nhiều hơn ở người da trắng [20]. Sự xuất hiện của hạt dưới da có liên quan trực tiếp đến tốc độ xuất hiện bào mòn xương, nồng độ yếu tố dạng thấp RF và mức độ nặng của bệnh. Đây được coi như một marker làm tăng tỷ lệ tử vong của bệnh [20]. Về mô bệnh học: trung tâm là hoại tử dạng tơ huyết, xung quanh có xâm nhập các tế bào viêm (lympho, tương bào, tổ chức xơ) giống cấu trúc mô viêm ở màng hoạt dịch của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [21], [22], [23]. Nhiều nghiên cứu cho thấy yếu tố gen có tham gia vào sự xuất hiện của hạt dưới da. HLA-DR4 bao gồm các nhóm allel khác nhau, nếu bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có allel DRB1 thì có thể xuất hiện hạt dưới da [20], [24].

Viêm mao mạch

Biểu hiện dưới dạng hồng ban ở gan bàn chân bàn tay, các tổn thương hoại tử tiểu động mạch ở quanh móng, đầu chi; hay tắc mạch lớn thực sự gây hoại thư. Thường viêm các mạch máu nhỏ và vừa. Triệu chứng này báo hiệu bệnh nhân có tiên lượng nặng. Nghiên cứu ở vùng đông bắc nước anh từ năm 1988 đến năm 1994 gặp 15,8 triệu nam giới và 9,4 triệu nữ giới bị VKDT có tổn thương viêm mạch trong toàn bộ dân cư [25]. Các yếu tố nguy cơ xuất

hiện viêm mạch ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bao gồm: tiền sử hút thuốc lá thuốc lào, sự có mặt của gen HLA – DRB1, trong đợt tiến triển của bệnh, thiếu máu, tăng tiểu cầu mạn tính. Tuy nhiên, cơ chế xuất hiện viêm mao mạch còn chưa được biết rõ. Đã gặp viêm mao mạch ở bệnh nhân VKDT sau khi tiêm vaccine cúm [26].

Gân, cơ, dây chằng và bao khớp

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 (thường gặp ngón tay gần của ngón tay thứ 4, 5). Các dây chằng có thể co kéo hoặc lỏng lẻo. Thường gặp kén khoeo chân (kén Baker), kén này có thể thoát xuống các cơ cẳng chân.

•Biểu hiện nội tạng

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 của bệnh.

Tổn thương phổi: Trong các biểu hiện nội tạng, biểu hiện tại phổi hay gặp nhất. Đây cũng là yếu tố tiên lượng mức độ nặng và làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. 10-20% bệnh nhân các triệu chứng về hô hấp có thể xuất hiện trước các triệu chứng khớp [27]. Các dạng tổn thương phổi có thể gặp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bao gồm: viêm phổi kẽ, viêm màng phổi, tổn thương đường hô hấp trên và dưới, tăng áp lực động mạch phổi. Tiên lượng phụ thuộc vào từng mức độ tổn thương ở phổi [28]. *Viêm phổi kẽ:* là tổn thương hay gặp nhất trong các dạng tổn thương phổi ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Trong một nghiên cứu tại Úc trên đối tượng bệnh nhân VKDT có thời gian mắc bệnh dưới 2 năm, tỷ lệ gặp viêm phổi kẽ là 58% dựa vào phim chụp X - quang ngực, chụp cắt lớp vi tính phổi độ phân giải cao, đo chức năng hô hấp, nội soi phế quản và xạ hình với đồng vị phóng xạ Tc99-DTPA. Trong số 58% những bệnh nhân này, 76% là không có các biểu hiện lâm sàng ở phổi. Nếu bệnh nhân mà có biểu hiện về hô hấp trên lâm

sàng khi chụp CT phổi lớp mỏng độ phân giải cao, tỷ lệ gặp viêm phổi kẽ khoảng 30% [29]. Viêm phổi kẽ cũng là nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, đứng thứ hai sau nguyên nhân tim mạch. Tại Mỹ từ năm 1988 đến năm 2004, Olson và cộng sự thống kê thấy viêm phổi kẽ gây tử vong ở 6,8% phụ nữ và 9,8% nam giới bị viêm khớp dạng thấp [30]. Các yếu tố nguy cơ xuất hiện viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bao gồm: tuổi, tiền sử hút thuốc lá thuốc lào, nồng độ RF cao ở thời điểm chẩn đoán bệnh. Cơ chế viêm phổi kẽ trong bệnh viêm khớp dạng thấp chưa rõ ràng. Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa các tự kháng thể đặc biệt là nồng độ cao của yếu tố dạng thấp RF và kháng thể kháng cyclic citrullinated peptide (anti CCP). Các nghiên cứu đã tìm thấy có sự xuất hiện của peptid vimentin citrullinated ở cả mẫu sinh thiết phổi và màng hoạt dịch của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [31]. Tổn thương viêm phổi kẽ trên phim X - quang phổi thường thấy hình ảnh có các thâm nhiễm lưới – nút lan tỏa. Chụp CT phổi lớp mỏng độ phân giải cao thấy hình ảnh tổ ong, kính mờ, xơ phổi và có hình ảnh lưới, giãn phế quản do co kéo, thường chu vi thấy rõ tổn thương hơn. Đo chức năng hô hấp thấy tổn thương dạng rối loạn thông khí hạn chế, có giảm dung tích phổi, giảm khả năng khuếch tán CO và thiếu oxy khi gắng sức [32].

Tổn thương tim: Các dạng tổn thương tim có thể gặp bao gồm: viêm màng ngoài tim, bệnh cơ tim, bệnh cơ tim xung huyết, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, nhiễm bột tim, hạt dạng thấp, rối loạn nhịp tim và bệnh van tim. Trong đó, viêm màng ngoài tim: chiếm tỷ lệ cao trong số các tổn thương tim ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp từ khoảng 30 – 50% số bệnh nhân, thường gặp trong các đợt tiến triển của bệnh. Viêm màng ngoài tim thường gặp ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là nam giới, có hạt dưới da và có tình trạng hủy khớp nặng nề. Tiên lượng của các bệnh nhân này thường kém, đặc biệt là ở năm đầu sau chẩn đoán [33].

•Triệu chứng khác

Hội chứng thiếu máu: là triệu chứng chung của VKDT, 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. Có nhiều nguyên nhân gây thiếu máu ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp: do quá trình viêm mạn tính; hoặc thiếu máu do xuất huyết đường tiêu hoá gây nên bởi các thuốc corticoid hoặc thuốc chống viêm không steroid; hoặc do suy tủy xương (gây nên bởi các thuốc nhóm DMARD'S như methotrexat) .

Các biểu hiện hiếm gặp: hội chứng đường hầm cổ tay, cổ chân do tổn thương dây chằng; hủy khớp trong bệnh viêm khớp dạng thấp; viêm móng mắt; nhiễm bột ở thận đôi khi cũng gặp [19].

1.1.3.2 Triệu chứng cận lâm sàng

Hội chứng viêm sinh học

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: fibrinogen, ferritin, protein C phản ứng 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 [34].

Hội chứng thiếu máu: thiếu máu thường gặp trong quá trình viêm mạn tính. Giai đoạn đầu có thể biểu hiện bởi tình trạng thiếu máu hồng cầu bình thường. Giai đoạn muộn hơn biểu hiện bởi tình trạng thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ. Thường kèm theo triệu chứng giảm sắt huyết thanh, tăng ferritin, và tình trạng thiếu máu không đáp ứng với điều trị sắt nhưng đáp ứng với điều trị viêm khớp [34], [34], [35].

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

cừ, do đó phản ứng tìm yếu tố dạng thấp mang tên hai tác giả này: phản ứng Waaler - Rose và/hoặc latex. Phản ứng Waaler – Rose: dùng kháng nguyên là một globulin miễn dịch lớp IgG để gắn vào hồng cầu người hoặc hồng cầu cừu, cho ngưng kết với yếu tố dạng thấp RF có bản chất IgM trong huyết thanh bệnh nhân. 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 – 70% bệnh nhân VKDT có RF dương tính. RF dương tính cũng có thể dương tính trong các bệnh tự miễn khác (hội chứng Sjogren...) và một số bệnh nhiễm khuẩn mạn tính (viêm gan virus C, lao ...). Thậm chí, có 3 – 5% những người khỏe mạnh có hệ miễn dịch bình thường cũng có xét nghiệm RF dương tính. Đặc biệt tỉ lệ dương tính này có thể lên đến 10 – 30% người già khỏe mạnh. Mặc dù độ đặc hiệu thấp, nhưng với độ nhạy cao và phương pháp xét nghiệm dễ thực hiện, hội thấp khớp học Mỹ vẫn lấy xét nghiệm RF là một trong bảy tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp. Cho đến nay người ta vẫn không biết rõ sự liên quan trực tiếp của RF với các triệu chứng của bệnh viêm khớp dạng thấp mặc dù nồng độ RF tương quan tuyến tính với mức độ nặng của bệnh. Sau điều trị viêm khớp dạng thấp, RF dương tính có thể thành RF âm tính. Kháng thể RF là kháng thể kháng vùng bất biến của globulin miễn dịch lớp IgG, nó gồm các typ IgG, IgM, IgA, IgE, trong đó typ IgM RF là phổ biến nhất. Typ IgG RF tạo nên các phức hợp miễn dịch rất lớn gây hoạt hóa hệ miễn dịch [36].

Kháng thể kháng CCP (*anti – cyclic citrullinated peptide antibodies: anti CCP*): Độ nhạy 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 thay thế 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 viêm khớp dạng thấp 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) [37].

1.1.4. Chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp

1.1.4.1. Chẩn đoán xác định

Hiện nay đang áp dụng hai tiêu chuẩn để chẩn đoán VKDT đó là tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ năm 1987 [38] 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 [39].

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

Việc đánh giá mức độ hoạt động, đặc biệt là ở giai đoạn cửa sổ điều trị tức là khi bệnh còn ở giai đoạn sớm chưa có tổn thương xương khớp trở thành một vấn đề quan trọng cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh. Có nhiều phương pháp đánh giá mức độ hoạt động của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp dựa vào các thang điểm hoặc chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên mỗi một phương pháp đều có các ưu nhược điểm khác nhau.

a/Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT dựa vào các thang điểm:

Từ năm 1956, khi công cụ đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp lần đầu tiên được sử dụng, cho đến nay đã có rất nhiều tiến bộ trong theo dõi mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp [40]. Tính đến thời điểm hiện tại đã có 63 thang điểm được sử dụng. Các thang điểm này đều dựa vào số lượng khớp hoặc nhận định của bệnh nhân hoặc cả hai, cho thấy những hạn chế và có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh lý khác như đau xơ cơ, thoái hóa khớp [4]. Bên cạnh đó, một số xét nghiệm khác như tốc

độ máu lắng, nồng độ CRP cũng được sử dụng kết hợp trong các phương pháp này là hai marker không đặc hiệu của phản ứng viêm và có thể bị ảnh hưởng tuổi tác, bệnh lý thiếu máu, sự xuất hiện của các globulin miễn dịch, hơn nữa ở một số bệnh nhân viêm khớp dạng thấp chúng có giá trị bình thường [6], [7], [8]. Chính vì vậy đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo các thang điểm không cho thấy được các tổn thương tại khớp như hình ảnh bào mòn xương một khi đã xuất hiện thì không thể hồi phục được [41]. Dưới đây là một số thang điểm được sử dụng phổ biến trên lâm sàng hiện nay.

Thang điểm DAS – 28

Van Riel và cộng sự tại bệnh viện đại học Nijmegen Hà Lan năm 1990 đã nghiên cứu và sử dụng công thức DAS và cải tiến thành DAS28 năm 1995. 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 [42]. 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 DAS và 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 DAS hoặc DAS28 mà vẫn có một số lượng lớn các khớp sưng [43], [44], [45]. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với điều trị của hội thập khớp học Châu Âu EULAR dựa vào hiệu số DAS hoặc DAS28 giữa hai lần đánh giá. Đáp ứng tốt khi hiệu số này $\geq 1,2$; trung bình khi hiệu số này $< 1,2$ và $> 0,6$; không có đáp ứng khi hiệu số này $\leq 0,6$. Giá trị về tiên lượng DAS28 không có mối tương quan với tổn thương khớp tại một thời điểm nhất định [46] nhưng có tương quan tuyến tính giữa DAS28 và tiến triển của các tổn thương khớp trên X quang ($r = 0,58$, $p < 0,0001$). Với những bệnh nhân có hơn 50% thời gian bị bệnh ở mức không hoạt động theo DAS28 sẽ có ít tiến triển trên X quang hơn những bệnh nhân mà thời gian này dưới 50%. Đáp ứng tốt sau điều trị theo tiêu chuẩn EULAR đã được chứng minh có ít tiến triển X quang đến 18 tháng ($p = 0,0001$). Với tiêu chuẩn đáp ứng sau điều trị của EULAR và ACR cho tiến triển trên X quang tương đương. Một nghiên cứu đánh giá tiến triển của viêm màng hoạt dịch khớp khuỷu tay đã chứng minh với DAS28-CRP trung bình là 3,15 ở

bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán ở thời điểm từ không đến hai năm bị bệnh dự báo sẽ có thoái hóa khớp khuỷu tay sau 10 năm [47]. Thang điểm DAS28 cũng có mối tương quan tuyến tính với thang điểm CDAI [48], mặc dù nếu bệnh nhân được đánh giá là không hoạt động ở thang điểm DAS28 thì có thể là ở mức độ hoạt động nhẹ ở thang điểm SDAI, CDAI và DAS [49]. Khoảng 70% bệnh nhân được phân loại là mức độ bệnh không hoạt động theo DAS28 không có khớp sưng, trong khi 85% bệnh nhân được phân loại là mức độ bệnh không hoạt động theo SDAI không có khớp sưng. DAS và DAS28 có mối tương quan tuyến tính với với siêu âm Doppler năng lượng khớp [50].

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

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

Hiện nay đã có công thức tính DAS và DAS28 nhanh trên trang web <http://www.das-score.nl>.

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

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

Thang điểm SDAI

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

Đánh giá:

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	: $\text{SDAI} > 26$

Thang điểm CDAI

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

Đánh giá:

Bệnh không hoạt động	: $\text{CDAI} \leq 2,8$
Mức độ hoạt động bệnh nhẹ	: $2,8 < \text{CDAI} \leq 10$
Mức độ hoạt động bệnh trung bình	: $10 < \text{CDAI} \leq 22$
Mức độ hoạt động bệnh nặng	: $\text{CDAI} > 22$

b/ Đánh giá mức độ hoạt động bệnh dựa trên chẩn đoán hình ảnh

Xquang khớp tổn thương: Việc phát hiện tổn thương xương khớp trên phim Xquang của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đã được biết đến từ lâu. Năm 1949, Steinbroker đã đưa ra các tiêu chuẩn đánh giá giai đoạn tổn thương khớp trong viêm khớp dạng thấp. Những tổn thương trên Xquang đã được công nhận là một tiêu chuẩn để chẩn đoán viêm khớp dạng thấp và được áp dụng phổ biến từ nhiều năm nay. Đánh giá tổn thương trên phim Xquang bàn cổ tay có giá trị trong chẩn đoán, phân biệt giai đoạn bệnh, tiên lượng bệnh cũng như theo dõi đáp ứng điều trị. Có nhiều phương pháp đánh giá tổn thương trên Xquang như: Steinbroker (1949), Sharp (1971), Larsen (1977), Sharp cải tiến (1985), Van der Heijde cải tiến tiêu chuẩn Sharp (1989)... những phương pháp này đánh giá tổn thương bào mòn, hẹp khe khớp bằng cách cho điểm tại từng vị trí. Những tổn thương trên Xquang quyết định chức năng vận động cũng như mức độ biến dạng của khớp [51]. Trong những năm qua Xquang đã được sử dụng như một phương tiện phổ biến trong các nghiên cứu về đánh giá sự tiến triển của tổn thương xương khớp; đánh giá mối tương quan giữa lâm sàng, xét nghiệm với Xquang; hay đánh giá hiệu quả điều trị

dựa trên sự tiến triển của các tổn thương xương khớp trên Xquang. 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 (15-30%), đặc biệt là X quang không phát hiện được sự thay đổi của quá trình viêm màng hoạt dịch của khớp. Hình ảnh tổn thương trên Xquang khớp bàn cổ tay trong viêm khớp dạng thấp:

- Phù nề tổ chức phần mềm quanh khớp: do viêm bao hoạt dịch cấp. Lúc đầu các mạch máu xung huyết, phù bao hoạt dịch, lắng đọng fibrin, tập trung bạch cầu lympho và tương bào. Về sau xuất hiện dày bao hoạt dịch và tràn dịch khớp. Dạng hình thoi phổ biến nhất ở khớp liên đốt gần ngón tay. Tuy nhiên tổn thương này không đặc hiệu.

- Mất chất khoáng phần đầu xương cạnh khớp: gây ra do ít vận động và xung huyết từng vùng xương. Hiện tượng này xảy ra đầu tiên ở các phần xương nằm gần khớp. Biểu hiện của mất chất khoáng đầu xương là các bề xương thô, vỏ xương trở nên mỏng và xương tăng thấu quang. Bệnh càng tiến triển thì tình trạng loãng xương càng nặng, ảnh hưởng đến toàn bộ xương.

- Tổn thương bào mòn xương là những tổn thương dạng khuyết xuất hiện tại bờ rìa khớp, bề mặt khớp, hoặc tổn thương dạng giả nang (hình hốc trong xương). Hình ảnh bào mòn tại bờ rìa khớp là loại dễ phát hiện nhất, tuy nhiên còn phụ thuộc vào cấu trúc giải phẫu của từng xương và từng diện khớp. Bào mòn xương được tạo ra là do màng hoạt dịch tăng sinh và phù đại rồi phát triển ăn sâu vào đầu xương phần dưới sụn khớp. Tổn thương bào mòn xương được coi là tổn thương đặc hiệu trong bệnh viêm khớp dạng thấp, là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh theo ACR. Tổn thương này phát hiện được trên cộng hưởng từ, Xquang và siêu âm.

- Hẹp khe khớp: là tình trạng khoảng cách giữa các đầu xương tạo nên diện khớp bị hẹp lại. Đây là triệu chứng phổ biến, gây nên bởi sự phá hủy sụn khớp. Hẹp khe khớp trong VKDT có dấu hiệu đặc trưng là khe khớp hẹp đồng

đều, mép vỏ xương dưới sụn còn nguyên vẹn, điều này giúp phân biệt với viêm khớp nhiễm khuẩn.

Sau một thời gian tiến triển kéo dài tình trạng hủy hoại đầu xương, sụn khớp ngày càng nặng nề, tổ chức xơ phát triển dần dần thay thế tổ chức viêm dẫn đến dính và biến dạng khớp. Trên Xquang biểu hiện là những tổn thương hủy đầu xương, khe khớp hẹp nham nhỏ, dính khớp, bán trật khớp, lệch trục khớp.

Dựa vào các tổn thương trên Xquang, chia thành 4 giai đoạn theo Steinbroker:

Giai đoạn I : Xquang 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, nham nhỏ, dính khớp một phần

Giai đoạn IV : Dính khớp và biến dạng trầm trọng, bán trật khớp, lệch trục khớp.

Cộng hưởng từ khớp tổn thương: Từ năm 1996, Ostergaard và Mc Queen 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. Ngoài hình ảnh bào mòn, cộng hưởng từ còn phát hiện được hiện tượng phù xương do hiện tượng viêm màng hoạt dịch gây xung huyết từng vùng của xương và sự xâm nhập của dịch rỉ viêm. Những tổn thương xương được phát hiện sớm hơn, nhạy hơn trên Xquang 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 Xquang không phát hiện được. Nhờ vậy cộng hưởng từ có giá trị trong chẩn đoán sớm viêm khớp dạng thấp [9]. Nghiên cứu của Huajun Xu (2017)

trên 62 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian bị bệnh dưới 12 tháng được khảo sát siêu âm và chụp cộng hưởng từ tại khớp bàn ngón và khớp ngón gần, tác giả nhận thấy siêu âm và cộng hưởng từ có khả năng chẩn đoán được tình trạng viêm màng hoạt dịch, dịch khớp và viêm bao gân. Mặc dù tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm thấp hơn so với cộng hưởng từ nhưng siêu âm Doppler năng lượng lại phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch có tăng sinh mạch máu tốt hơn cộng hưởng từ. Khi so sánh về giá thành của xét nghiệm tác giả cho rằng siêu âm Doppler năng lượng là lựa chọn tốt hơn để phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm chưa có tổn thương phát hiện được trên Xquang [12].

Hình ảnh siêu âm khớp: 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 đã sử dụng siêu âm phát hiện ra viêm màng hoạt dịch khớp gối trong viêm khớp dạng thấp [52]. Một thập kỷ sau Plavits mô tả chi tiết viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương trong viêm khớp dạng thấp ở khớp bàn tay. Từ năm 1994 đến nay, cùng với sự phát triển của kỹ thuật siêu âm Doppler năng lượng rất nhiều nghiên cứu về bệnh viêm khớp dạng thấp đã được các tác giả công bố. Mục đích của các nghiên cứu lúc này tập trung vào việc đánh giá hiệu quả điều trị thuốc trong bệnh viêm khớp dạng thấp thông qua sự thay đổi của màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng [53]. Siêu âm có độ nhạy cao trong việc phát hiện sớm và chính xác các tổn thương viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp, hình bào mòn xương. Bước vào thế kỷ 21, siêu âm được sử dụng một cách thường quy trong chẩn đoán và theo dõi viêm màng hoạt dịch trong bệnh lý xương khớp. 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 [10], [11]. Gần đây, nhiều tác giả đã sử dụng siêu âm để theo dõi những thay đổi của viêm màng hoạt dịch theo thời gian để đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc. Scheel Werner và cộng sự [54] 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. 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. Đặc biệt siêu âm còn cho phép phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng mà nhiều tác giả gần đây đã mô tả (tức là tình trạng viêm màng hoạt dịch được phát hiện trên siêu âm ở những bệnh nhân được đánh giá là ổn định bệnh trên lâm sàng) [55], [56]. Vì mục đích cuối cùng của điều trị viêm khớp dạng thấp là đạt được sự lui bệnh, tức là không có tình trạng viêm màng hoạt dịch. Nhưng với sự phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng này làm cho chiến lược quản lý điều trị viêm khớp dạng thấp cũng như định nghĩa về sự thuyên giảm bệnh cần phải thay đổi. Các liệu pháp can thiệp điều trị cần phải tích cực hơn, mạnh mẽ hơn, và cần theo dõi lâu dài nhóm viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng này vì có thể phát hiện những thay đổi mới mang tính cách mạng trong điều trị. Điều này hoàn toàn được ủng hộ bởi trong thực tế điều trị lâm sàng, rất nhiều tác giả công bố rằng, mặc dù tình trạng viêm màng hoạt dịch đã 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 [57], [58]. 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 gần và ngón xa) ở bàn tay bị tổn thương nặng hơn của 49 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 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 [59]. Scheel và cộng sự (2005) thực hiện một nghiên cứu dọc theo dõi 16 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trong 7 năm (từ 1998 – 2005) thấy rằng tổn thương xương khớp phát hiện trên Xquang và siêu âm 4% và 9%, sau 7 năm tỷ lệ này tăng lên là 26% và 49% [54]. Tính đến thời điểm hiện tại có các phương pháp siêu âm đánh giá mức độ hoạt động bệnh chính gồm: Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Tamotsu Kamishima (2010) [60] (0 điểm: không có tín hiệu mạch, 1 điểm: có các tín hiệu mạch đơn lẻ, 2 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm dưới 1/3 bề dày màng hoạt dịch, 3 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm 1/3 - 1/2 bề dày màng hoạt dịch, 4 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm trên 1/2 bề dày của màng hoạt dịch); định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Vreju F(2011) [61] (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) và định lượng mức độ xung huyết màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng theo phương pháp Klauser sửa đổi [62] (Mức độ 0: không có tín hiệu, mức độ 1: 1 - 4 tín hiệu, mức độ 2: 5 - 8 tín hiệu, mức độ 3: ≥ 9 tín hiệu).

1.1.5. Điều trị viêm khớp dạng thấp

Mục đích điều trị: kiểm soát quá trình miễn dịch và quá trình viêm khớp. Phòng ngừa hủy khớp, bảo vệ chức năng khớp, giảm thiểu tối đa các triệu chứng để bệnh nhân có thể có cuộc sống bình thường. Tránh các biến chứng của bệnh và của các thuốc điều trị. Giáo dục, tư vấn bệnh nhân, vật lý trị liệu và phục hồi chức năng cho bệnh nhân.

Nguyên tắc điều trị thuốc: kết hợp nhiều nhóm thuốc: thuốc điều trị triệu chứng (thuốc chống viêm, thuốc giảm đau) và 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 theo nguyên tắc số nhóm thuốc và liều thuốc tối thiểu có hiệu quả. Riêng corticoid thường chỉ sử dụng trong những đợt tiến triển. Các thuốc điều trị triệu chứng có thể giảm liều hoặc ngừng hẳn theo thứ tự: thuốc chống viêm không steroid, thuốc giảm đau.

1.1.5.1. Điều trị triệu chứng

Thuốc chống viêm: lựa chọn một trong hai loại thuốc chống viêm: glucocorticoid hoặc thuốc chống viêm không steroid.

Glucocorticoid: chỉ định dùng corticoid trong khi chờ thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm DMARD's có hiệu quả; có đợt tiến triển hoặc bệnh nhân đã phụ thuộc corticoid. 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.

Thuốc chống viêm không steroid: là thuốc được lựa chọn đầu tiên (trong lúc chờ đợi chẩn đoán xác định), hoặc chỉ định ở giai đoạn khớp viêm mức độ vừa phải. Sử dụng ngay từ đầu hoặc sau khi corticoid đã có hiệu quả. Có thể dùng kéo dài nhiều năm khi còn triệu chứng viêm. Liều dựa trên nguyên tắc liều tối thiểu có hiệu quả.

Các thuốc giảm đau sử dụng theo sơ đồ bậc thang của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)

1.1.5.2. Nhóm thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm – DMARD's

Thuốc chống sốt rét tổng hợp: Biệt dược Hydroxychloroquin. Chống chỉ định: bệnh nhân có thai, người có suy giảm G6PD (glucose - 6 phosphat dehydrogenase) hoặc có tổn thương gan. Tác dụng phụ: chán ăn, nôn, đau thượng vị, xạm da, khô da, viêm tổ chức lưới võng mạc không hồi phục, gây mù. Tuy nhiên, với liều thấp thì tỷ lệ tai biến cuối cùng này không đáng kể, song cần kiểm tra thị lực, thị trường, soi đáy mắt mỗi 6 tháng và không dùng quá 6 năm.

Methotrexat: có cấu trúc tương tự acid folic, cơ chế chính của thuốc là tranh chấp với vị trí hoạt động của acid folic trong quá trình tổng hợp pyrimidin, dẫn đến giảm tổng hợp AND. Ngoài ra methotrexat còn có tính chất chống viêm, ức chế miễn dịch. Hiện nay đây là thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm – DMARD’s hàng đầu được chỉ định đối với viêm khớp dạng thấp.

Sulfasalazine (Salazopyrine): Do Methotrexat là thuốc được lựa chọn hàng đầu, nên chỉ dùng Sulfasalazin khi có chống chỉ định đối với Methotrexat hoặc được dùng kết hợp với Methotrexat.

Cyclosporin A (Neoral): Chỉ định: Viêm khớp dạng thấp thể nặng, không đáp ứng với methotrexat.

1.1.5.3. Điều trị sinh học

Điều trị sinh học là việc sử dụng các tác nhân sinh học (Biologic agents) hay các tác nhân làm cải biến các đáp ứng sinh học (Biological Response Modifiers- BRMs), nhằm tác động vào những mắt xích quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. Tác nhân sinh học thường là những kháng thể đơn dòng (monoclonal Antibodies-mAbs), những cytokine tái tổ hợp và những chất ức chế cytokine, hay những protein hòa tan nhằm vào các phân tử đặc hiệu trong quá trình miễn dịch và/hoặc viêm tạo nên những mảnh đích (targeting) sinh học để trung hòa các độc tố hoặc các globulin miễn dịch. Các đích của các tác nhân sinh học: các cytokine (TNF- α , IL-6, IL-1); tế bào lympho T hoặc B [63].

1.1.5.4. Phối hợp các phương pháp điều trị

Trên từng người bệnh cụ thể cần chỉ định phối hợp điều trị nội khoa với các phương pháp khác như: giáo dục sức khỏe, phục hồi chức năng, y học cổ truyền, ngoại khoa.

1.2. SIÊU ÂM TRONG VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

1.2.1. Nguyên lý của siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng trong bệnh VKDT

Tổn thương cơ bản trong bệnh VKDT là tổn thương viêm màng hoạt dịch, gây phá huỷ đầu xương dưới sụn (hình thành nên hình bào mòn

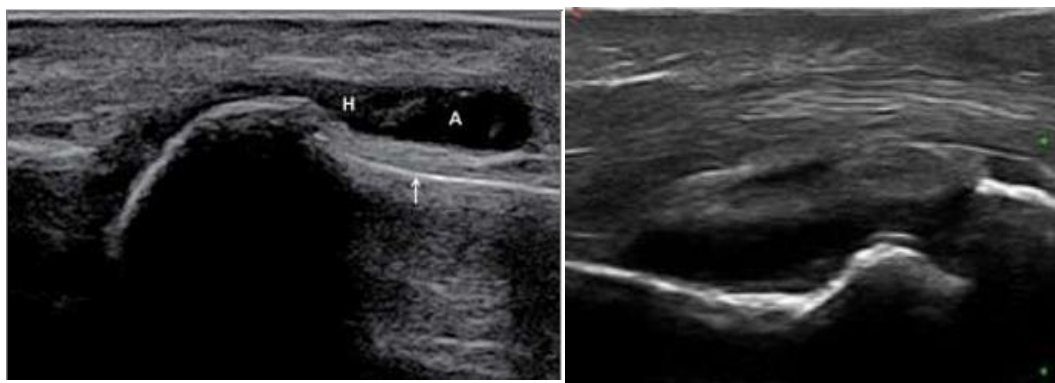
xương), cuối cùng gây dính và biến dạng khớp. Trong đợt tiến triển của bệnh VKDT, ngoài tổn thương viêm màng hoạt dịch còn xuất hiện các tổn thương viêm gân. Màng hoạt dịch khi viêm có sự tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, vì vậy siêu âm Doppler năng lượng với độ nhạy cao cho phép bắt được các tín hiệu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

1.2.2. Hình ảnh tổn thương trên siêu âm ở bệnh nhân VKDT

Hình ảnh tổn thương màng hoạt dịch

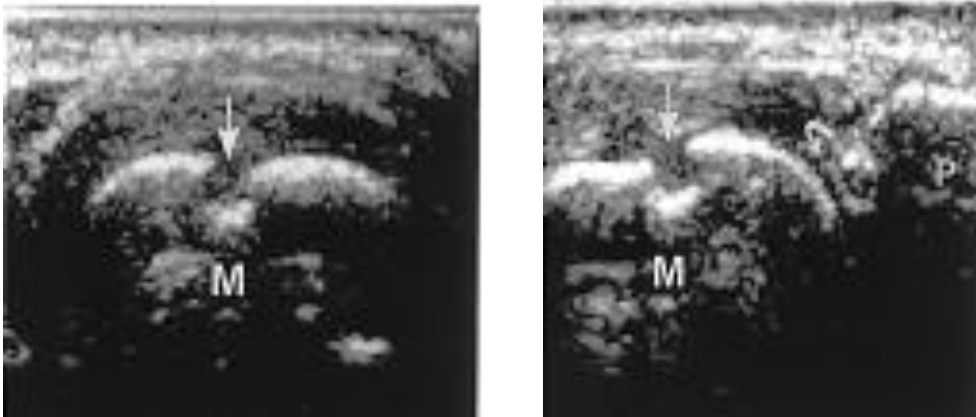


Hình ảnh dịch khớp



Hình 1.3. Hình ảnh dịch khớp [64]

Hình ảnh khuyết xương



Hình 1.4. Hình ảnh khuyết xương [64]

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.

1.2.3. Tình hình các nghiên cứu sử dụng siêu âm doppler năng lượng màng hoạt dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp

1.2.3.1. Tình hình các nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp trên thế giới

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 chúng ta quan sát cấu trúc các gân, cơ, dây chằng, màng hoạt dịch một cách dễ dàng. Từ đó giúp ta phát hiện các tổn thương bệnh lý: viêm gân, đứt gân, viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp, viêm cơ, áp xe cơ, các khối u phần mềm, kén bao hoạt dịch, máu tụ trong cơ...

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 đã sử dụng siêu âm phát hiện ra viêm màng hoạt dịch khớp gối trong viêm khớp dạng thấp [65]. Một thập kỷ sau Flaviis mô tả chi tiết viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương trong viêm khớp dạng thấp ở

khớp bàn tay [66]. Từ những năm 1994 đến nay cùng với sự phát triển của kỹ thuật siêu âm Doppler năng lượng rất nhiều nghiên cứu về bệnh viêm khớp dạng thấp thông qua sự thay đổi của màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng. Siêu âm còn giúp theo dõi tiến triển của bệnh viêm khớp dạng thấp theo thời gian. Siêu âm có độ nhạy cao trong việc phát hiện sớm và chính xác các tổn thương viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp, hình bào mòn xương. Bước bào thể kỷ 21, siêu âm được sử dụng một cách thường quy trong chẩn đoán và theo dõi viêm màng hoạt dịch trong bệnh lý xương khớp. 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 [10], [11]. Siêu âm khớp bàn cổ tay trong việc phát hiện sớm những tổn thương viêm màng hoạt dịch trong VKDT cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm rất cao lên đến 90% và 88% [67].

****Các nghiên cứu sử dụng siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng trong chẩn đoán viêm khớp dạng thấp***

Nghiên cứu của Carolina Botar và cộng sự tiến hành từ tháng 4 năm 2009 đến tháng 8 năm 2010 trên 34 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán sớm tại đại học Ethical [68]. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân bị sưng đau ít nhất là hai trong số các khớp nhỏ ở bàn tay với thời gian bị bệnh kéo dài từ hai đến 6 tuần và đã được loại trừ các bệnh lý khớp viêm khác. Các bệnh nhân này được khám lâm sàng, làm xét nghiệm và tiến hành siêu âm 22 khớp (bao gồm khớp cổ tay, bàn ngón, ngón gần hai tay) và chụp Xquang bàn tay hai bên. Trên siêu âm tác giả đánh giá các thông số bề dày màng hoạt dịch, bề dày dịch khớp, khuyết xương và mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch. Tác giả nhận thấy để chẩn đoán sớm viêm khớp dạng thấp cần dựa vào khám lâm sàng, yếu tố dạng thấp và các tổn thương màng hoạt dịch trên siêu âm. Trong đó siêu âm khớp đặc biệt được tác giả nhấn mạnh tầm quan

trọng. Nghiên cứu chỉ ra rằng các tổn thương trên siêu âm khớp bàn tay cung cấp các thông tin quan trọng nhất giúp chẩn đoán sớm viêm khớp dạng thấp.

Nguyên cứu của Vreju và cộng sự năm 2011 [69] trên 65 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán sớm với thời gian bị bệnh dưới 12 tháng tính từ khi có triệu chứng đầu tiên và được điều trị bằng DMARDs kinh điển. Các thông số đánh giá bao gồm: tuổi, quá trình diễn biến của 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, thang điểm DAS và mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch khớp gối phát hiện được trên siêu âm Doppler năng lượng. Tác giả nhận thấy yếu tố tăng sinh nội mạc mạch máu màng hoạt dịch, thang điểm 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 viêm khớp dạng thấp.

Nguyên cứu của Mendonça và cộng sự công bố năm 2011 [67] trên 21 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với thời gian bị bệnh trung bình là 14 tháng cũng khẳng định siêu âm, đặc biệt là siêu âm Doppler năng lượng được coi là công cụ chính đánh giá chính xác mức độ viêm màng hoạt dịch ở giai đoạn sớm của bệnh viêm khớp dạng thấp. Nghiên cứu này được các tác giả tiến hành từ tháng 9 năm 2008 đến tháng 7 năm 2009 tại đại học Estadual của Brazil và so sánh giữa chỉ số siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay với lâm sàng, cận lâm sàng và các tổn thương trên Xquang bàn tay.

Nghiên cứu của Shin-ya Kawashiri và cộng sự năm 2011 [70] trên 22 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ACR 1987 tại đại học Nagasaki của Nhật. Với mỗi bệnh nhân tác giả tiến hành

khám lâm sàng, xét nghiệm máu (RF, anti CCP, CRP, tốc độ máu lắng, VEGF, MMP – 3, MMP – 9, TIMP – 1 và siêu âm Doppler năng lượng tại 12 khớp (khớp khuỷu, cổ tay, bàn ngón II và III bàn tay, gối và cổ chân hai bên), mỗi khớp sẽ thực hiện khảo sát màng hoạt dịch ở hai vị trí là mặt gấp và mặt duỗi, như vậy tổng cộng có 24 vị trí màng hoạt dịch được khảo sát bằng siêu âm. Sau đó tác giả đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo các thang điểm DAS – 28, SDAI và CDAI. Trong 24 vị trí siêu âm màng hoạt dịch này tác giả nhận thấy có 12 vị trí đặc biệt là 6 vị trí siêu âm bao gồm: lát cắt qua ở mu tay của khớp cổ tay, khớp bàn ngón II và III hai tay có mối tương quan chặt chẽ với mức độ hoạt động bệnh và các chỉ số xét nghiệm máu của bệnh nhân. Nghiên cứu khẳng định siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch là một công cụ hữu hiệu để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Nghiên cứu của Tian Jing và cộng sự năm 2013 [71] trên 56 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán sớm. Với mỗi bệnh nhân tác giả tiến hành khám lâm sàng, xét nghiệm máu và siêu âm Doppler năng lượng. Tính số lượng khớp có tình trạng viêm màng hoạt dịch trên siêu âm. 20 trong số 56 bệnh nhân này được kết hợp thêm chụp Xquang và MRI. Kết quả tác giả nhận thấy số lượng khuyết xương phát hiện được trên siêu âm cao gấp 5,7 lần so với Xquang, 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. Tức là có những trường hợp trên lâm sàng khớp không đau, không sưng nhưng vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch trên siêu âm. Tỷ lệ phát hiện viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 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 DAS28, tốc độ máu lắng và CRP. 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. Qua nghiên cứu tác giả khẳng định siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng là một phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện 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 năm 2014 tại đại học California và trung tâm nghiên cứu San Diego Mỹ [72] trên 51 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của 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 dựa vào khám lâm sàng. Tác giả 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 viêm khớp dạng thấp và giúp bác sỹ lâm sàng quyết định có thay đổi liệu pháp điều trị đang dùng DMARD cổ điển chuyển sang liệu pháp sinh học hay không.

Tất cả các nghiên cứu trên thế giới đều khẳng định tầm quan trọng của siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch trong chẩn đoán sớm tổn thương viêm màng hoạt dịch trong viêm khớp dạng thấp. Ngay cả khi trên lâm sàng không có tình trạng sưng đau khớp, siêu âm vẫn có thể phát hiện được quá trình viêm màng hoạt dịch âm thầm đang diễn ra. Phát hiện này của siêu âm Doppler năng lượng đặc biệt quan trọng vì chứng tỏ bệnh vẫn đang tiến triển,

điều này giúp cho các bác sỹ lâm sàng có thái độ tích cực hơn trong điều trị để thay đổi tiến triển của bệnh.

****Các nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng trong theo dõi và điều trị viêm khớp dạng thấp***

Ribbens và cộng sự (2003) [73] cũng sử dụng siêu âm Doppler năng lượng để theo dõi những thay đổi của viêm màng hoạt dịch sau 6 tuần điều trị bằng Infliximab tại các khớp cổ tay, bàn ngón và ngón gần hai tay ở 11 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đợt tiến triển. Tác giả nhận thấy bề dày màng hoạt dịch và mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ở tất cả các khớp sưng đều giảm có ý nghĩa thống kê sau 6 tuần điều trị.

Filipucci 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 viêm khớp dạng thấp 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 giảm có ý nghĩa thống kê hơn so với chỉ số DAS 28 sau 2 tuần điều trị.

Nghiên cứu của Esperanza Naredo và cộng sự năm 2008 [75] tại 25 trung tâm của Tây Ban Nha để theo dõi sự thay đổi của viêm màng hoạt dịch của 28 khớp (bao gồm: khớp vai, khớp khuỷu, cổ tay, bàn ngón, ngón gần, khớp gối hai bên) so sánh với chỉ số DAS 28 ở 278 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng kháng TNF- α sau 1,3,6 và 12 tháng. Các chỉ tiêu đánh giá bao gồm: điểm đau VAS, số khớp sưng, số khớp đau, thang điểm đánh giá chức năng HAQ, CRP, tốc độ máu lắng, RF, DAS28 và chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch. Chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch được tính bằng tổng số của phân độ bề dày màng hoạt dịch, bề dày dịch khớp và định tính mức độ tăng sinh màng hoạt dịch trên tổng số

28 khớp. Bề dày màng hoạt dịch và bề dày dịch khớp được phân theo ba mức: 0 (không có dịch hoặc màng hoạt dịch không dày), 1 (mức độ nhẹ), 2 (mức độ trung bình), 3 (mức độ nhiều). Định tính mức độ tăng sinh màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng chia thành 3 mức: 0 điểm (không có tín hiệu mạch); 1 điểm (xung huyết nhẹ, có các tín hiệu mạch đơn lẻ ≤ 3 tín hiệu); 2 điểm (xung huyết trung bình > 3 tín hiệu mạch hoặc các tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm $< \frac{1}{2}$ diện tích màng hoạt dịch); 3 điểm (xung huyết nhiều, các tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm $> \frac{1}{2}$ diện tích màng hoạt dịch). Kết quả cho thấy rằng có mối tương quan tuyến tính thuận trong sự cải thiện chỉ số DAS 28 và mức độ tăng sinh màng hoạt dịch sau điều trị; trong đó các chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch thay đổi có ý nghĩa thống kê sớm hơn với các chỉ số xét nghiệm với $p < 0,0001$.

Nghiên cứu của Backhaus và cộng sự năm 2009 [76] tại Đức trên 120 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng thuốc DMARDs và/hoặc kháng TNF α tại các thời điểm bắt đầu điều trị, sau 3 tháng và sau 6 tháng. Bảy vị trí khớp ở bàn tay hoặc bàn chân (gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón II, III, khớp ngón gần ngón II, III của tay và khớp bàn ngón II và V bàn chân) có biểu hiện sưng hoặc đau sẽ được chọn để siêu âm kiểm tra. Kết quả sau 6 tháng điều trị chỉ số DAS28 và chỉ số siêu âm 7 khớp của Đức này đều giảm có ý nghĩa thống kê. Như vậy siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo trường phái Đức là một công cụ hữu ích trên lâm sàng để đánh giá mức độ đáp ứng với điều trị của thuốc.

Năm 2015, Marina và cộng sự [36] đã thực hiện nghiên cứu APPRAise kéo dài 24 tuần trên 89 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại 21 trung tâm của một số nước Châu Âu (Đan Mạch, Pháp, Đức, Hungary, Ý, Tây Ban Nha, Anh và Na Uy). Đây là một nghiên cứu đơn, tiêu chuẩn chọn bệnh nhân gồm: các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ACR

1987, thời gian bị bệnh ít nhất 6 tháng, đã được điều trị bằng Methotrexat liều $\geq 15\text{mg/tuần}$ liên tục ít nhất là 3 tháng trước đó và chưa được điều trị thuốc sinh học nào trước đó, bệnh đang ở giai đoạn hoạt động DAS28CRP $\geq 3,2$ với số khớp sưng và khớp đau > 6 khớp, CRP cao hơn ở mức bình thường. Các bệnh nhân được điều trị bằng abatacept với liều 10mg/kg tại các thời điểm ngày thứ 1, tuần thứ 2, 4, 8, 12, 16, 20 và 24; phối hợp với Methotrexat liều $\geq 15\text{mg/tuần}$, liều corticosteroid sử dụng dạng uống $\leq 10\text{mg/ngày}$. 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 DAS28 thay đổi chậm hơn, ở tuần thứ 8 hiệu số DAS là 1,2. Qua nghiên cứu các tác giả khẳng định, siêu âm là công cụ tốt để theo dõi đáp ứng điều trị sớm của abatacept.

Năm 2015, Annamaria Iagnocco và cộng sự [77] nghiên cứu 68 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 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 bao gồm: số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, DAS28 và các chỉ số về xét nghiệm gồm tốc độ máu lắng và CRP. Tất cả các bệnh nhân đều được siêu âm Doppler năng lượng sáu 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 đặc các chỉ số và phân chia mức độ (theo thang điểm từ 0-3). Từ chỉ số siêu âm Doppler năng lượng này, 3 thang điểm khác cũng được tính toán theo bao gồm: chỉ số đánh giá khả năng có viêm (từ 0-18 cho bề dày màng hoạt dịch, dịch khớp và mức độ tăng sinh mạch máu), chỉ số đánh giá về khớp (từ 0-18 tại khớp bàn ngón II, cổ tay và khớp gối) và điểm số tổng thể (từ 0-54, tính tổng điểm các chỉ số trên). 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 (bàn ngón II

với $p = 0,003$, gối với $p = 0,002$, cổ tay với $p = 0,0001$). Tất cả các chỉ số lâm sàng và xét nghiệm cũng đều giảm có ý nghĩa thống kê (với $p = 0,0001-0,001$). Có mối tương quan thuận giữa sự giảm tổng điểm siêu âm và thang điểm DAS28 ($r = 0,38$; $p = 0,001$). Tác giả kết luận chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch đã thay đổi quan điểm về theo dõi đáp ứng điều trị trong thời gian ngắn của liệu pháp kháng TNF α trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Đánh giá đáp ứng điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp dựa vào theo dõi kết quả siêu âm ở một số lượng khớp nhất định cho phép thực hiện được trong thực hành lâm sàng và được coi như một công cụ hữu ích.

Năm 2015, Halil Harman và cộng sự [78] đã thực hiện một nghiên cứu theo dõi dọc sự thay đổi về chỉ số siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng và mối tương quan giữa siêu âm với các chỉ số lâm sàng, chỉ số chức năng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mới được chẩn đoán. Các chỉ số theo dõi bao gồm: siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng (khớp bàn ngón, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân), tính chỉ số DAS44, tốc độ máu lắng, nồng độ CRP ở 68 bệnh nhân 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. Sau 6 tháng, tất cả chỉ số màng hoạt dịch các khớp, trừ khớp gối, khuỷu và cổ chân đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điểm DAS44 giảm chậm ở thời điểm sau 12 tháng ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mới được chẩn đoán này so với các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian bị bệnh > 3 tháng. Sự giảm viêm màng hoạt dịch trên siêu âm ở các khớp lớn như khớp gối, khuỷu, và cổ chân 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.

1.2.3.2. Tình hình các nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch trong bệnh VKDT tại Việt Nam

Tại Việt Nam, từ năm 2008 siêu âm mới được áp dụng để chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh lý Cơ xương Khớp, trong đó các nghiên cứu về ứng dụng của siêu âm trong bệnh viêm khớp dạng thấp còn rất hạn chế.

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 %

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.

Năm 2008, Lê thị Liễu [79] đã nghiên cứu các giai đoạn tiến triển của bệnh viêm khớp dạng thấp qua lâm sàng và siêu âm khớp cổ tay ở 76 bệnh nhân, 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 siêu âm phát hiện cao hơn trên X-quang (59,2% so với 22,4% với $p < 0,05$).

Năm 2012, Lại Thùy Dương [80] tiến hành nghiên cứu đặc điểm siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng khớp gối và các yếu tố liên quan ở 68 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Độ dày trung bình của 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, mức độ hạn chế vận động khớp gối, CRP. Không có mối liên quan tuyến tính giữa mức độ viêm màng hoạt dịch, mức độ xung huyết màng hoạt dịch trên siêu âm với chỉ số DAS28-CRP. Có mối liên quan tuyến tính chặt chẽ giữa mức độ xung huyết MHD trên siêu âm Doppler năng lượng với bề dày màng dịch, dịch khớp và CRP.

Năm 2013, Lê Ngọc Quý [81] tiến hành nghiên cứu đặc điểm siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay 83 Kết quả 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, số khớp sưng, số khớp đau, CRP, DAS28-CRP, SDAI, CDAI; không thấy có mối liên quan với tốc độ máu lắng.

Cho đến nay tại Việt Nam, các nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch chỉ tại một vị trí khớp. Trong khi đó một khớp chưa thể đại diện cho đợt tiến triển của bệnh, chưa có một nghiên cứu nào sử dụng thang điểm siêu âm một nhóm khớp trong bệnh VKDT và cũng chưa có nghiên cứu nào sử dụng siêu âm Doppler năng lượng để theo dõi kết quả điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu ước lượng cho một tỷ lệ theo theo công thức sau

$$n = \frac{(z^2_{1-\alpha/2} P(1-P))}{d^2}$$

Trong đó:

P: Tỷ lệ mắc bệnh viêm khớp dạng thấp, theo nghiên cứu Lê thị Huệ (2013) tại khoa Nội xương khớp bệnh viện Thống Nhất, viêm khớp dạng thấp chiếm 3,6% trong các bệnh lý nội khoa

d: độ chính xác tuyệt đối mong muốn là 97% thì $d = 0,03$ (3%)

Z: Z score tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn 95%, test $Z = 1,96$

Kết quả $n = 164$ (như vậy cần ít nhất 164 bệnh nhân). Nghiên cứu của chúng tôi chọn được 229 bệnh nhân.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Gồm 229 bệnh nhân không phân biệt giới tính điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp BV Bạch mai đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn sau:

- Tuổi ≥ 16
- Được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 và/hoặc của Hội thấp khớp học châu Âu/Hội thấp khớp học Mỹ 2010 (EULAR/ACR 2010) [39].

Tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ năm 1987 (ACR 1987)

1. Thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài trên một giờ
2. Viêm ít nhất 3 trong số 14 khớp sau: ngón gần, 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 gần, bàn ngón tay, cổ tay
4. Có tính chất đối xứng
5. Hạt dưới da
6. Yếu tố dạng thấp huyết thanh (kỹ thuật đạt độ đặc hiệu 95%) dương tính
7. Xquang điển hình ở khối xương cổ tay (hình bào mòn, mất chất khoáng đầu xương)

Chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 trong số 7 yếu tố và thời gian diễn biến của bệnh ít nhất phải 6 tuần [38].

Bảng 2.1: Tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT theo ACR/EULAR 2010 [39]

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp dạng thấp ACR/EULAR 2010		
Đối tượng đánh giá:		
- Những bệnh nhân có tối thiểu một khớp có biểu hiện viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng - Không chứng minh được bệnh lý khớp khác gây ra tình trạng viêm màng hoạt dịch.		
Chẩn đoán viêm khớp dạng thấp dựa vào tổng điểm theo các mục từ A đến D, tổng điểm $\geq 6/10$ là đủ để chẩn đoán viêm khớp dạng thấp.		
		Điểm
A.	Tổn thương khớp	
	1 khớp lớn	0
	2-10 khớp lớn	1
	1-3 khớp nhỏ (có hoặc không có tổn thương khớp lớn)	2
	4 -10 khớp nhỏ (có hoặc không có tổn thương khớp lớn)	3
	>10 khớp (ít nhất một khớp nhỏ)	5
B.	Huyết thanh (cần tối thiểu một xét nghiệm để chẩn đoán)	

	RF và anti-CCP âm tính	0
	RF hoặc anti-CCP dương tính thấp	2
	RF hoặc anti-CCP dương tính cao	3
C.	Chỉ số phản ứng pha cấp (cần tối thiểu một xét nghiệm để chẩn đoán)	
	CRP và tốc độ máu lắng bình thường	0
	CRP và tốc độ máu lắng bất thường	1
D.	Thời gian của các triệu chứng	
	< 6 tuần	0
	≥ 6 tuần	1
Chẩn đoán xác định nếu ≥ 6 điểm [39].		
Chú thích		
Khớp lớn: vai, khuỷu, háng, gối, cổ chân.		
Khớp nhỏ: bàn ngón tay, khớp liên đốt gần bàn tay, khớp bàn ngón chân từ ngón 2 đến ngón 5, khớp liên đốt ngón tay cái và khớp cổ tay.		

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu
- VKDT có kèm theo những tổn thương do các nguyên nhân khác trong tiền sử hoặc hiện tại tại khớp bàn ngón II, III và ngón gần ngón II bàn tay như: lao khớp, viêm khớp do vi khuẩn, gãy xương, đã phẫu thuật...
- Viêm khớp dạng thấp có phối hợp với các bệnh lý nhiễm trùng và tự miễn khác

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang
- Thời gian và địa điểm nghiên cứu: các bệnh nhân VKDT được điều trị nội và ngoại trú tại khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2014 đến 8/2018.

2.2.1. Quy trình nghiên cứu

Lựa chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn ở phần đối tượng nghiên cứu, chia thành 4 nhóm theo phân loại mức độ hoạt động bệnh của DAS28-CRP: nhóm

không hoạt động, nhóm hoạt động mức độ nhẹ, nhóm hoạt động mức độ trung bình và nhóm hoạt động mức độ nặng.

Tất cả các bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng theo các chỉ tiêu nghiên cứu:

Bảng 2.2: Các chỉ số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin

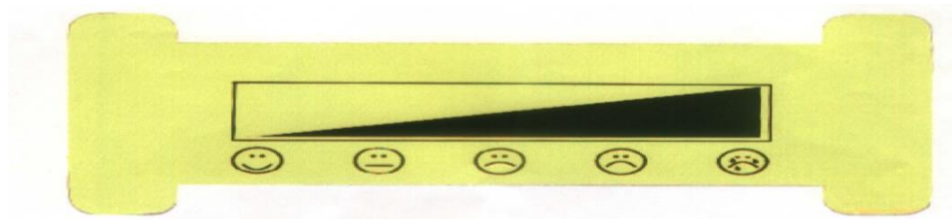
Chỉ số nghiên cứu	Phương pháp thu thập thông tin
Lâm sàng	
Thời gian mắc bệnh	Hỏi bệnh
- Tuổi, giới, nghề nghiệp	Hỏi bệnh
Tiền sử: - Gia đình có người mắc VKDT - Chấn thương, bệnh nội khoa, dùng thuốc	Hỏi bệnh
Triệu chứng cơ năng: Thời gian cứng khớp buổi sáng, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân	Hỏi bệnh Thang điểm HAQ
Triệu chứng thực thể: số khớp sưng, số khớp đau, lượng hoá mức độ đau	Khám và đếm khớp Thang điểm VAS
Xét nghiệm: tế bào máu ngoại biên, tốc độ máu lắng, CRP, GOT, GPT, creatinin, RF, anti CCP	Xét nghiệm máu
XQ bàn tay: hẹp khe khớp, khuyết xương	Chụp XQ bàn tay hai bên thẳng Phân loại giai đoạn theo Steinbroker
Siêu âm khớp bàn ngón II, III, ngón gần ngón II hai tay: bề dày màng hoạt dịch, bề dày dịch, bào mòn xương, mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính và định lượng	Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch theo Tamotsu Kamishima Định lượng mức độ xung huyết màng hoạt dịch theo phương pháp Klauser sửa đổi

2.2.2. Kỹ thuật thu thập thông tin

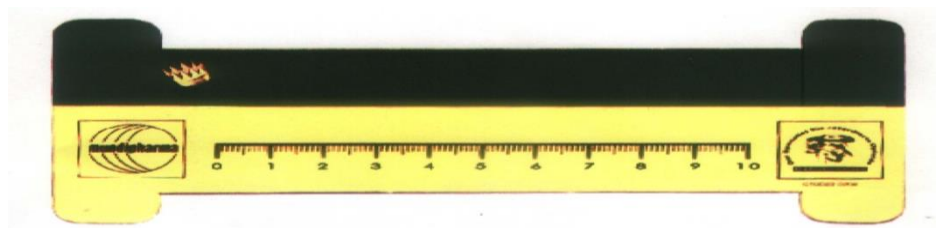
Để hạn chế sai số trong nghiên cứu bác sỹ khám lâm sàng và bác sỹ siêu âm hoàn toàn độc lập

*** Hỏi bệnh**

- Tuổi, giới, nghề nghiệp
- Thời gian mắc bệnh: tính từ khi có triệu chứng đến khi bắt đầu nghiên cứu (đơn vị: tháng)
- Thời gian cứng khớp buổi sáng tại thời điểm khám: là thời gian ước tính từ khi bệnh nhân mới thức dậy buổi sáng chưa nắm được chặt tay cho đến lúc bệnh nhân có thể nắm được chặt tay (phút).
- Tiền sử gia đình có ai đã được chẩn đoán và điều trị VKDT
- Tiền sử bản thân: đã được chẩn đoán VKDT trước đây ở đâu, liều lượng và thời gian dùng các thuốc Corticoid, Methotrexat, Cloroquin, CVKS.
- Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS (Visual Analog Scales): thang điểm VAS được dùng để đánh giá cảm giác đau chủ quan của bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu.
- Cấu tạo của thước đo VAS (hình dưới): 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.



Mặt trước của thước



Mặt sau của thước

Hình 2.1. Thước đo VAS

Mức độ đau tính theo VAS được đánh giá theo 3 mức:

- Từ 10 đến 40 (mm): đau nhẹ
- Từ 50 đến 70 (mm): đau trung bình
- Từ 80 đến 100 (mm): đau nặng

- Đánh giá khả năng vận động của bệnh nhân theo bộ câu hỏi HAQ-DI (*Health Assessment Question Disability Index- Xem bộ câu hỏi ở phần phụ lục*) [82]

Thang điểm gồm 8 phạm trù:

1. Mặc và chỉnh quần áo
2. Đứng 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.

*** Khám bệnh**

- Đếm số khớp sưng, số khớp đau (trong tổng số 28 khớp theo DAS 28) bao gồm các khớp sau: khớp cùng vai đòn, khớp khuỷu tay, cổ tay, bàn ngón tay 1 đến 5, khớp ngón gần bàn tay từ 1 đến 5, khớp gối (tính cả hai bên)

*** Tế bào máu ngoại vi:** được tiến hành trên máy Cell Dyn 3200 theo nguyên lý trở kháng kết hợp với laser

*** Bilan viêm:**

- Tốc độ máu lắng được làm theo phương pháp Westergren bằng máy Monitor 100 của hãng Electa Lab (Italia). Đánh giá: tăng khi TĐML giờ đầu trên 15mm ở nam và trên 20mm ở nữ.

- 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 sinh hóa máu:** Ure, Creatinin, GOT, GPT, CRP

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

*** Kháng thể kháng CCP (anti CCP):** được thực hiện tại khoa Sinh hoá, bệnh viện Bạch Mai, nồng độ trên 20 U/l được coi là dương tính.

*** XQ quy ước bàn tay 2 bên thẳng** bằng máy Shimazu (Nhật Bản) tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai, do một kỹ thuật viên đảm nhiệm:

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

- Tiêu điểm: bóng đèn – bàn tay: 1m

- Tư thế bệnh nhân: 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.



Hình 2.2. Tư thế chụp X-quang bàn tay thẳng

- Tiêu chuẩn phim đạt yêu cầu: phim chụp sáng, lấy được toàn bộ khối xương bàn cổ tay, 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 bào mòn xương: chỉ đánh giá có tổn thương bào mòn hoặc không. Tính tổng số lượng khuyết xương tại mỗi vị trí khớp bàn ngón II, III và ngón gần ngón II hai tay. 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). Vị trí đánh giá bào mòn bao gồm: xương đốt bàn ngón II, III và xương đốt gần ngón III ở cả hai bàn tay.

- + Đánh giá hẹp khe khớp: vị trí đo của mỗi khe khớp là lấy điểm giữa của diện khớp. Được coi là hẹp khi khe khớp của bệnh nhân dưới 50% khe khớp bình thường theo tiêu chuẩn của tác giả Đỗ thị Su (1997) ở 30 người Việt Nam khoẻ mạnh: khe khớp bàn ngón II và III là $2,0 \pm 0,2$ mm, khe khớp ngón gần ngón II là $1,1 \pm 0,2$ mm [83]. Như vậy được coi là hẹp khi khớp khi khoảng cách khe khớp bàn ngón II và III < 1 mm và khớp ngón gần ngón II $< 0,5$ mm [84].

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

+ 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, nhám nhở, dính khớp một phần

+ Giai đoạn IV: Dính khớp và biến dạng trầm trọng, bán trật khớp, lệch trục khớp.

*** Kỹ thuật siêu âm doppler năng lượng**

- Khảo sát trên 6 khớp bao gồm: khớp bàn ngón tay II, III và khớp ngón gần ngón II ở cả hai tay, được thực hiện trong vòng 4 giờ sau khi lấy xét nghiệm máu

- Sử dụng máy siêu âm Medison, đầu dò tần số 7 - 16 MHZ. Mode Doppler năng lượng tần số 750 – 1000 Hz

- Kỹ thuật siêu âm:

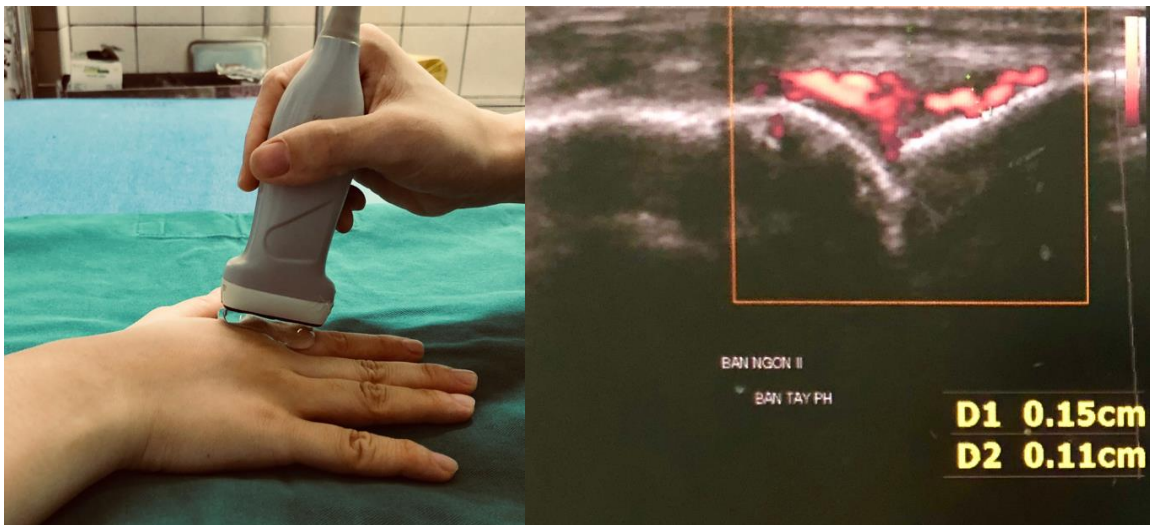
+ Khớp bàn ngón II: lát cắt dọc qua gan tay, mu tay và bên quay để đánh giá: bề dày màng hoạt dịch (lấy kết quả ở lát cắt gan tay hoặc mu tay có bề dày lớn hơn), khuyết xương (tính tổng số khuyết xương có trên 3 lát cắt), mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch (tính theo lát cắt gan tay hoặc mu tay có bề dày màng hoạt dịch lớn hơn)

+ Khớp bàn ngón III lát cắt dọc qua gan tay và mu tay để đánh giá: bề dày màng hoạt dịch (lấy kết quả ở lát cắt gan tay hoặc mu tay có bề dày lớn hơn), khuyết xương (tính tổng số khuyết xương có trên 2 lát cắt), mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch (tính theo lát cắt gan tay hoặc mu tay có bề dày màng hoạt dịch lớn hơn)

+ Khớp ngón gần ngón II: lát cắt dọc qua gan tay, mu tay, bên quay và bên trụ để đánh giá: bề dày màng hoạt dịch (lấy kết quả ở lát cắt gan tay hoặc mu tay có bề dày lớn hơn), khuyết xương (tính tổng số khuyết xương có trên 4 lát cắt), mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch (tính theo lát cắt gan tay hoặc mu tay có bề dày màng hoạt dịch lớn hơn)

**Bảng 2.3: Các mặt cắt quy ước trên siêu âm theo thang điểm Tamotsu
Kamishima US6 score**

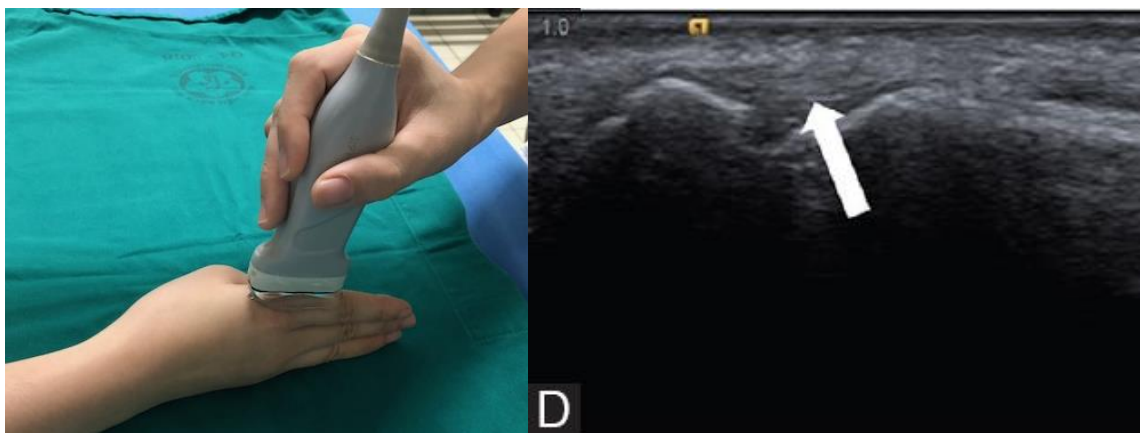
Khớp Tổn thương	Mặt cắt (chọn lát cắt tổn thương nặng hơn)			Số mặt cắt (Phạm vi điểm)
	Khớp bàn ngón II	Khớp bàn ngón III	Khớp ngón gần ngón II	
Dịch khớp	Mu tay Gan tay	Mu tay Gan tay	Mu tay Gan tay	6 (0 -18)
Viêm MHD định tính	Mu tay Gan tay Phía quay	Mu tay Gan tay	Mu tay Gan tay Phía quay Phía trụ	6 (0 – 24)
Viêm MHD định lượng	Mu tay Gan tay Phía quay	Mu tay Gan tay	Mu tay Gan tay Phía quay Phía trụ	6 (0 – 18)
Khuyết xương	Mu tay Gan tay Phía quay	Mu tay Gan tay	Mu tay Gan tay Phía quay Phía trụ	6 (0 – 6)



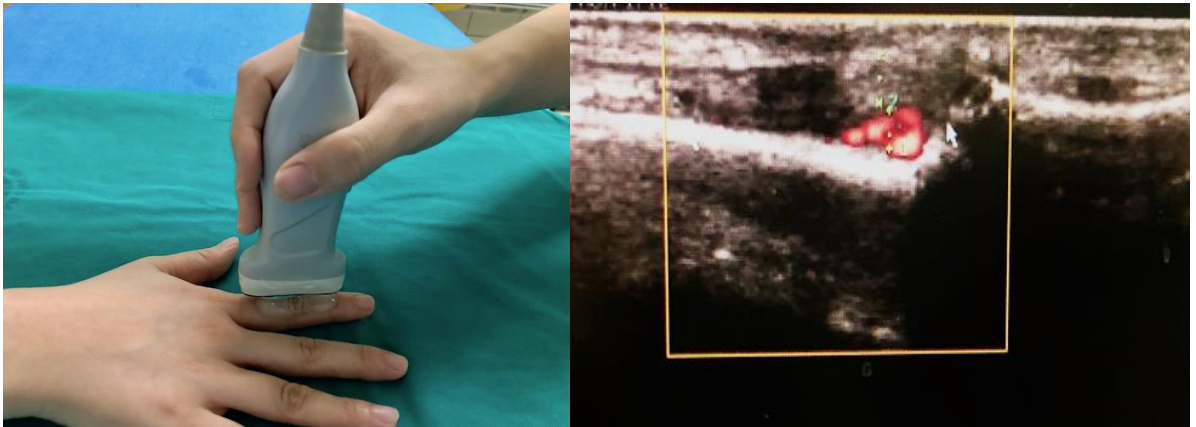
Hình 2.3. Mặt cắt dọc mu tay khớp bàn ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)



Hình 2.4. Mặt cắt dọc gan tay khớp bàn ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)



Hình 2.5. Mặt cắt dọc bên ngoài khớp bàn ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)



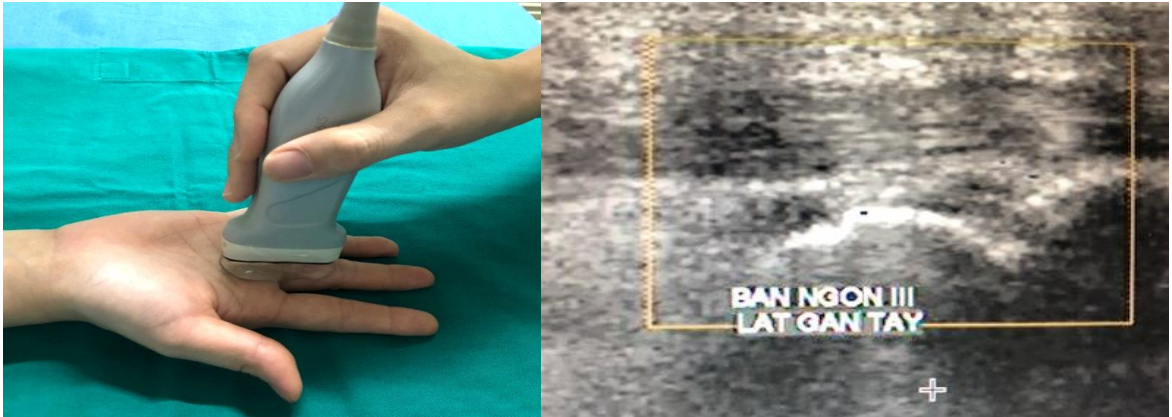
Hình 2.6. Mặt cắt lát dọc qua mu tay ngón gần ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)



Hình 2.7. Mặt cắt lát dọc qua gan tay ngón gần ngón 2 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)



Hình 2.8. Mặt cắt lát dọc qua mu tay khớp bàn ngón 3 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)



Hình 2.9. Mặt cắt lát dọc qua gan tay khớp bàn ngón 3 và hình ảnh siêu âm tương ứng (Chữ thị T 56t MS M05/177)

- Các thông số đánh giá trên siêu âm: theo OMERACT [64]

Viêm màng hoạt dịch: được coi là có viêm màng hoạt dịch khi bề dày màng hoạt dịch khớp bàn ngón II, III hai tay $\geq 1\text{mm}$ và ở khớp ngón gần ngón II hai tay $\geq 0,5\text{mm}$. Bề dày màng hoạt dịch được tính trên lát cắt có màng hoạt dịch là lớn nhất. Phân độ theo McNally [85]

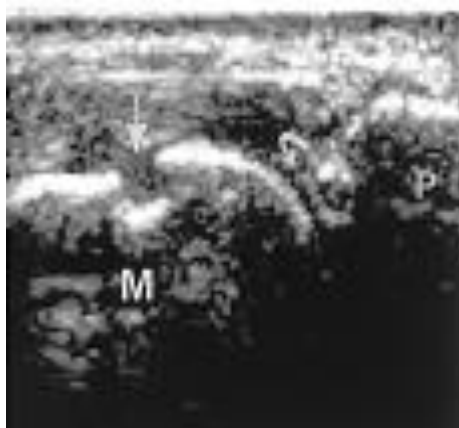
Độ 0: bề dày màng hoạt dịch $< 0,5\text{ mm}$

Độ 1: bề dày màng hoạt dịch $0,5 - 2\text{ mm}$

Độ 2: bề dày màng hoạt dịch $2 - 4\text{ mm}$

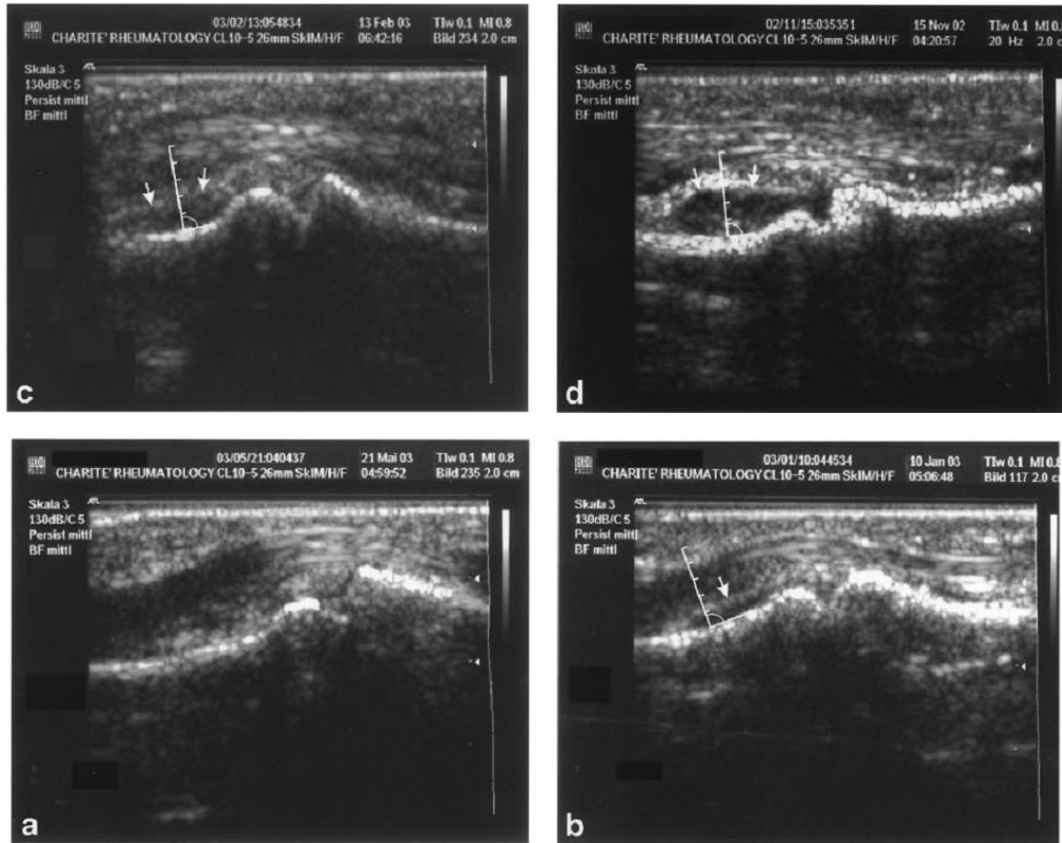
Độ 3: bề dày màng hoạt dịch $> 4\text{ mm}$

Khuyết xương: hình ảnh ổ khuyết xương làm mất tính liên tục của bờ xương xuất hiện trên cả hai lát cắt dọc và lát cắt ngang.



Hình 2.10. Hình ảnh khuyết xương trên siêu âm [64]

Dịch khớp: cấu trúc trông âm đo ở lát cắt qua khớp bàn ngón II, III và khớp ngón gần III ở mặt mu tay và gan tay. Kết quả thu được tính theo lát cắt có nhiều dịch khớp hơn



Hình 2.11. Phân độ tràn dịch khớp trên siêu âm [85]

Phân độ tràn dịch khớp trên siêu âm

- + Mức độ 0: không có dịch
- + Mức độ 1: dịch ít ≤ 1 mm
- + Mức độ 2: $1\text{mm} < \text{dịch trung bình} \leq 2$ mm
- + Mức độ 3: dịch nhiều > 2 mm

Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Tamotsu Kamishima (2010) [60]: Mức độ định tính này được tính trên lát cắt có mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch lớn nhất

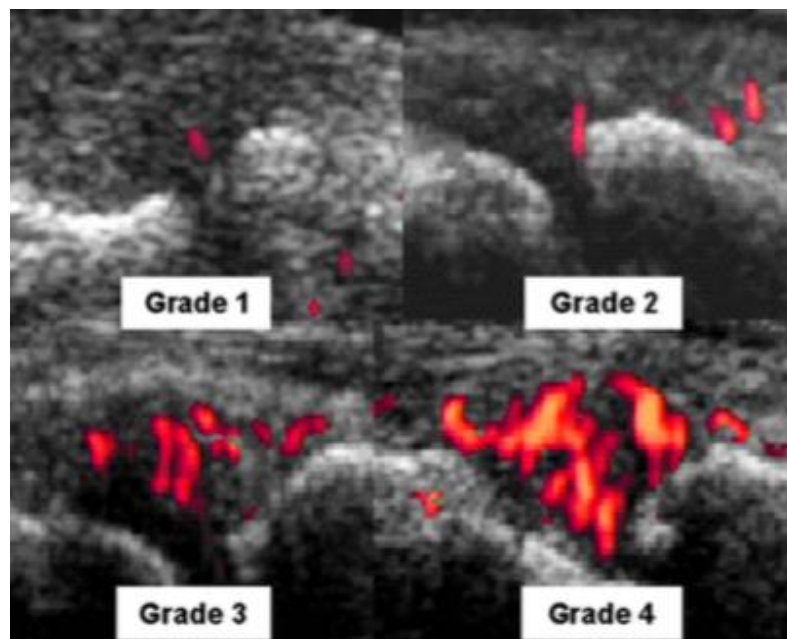
0 điểm: không có tín hiệu mạch

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



Hình 2.12. Phân độ mức độ xung huyết màng hoạt dịch theo Tamotsu Kamishima (2010) [60]

Định lượng mức độ xung huyết màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng theo phương pháp Klauser sửa đổi [62]. Mức độ định lượng này được tính trên lát cắt có mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch lớn nhất

Mức độ 0: không có tín hiệu

Mức độ 1: 1 - 4 tín hiệu

Mức độ 2: 5 - 8 tín hiệu

Mức độ 3: ≥ 9 tín hiệu

*** Tính các chỉ số [6]:**

- DAS28:

$$\text{DAS28CRP} = 0,56\sqrt{(\text{Số khớp đau})} + 0,28\sqrt{(\text{Số khớp sưng})} + 0,36\ln(\text{CRP}+1) + 0,014.\text{VAS} + 0,96 (\text{VAS: } 0 - 100)$$

Đánh giá: DAS28 < 2,6 : Bệnh không hoạt động

2,6 ≤ DAS28 < 3,2 : hoạt động bệnh mức độ nhẹ

3,2 ≤ DAS28 < 5,1 : hoạt động bệnh mức độ trung bình

5,1 ≤ DAS28 : hoạt động bệnh mức độ nặng

- SDAI (simplified disease activity index) [86]

SDAI = Số khớp đau + Số khớp sưng + VAS bệnh nhân + VAS bác sỹ + CRP

+ VAS bệnh nhân: đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân (căn cứ VAS 0 - 100 mm).

+ VAS bác sỹ: đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bác sỹ (căn cứ VAS 0 - 10 cm).

+ Nồng độ CRP (thường từ 0 -10 mg/dl)

Bảng 2.4: Các thông số và phạm vi điểm của chỉ số SDAI

Thông số	Phạm vi điểm
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:

SDAI ≤ 3,3 : Bệnh không hoạt động.

3,3 < SDAI ≤ 11,0 : Bệnh hoạt động bệnh mức độ nhẹ.

11,0 < SDAI ≤ 26,0 : Bệnh hoạt động bệnh mức độ trung bình.

26,0 < SDAI : Bệnh hoạt động bệnh mức độ nặng.

- CDAI (clinical disease activity index): tương tự như SDAI nhưng không tính CRP

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

Bảng 2.5: Các thông số và phạm vi điểm của chỉ số CDAI

Thông số	Phạm vi điểm
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

$2,8 < CDAI \leq 10,0$: Bệnh hoạt động bệnh mức độ nhẹ

$10,0 < CDAI \leq 22,0$: Bệnh hoạt động bệnh mức độ trung bình

$22,0 < CDAI$: Bệnh hoạt động bệnh mức độ nặng

* **Tiêu chuẩn đợt lui bệnh theo ACR/EULAR** cho các thử nghiệm lâm sàng điều trị viêm khớp dạng thấp

Các tiêu chuẩn lâm sàng: Tại bất kỳ thời điểm nào bệnh nhân phải có đầy đủ các tiêu chuẩn sau:

+ Số khớp đau ≤ 1 .

+ Số khớp sưng ≤ 1 .

+ CRP ≤ 1 mg/dL.

+ Đánh giá tổng thể của bệnh nhân ≤ 1 (dựa trên thang điểm 10 của VAS).

Tiêu chuẩn dựa vào chỉ số:

+ SDAI $\leq 3,3$ hoặc DAS-28 $\leq 2,6$.

* **Chỉ số US6 score bao gồm các chỉ số:**

- Chỉ số bề dày màng hoạt dịch cộng dồn (0 – 18) = tổng chỉ số bề dày màng hoạt dịch của sáu khớp theo phân độ 0 – 3 của McNally.

- Chỉ số mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính cộng dồn (0 – 24) = tổng định tính mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch sáu khớp theo phân độ 0 – 4 của Tamotsu Kamishima.

- Khuyết xương (0 – 6) = tổng định tính mức độ khuyết xương của sáu khớp với phân độ: 0 là không có khuyết xương và 1 là có khuyết xương.

*** Đối với nhóm bệnh nhân mức độ bệnh không hoạt động theo DAS28CRP**
Duy trì phác đồ điều trị hiện tại bệnh nhân (Thuốc chống viêm không steroid, DMARD) và đánh giá kết quả điều trị sau 6 tháng các chỉ số:

- Số khớp đau, số khớp sưng
- Thời gian cứng khớp buổi sáng
- Các chỉ số viêm: máu lắng giờ đầu, CRP
- Chức năng gan (GOT, GPT), chức năng thận creatinin)
- Chụp X-quang bàn tay hai bên thẳng đánh giá các chỉ số: độ rộng của khe khớp, có hẹp khe khớp không, loãng xương, số lượng khuyết xương
- Siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp đánh giá: bề dày màng hoạt dịch, dịch khớp, số lượng khuyết xương, mức độ tăng sinh màng hoạt dịch định tính và định lượng. Tính chỉ số US6score theo thang điểm Tamotsu Kamishima US6 score.

2.3. XỬ LÝ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê trên máy vi tính sử dụng phần mềm SPSS 16.0

Kiểm định mối tương quan dùng hệ số tương quan Spearman, trong đó 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, $IrI: 0,5 - 0,7$ tương quan chặt chẽ, $IrI > 0,7$ tương quan rất chặt chẽ.

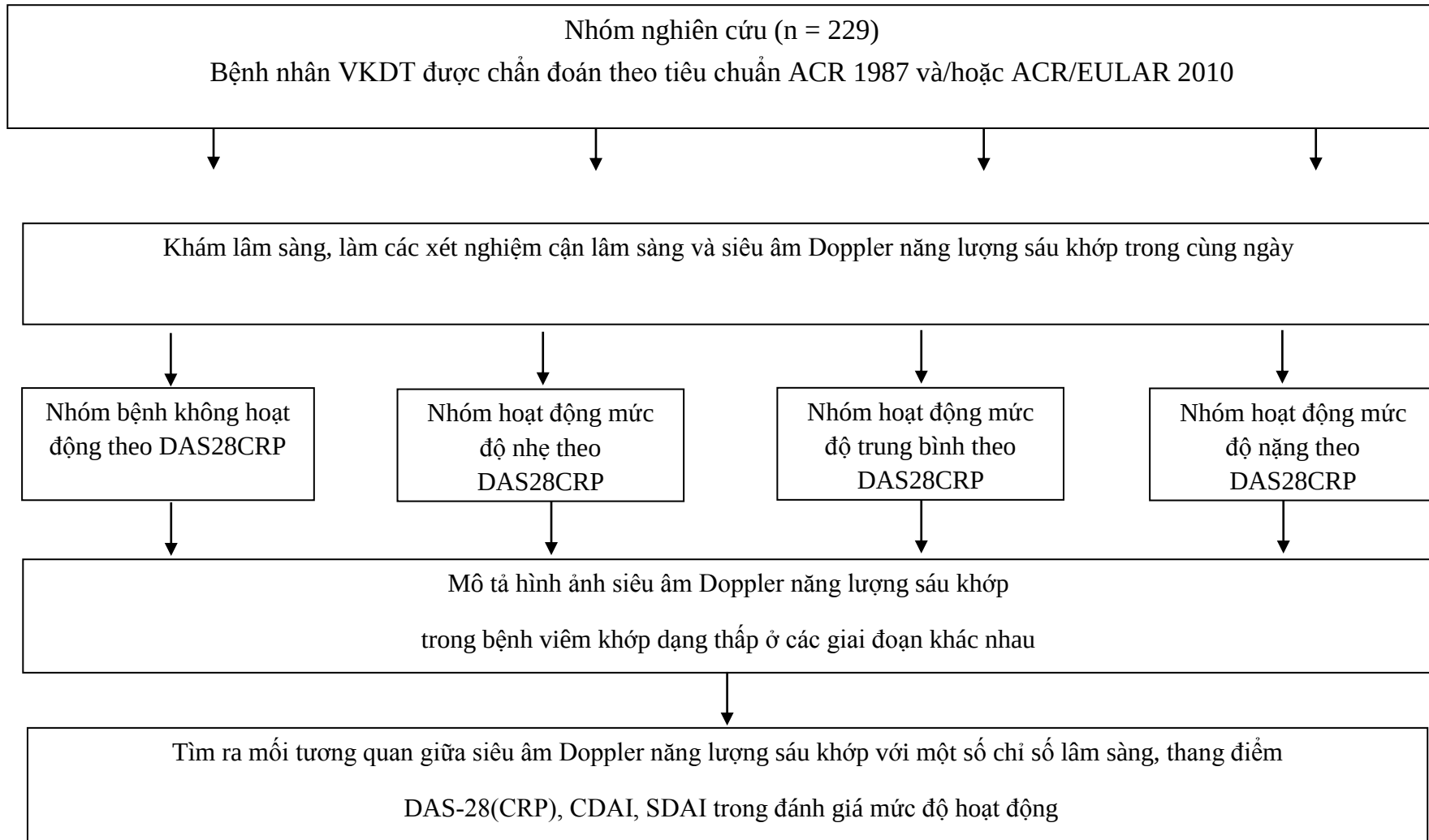
Khi kiểm định mối tương quan của các nhóm là biến liên tục nhưng không chuẩn thì dùng trung vị để so sánh và dùng kiểm định Kruskal-Wallis. F: kiểm định F (F test, tên nhà toán học Fisher), kiểm định tỷ số phương sai. F được tính bằng trung bình bình phương giữa các nhóm: trung bình bình phương trong các nhóm với bậc tự do giữa các nhóm, bậc tự do trong các nhóm ($k-1, N-k$)

Khi kiểm định mối tương quan của các nhóm là biến liên tục và chuẩn với biến phân loại test Anova 1 chiều.

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.
- Bệnh nhân được giải thích rõ mục đích, phương pháp, quyền lợi và tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Các thông tin của đối tượng nghiên cứu được bảo đảm bí mật.
- Nghiên cứu chỉ nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho cộng đồng, không nhằm một mục đích nào khác.
- Nếu trong quá trình nghiên cứu bệnh nhân không đỡ hoặc bệnh nặng hơn sẽ được ngừng nghiên cứu.

2.5. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm về chung về lâm sàng

Bảng 3.1: Đặc điểm chung về lâm sàng

Chỉ số		DAS28CRP				Tổng (n = 229)
		Không HB (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
Tuổi (năm)		55,19 ± 11,99	57,43 ± 8,95	54,43 ± 11,36	57,64 ± 8,86	55,93 ± 10,47
		p < 0,05				
Giới	Nam	4 (12,9%)	3 (8,6%)	6 (6,2%)	9 (13,4%)	22 (9,6%)
	Nữ	27 (87,1%)	32 (91,4%)	90 (93,8%)	58 (86,6%)	207 (90,4%)
Thời gian mắc bệnh (tháng)		90,06 ± 111,3	74,12 ± 74,61	65,96 ± 64,80	61,92 ± 86,53	69,27 ± 80,40
		p < 0,05				
Thời gian CKBS (phút)		15,65 ± 32,37	23,10 ± 18,86	87,80 ± 84,35	136,64 ± 87,6	82,45 ± 86,01
Số khớp đau		0,84 ± 1,26	3,17 ± 1,63	6,91 ± 4,76	22,12 ± 5,74	9,97 ± 9,23
Số khớp sưng		0	0,71 ± 1,01	3,31 ± 2,75	12,73 ± 5,24	5,22 ± 6,01
Điểm VAS		1,48 ± 2,06	2,69 ± 1,49	5,03 ± 1,89	6,37 ± 1,58	4,59 ± 2,45

Nhận xét:

- 58,5% bệnh nhân ở độ tuổi trung niên (40 – 60 tuổi)
- 90,4% bệnh nhân là nữ giới. Tỷ lệ nữ/nam là 9/1
- Thời gian mắc bệnh trung bình dài 69,27 tháng khoảng 5,5 năm
- Thời gian cứng khớp buổi sáng tăng khi mức độ hoạt động bệnh càng nặng, thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình là 82 phút

- Bệnh ở mức độ không hoạt động vẫn có thể có tình trạng đau khớp với số khớp đau trung bình là 0,84

- Điểm VAS tăng khi mức độ hoạt động bệnh càng nặng. Điểm VAS trung bình 4,59 điểm

3.1.2. Đặc điểm chung về cận lâm sàng

Bảng 3.2: Đặc điểm chung về cận lâm sàng

Chỉ số		DAS28CRP				Tổng (n = 229)
		Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
RF (IU/ ml)	Âm tính	12 (42,9%)	9 (25,7%)	22 (23,2%)	9 (13,6%)	52 (23,2%)
	Dương tính	16 (57,1%)	26 (74,3%)	73 (76,8%)	57 (86,4%)	172 (76,8%)
	Trung bình	70,40± 61,11	120,57±180,61	113,57±81,53	157,95± 74,79	122,34±102,98
Anti CCP (U/l)	Âm tính	4 (20%)	4 (12,1%)	14 (15,4%)	9 (14,5%)	33 (15,3%)
	Dương tính	24 (80%)	29 (87,9%)	77 (84,6%)	53 (85,5%)	183 (84,7%)
	Trung bình	63,97 ± 72,51	76,48 ± 76,35	103,33 ± 106,41	97,79 ± 85,42	92,17 ± 92,72
Máu lắng 1h (mm)		28,26 ± 18,56	45,53 ± 29,62	55,15 ± 25,58	61,79 ± 22,11	51,96 ± 26,56
		p < 0,05				
CRP (mg/dl)		1,31 ± 2,42	3,35 ± 4,11	6,01 ± 5,48	9,23 ± 9,99	5,91 ± 7,2
		p < 0,05				

Nhận xét:

76,8% bệnh nhân có xét nghiệm RF dương tính. 84,7% bệnh nhân có xét nghiệm anti CCP dương tính.

Bệnh nhân ở mức độ bệnh không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP vẫn có tốc độ máu lắng trung bình giờ đầu là 28,26 ± 18,56 mm và nồng độ CRP là 1,31 ± 2,42 mg/dl

Bảng 3.3: Tổn thương hẹp khe khớp trên X-quang của sáu khớp

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HĐ (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	15 (50%)	11 (31,4%)	22 (22,9%)	28 (41,8%)	76 (33,3%)
MCP II P	13 (43,3%)	13 (37,1%)	22 (22,9%)	25 (37,3%)	73 (32%)
MCP III P	14 (46,7%)	15 (42,9%)	40 (41,7%)	35 (52,2%)	104 (45,6%)
PIP II T	17 (56,7%)	16 (45,7%)	34 (35,4%)	32 (47,8%)	99 (43,4%)
MCP II T	15 (50%)	16 (45,7%)	37 (38,5%)	29 (43,3%)	97 (42,5%)
MCP III T	19 (63,3%)	18 (51,4%)	50 (52,1%)	39 (58,2%)	126 (55,3%)

(PIP: khớp ngón gần ngón tay; MCP: khớp bàn ngón tay)

Nhận xét:

Tỷ lệ hẹp khe khớp: 32% – 55,3%. Trong đó, nhóm bệnh nhân không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP tỷ lệ hẹp khe khớp trên X quang cao 46,7% - 63,3%.

Bảng 3.4: Tổn thương khuyết xương trên X-quang của sáu khớp

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HĐ (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	7 (23,3%)	9 (25,7%)	30 (28,1%)	25 (37,3%)	69 (29,8%)
MCP II P	6 (20,0%)	6 (17,1%)	22 (22,9%)	18 (26,9%)	53 (22,8%)
MCP III P	5 (16,7%)	7 (20%)	12 (12,5%)	14 (20,9%)	39 (16,7%)
PIP II T	10 (33,3%)	9 (25,7%)	30 (28,1%)	22 (32,8%)	69 (29,8%)
MCP II T	8 (26,7%)	4 (14,3%)	14 (14,6%)	14 (20,9%)	42 (18%)
MCP III T	9 (30%)	3 (8,6%)	18 (18,8%)	11 (16,4%)	42 (18%)

(PIP: khớp ngón gần ngón tay; MCP: khớp bàn ngón tay)

Nhận xét:

Tỷ lệ khuyết xương trên Xquang: 16,7% – 29,8%. Trong đó, ngón gần ngón II tay trái có tỷ lệ khuyết xương cao nhất ở tất cả các mức độ hoạt động bệnh theo DAS28CRP: 25,7% - 33,3%.

Bảng 3.5: Hẹp khe khớp trên X-quang ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp nghiên cứu

Vị trí khớp	DAS28CRP			
	Không HD (n = 28)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)
PIP II P	14 (50%)	9 (33,3%)	10 (19,6%)	0 (0%)
MCP II P	13 (46,4%)	10 (37,3%)	6 (11,8%)	0
MCP III P	13 (46,4%)	12 (44,4%)	18 (35,3%)	2 (100%)
PIP II T	16 (57,1%)	13 (48,1%)	12 (23,5%)	0
MCP II T	14 (50%)	12 (44,4%)	18 (35,3%)	0
MCP III T	17 (60,7%)	15 (55,6%)	22 (42,1%)	0

Nhận xét: Tỷ lệ hẹp khe khớp ở nhóm bệnh nhân mức độ bệnh không hoạt động và không có triệu chứng lâm sàng tại sáu khớp cao hơn các bệnh nhân ở mức độ hoạt động bệnh nhẹ, trung bình và nặng theo thang điểm DAS28CRP.

Bảng 3.6: Khuyết xương trên X-quang ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp nghiên cứu

Vị trí khớp	DAS28CRP			
	Không HD (n = 28)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)
PIP II P	7 (25%)	7 (25,9%)	16 (31,4%)	0
MCP II P	6 (21,4%)	5 (18,5%)	9 (17,6%)	0
MCP III P	5 (17,9%)	7 (25,9%)	4 (7,8%)	0
PIP II T	8 (28,6%)	7 (25,9%)	16 (31,4%)	0
MCP II T	7 (25%)	5 (18,5%)	9 (17,6%)	0
MCP III T	8 (28,6%)	3 (11,1%)	5 (9,8%)	0

Nhận xét: Tỷ lệ khuyết xương ở nhóm bệnh nhân mức độ bệnh không hoạt động và không có triệu chứng lâm sàng tại sáu khớp cao hơn các bệnh nhân ở mức độ bệnh hoạt động nhẹ, trung bình và nặng theo thang điểm DAS28CRP.

Bảng 3.7: Phân loại giai đoạn bệnh theo Steinbroker

Chỉ số	Giai đoạn			
	I	II	III	IV
Số bệnh nhân	77	93	13	45
Tỷ lệ %	33,8	40,8	5,7	19,7

Nhận xét: 40,8% bệnh nhân ở giai đoạn II theo phân loại của Steinbroker.

3.1.3. Phân loại bệnh nhân theo thang điểm DAS28CRP, SDAI, CDAI

**Bảng 3.8: Phân loại bệnh nhân theo thang điểm
DAS28CRP, SDAI, CDAI**

Thang điểm	DAS28CRP		SDAI		CDAI	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Không HĐ	31	13,5	13	5,7	16	7,0
HĐ nhẹ	35	15,3	33	14,4	51	22,3
HĐ trung bình	96	41,9	72	31,4	62	27,1
HĐ nặng	67	29,3	111	48,5	100	43,7

Nhận xét: 13,5% bệnh nhân có mức độ bệnh không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP. Tỷ lệ này theo thang điểm SDAI và CDAI lần lượt là 5,7% và 7,0%.

3.2. HÌNH ẢNH SIÊU ÂM VÀ SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG SÁU KHỚP

3.2.1. Hình ảnh siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp ở các mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28CRP

Bảng 3.9: Hình ảnh dịch khớp trên siêu âm

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HĐ (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	1 (3,2%)	0	3 (3,1%)	2 (3,0%)	6 (2,5%)
MCP II P	1 (3,2%)	1 (2,9%)	1 (1,0%)	0	3 (1,3%)
MCP III P	0	0	0	0	0
PIP II T	1 (3,2%)	0	4 (4,1%)	2 (3,0%)	7 (3,0%)
MCP II T	0	2 (5,8%)	2 (2,0%)	0	4 (1,7%)
MCP III T	2 (6,5%)	0	3 (3,1%)	0	5 (2,2%)

Nhận xét:

Tỷ lệ phát hiện được dịch khớp trên siêu âm thấp tối đa 3% (7/229 bệnh nhân).

Nhóm không hoạt động theo DAS28CRP vẫn có tỷ lệ bệnh nhân có dịch khớp trên siêu âm và cao nhất là khớp bàn ngón III tay trái

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

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

Nhận xét:

Tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch trên siêu âm cao > 60%. Trong đó, khớp ngón gần ngón II tay phải có tỷ lệ viêm màng hoạt dịch cao nhất tới 83,8%.

Nhóm không hoạt động theo DAS28CRP tỷ lệ viêm màng hoạt dịch cao từ 58,1% - 80,6%.

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

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HĐ (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	14 (45,2%)	12 (34,3%)	51 (53,1%)	37 (55,2%)	114 (49,7%)
MCP II P	16 (51,7%)	20 (57,2%)	54 (56,2%)	44 (65,7%)	134 (58,5%)
MCP III P	14 (45,2%)	15 (42,9%)	42 (43,7%)	35 (52,2%)	106 (46,4%)
PIP II T	14 (45,2%)	12 (34,3%)	44 (45,9%)	34 (50,7%)	104 (45,4%)
MCP II T	13 (41,9%)	19 (54,3%)	58 (60,3%)	38 (56,7%)	128 (55,8%)
MCP III T	13 (41,9%)	14 (40%)	55 (57,3%)	37 (55,3%)	119 (51,9%)
p	> 0,05				

Nhận xét:

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

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

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 229)
	Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	5 (16,1%)	0	14 (14,6%)	26 (38,8%)	45 (19,7%)
MCP II P	3 (9,7%)	3 (8,6%)	19 (19,8%)	23 (34,3%)	48 (21%)
MCP III P	2 (6,5%)	2 (5,7%)	18 (18,8%)	27 (40,3%)	49 (21,4%)
PIP II T	2 (6,5%)	1 (2,9%)	17 (17,7%)	13 (32,8%)	42 (18,3%)
MCP II T	2 (6,5%)	8 (22,9%)	21 (19,9%)	24 (35,8%)	55 (24%)
MCP III T	3 (9,7%)	4 (11,4%)	8 (8,3%)	22 (32,8%)	37 (16,2%)
p	< 0,05				

Nhận xét:

Mức độ hoạt động bệnh càng nặng thì tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch càng cao ($p < 0,05$).

Mức độ bệnh không hoạt động vẫn có tỷ lệ 6,5% - 16,1% bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch tùy vị trí khớp. Trong đó, khớp ngón gần ngón II tay phải có tỷ lệ cao nhất là 16,1%.

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

Vị trí khớp		DAS28CRP				Tổng (n = 229)
		Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	0	26 (83,9%)	35 (100%)	82 (85,4%)	41 (61,2%)	184 (80,3%)
	1	3 (9,7%)	0	4 (4,2%)	6 (9,0%)	13 (5,7%)
	2	1 (3,2%)	0	7 (7,3%)	8 (11,9 %)	16 (7,0%)
	3	0	0	0	3 (4,5%)	3 (1,3%)
	4	1 (3,2%)	0	3 (3,1%)	9 (13,4%)	13 (5,7%)
MCP II P	0	28 (90,3%)	32 (91,4%)	77 (80,2%)	44 (65,7%)	181 (79,0%)
	1	2 (6,5%)	0	4 (4,2%)	8 (11,9%)	14 (6,1%)
	2	1 (3,2%)	2 (5,7%)	5 (5,2%)	2 (3,0%)	10 (4,4%)
	3	0	0	5 (5,2%)	6 (9,0%)	11 (4,8%)
	4	0	1 (2,9%)	5 (5,2%)	7 (10,4%)	13 (5,7%)
MCP III P	0	29 (93,5%)	33 (94,3%)	78 (81,2%)	40 (59,7%)	180 (78,6%)
	1	0	0	3 (3,1%)	4 (6,0%)	7 (3,1%)
	2	1 (3,2%)	1 (2,9%)	8 (8,3%)	11 (16,4%)	21 (9,2%)
	3	1 (3,2%)	0	3 (3,1%)	7 (10,4%)	11 (4,8%)
	4	0	1 (2,9%)	4 (4,2%)	5 (7,5%)	10 (4,4%)
PIP II T	0	29 (93,5%)	34 (97,1%)	79 (82,3%)	45 (67,2%)	187 (81,7%)
	1	0	0	4 (4,2%)	4 (6,0%)	8 (3,5%)
	2	0	0	6 (6,2%)	8 (11,9%)	14 (6,1%)
	3	0	1 (2,9%)	2 (2,1%)	1 (1,5%)	4 (1,7%)
	4	2 (6,5%)	0	5 (5,2%)	9 (13,4%)	16 (7,0%)
MCP II T	0	29 (93,5%)	27 (77,1%)	75 (78,1%)	43 (64,2%)	174 (76,0%)
	1	0	4 (11,4%)	2 (2,1%)	7 (10,4%)	13 (5,7%)
	2	1 (3,2%)	0	5 (5,2%)	5 (7,5%)	11 (4,8%)
	3	0	0	4(4,2%)	4(6,0%)	8(3,5%)
	4	1 (3,2%)	4 (11,4%)	10 (10,4%)	8 (11,9%)	23 (10,0%)
MCP III T	0	28 (90,3%)	31 (88,6%)	88 (91,7%)	45 (67,2%)	192 (83,8%)
	1	1 (3,2%)	0	2 (2,1%)	0	3 (1,3%)
	2	1 (3,2%)	1 (2,9%)	2 (2,1%)	3 (4,5%)	7 (3,1%)
	3	0	1 (2,9%)	3 (3,1%)	9 (13,4%)	13 (5,7%)
	4	1 (3,2%)	2 (5,7%)	1 (1,0%)	10 (14,9%)	14 (6,1%)
p		< 0,05				

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

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

Vị trí khớp		DAS28CRP				Tổng (n = 229)
		Không HD (n = 31)	Nhẹ (n = 35)	Trung bình (n = 96)	Nặng (n = 67)	
PIP II P	0	26 (83,9%)	35 (100%)	82 (85,4%)	41 (61,2%)	184 (80,3%)
	1	5 (16,1%)	0	13 (13,5%)	20 (30,3%)	38 (16,7%)
	2	0	0	1 (1,0%)	4 (6,1%)	5 (2,2%)
	3	0	0	0	1 (1,5%)	1 (0,4%)
MCP II P	0	28 (90,3%)	32 (91,4%)	77 (80,2%)	44 (65,7%)	181 (79,0%)
	1	3 (9,7%)	2 (5,7%)	19 (19,8%)	17 (25,4%)	41 (17,9%)
	2	0	1 (2,9%)	0	4 (6,0%)	5 (2,2%)
	3	0	0	0	2 (3,0%)	2 (0,9%)
MCP III P	0	29 (93,5%)	33 (94,3%)	78 (81,2%)	40 (59,7%)	180 (78,6%)
	1	2 (6,5%)	1 (2,9%)	18 (18,8%)	21 (31,3%)	42 (18,3%)
	2	0	1 (2,9%)	0	5 (7,5%)	6 (2,6%)
	3	0	0	0	1 (1,5%)	1 (0,4%)
PIP II T	0	29 (93,5%)	34 (97,1%)	79 (82,3%)	45 (67,2%)	187 (81,7%)
	1	2 (6,5%)	1 (2,9%)	16 (16,7%)	17 (25,4%)	36 (15,7%)
	2	0	0	1 (1,0%)	5 (7,5%)	6 (2,6%)
MCP II T	0	29 (93,5%)	27 (77,1%)	75 (78,1%)	43 (64,2%)	174 (76,0%)
	1	1 (3,2%)	6 (17,1%)	16 (16,7%)	18 (26,9%)	42 (18,3%)
	2	1 (3,2%)	2 (5,7%)	1 (1,0%)	6 (9,0%)	13 (5,7%)
MCP III T	0	28 (90,3%)	31 (88,6%)	88 (91,7%)	45 (67,2%)	192 (83,8%)
	1	3 (9,7%)	4 (11,4%)	6 (6,2%)	17 (25,4%)	30 (13,1%)
	2	0	0	2 (2,1%)	5 (7,5%)	7 (3,1%)
p		< 0,05				

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

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

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

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

3.2.2. Hình ảnh siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp nghiên cứu

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

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

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

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

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

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

Bảng 3.18: Tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp

Vị trí khớp	DAS28CRP				Tổng (n = 109)
	Không HD (n = 29)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)	
Khớp ngón gần ngón II tay phải	5 (17,2%)	0	5 (9,8%)	1 (50%)	11 (10,09%)
Khớp bàn ngón II tay phải	2 (6,9%)	2 (7,4%)	10 (19,6%)	0	14 (12,84%)
Khớp bàn ngón III tay phải	2 (6,9%)	1 (3,7%)	10 (19,6%)	1 (50%)	14 (12,84%)
Khớp ngón gần ngón II tay trái	2 (6,9%)	1 (3,7%)	8 (15,7%)	1 (50%)	12 (11,01%)
Khớp bàn ngón II tay trái	2 (6,9%)	4 (14,8%)	13 (25,5%)	0	19 (17,43%)
Khớp bàn ngón III tay trái	2 (6,9%)	4 (14,8%)	5 (9,8%)	0	11 (10,09%)

Nhận xét: Tỷ lệ có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính khi bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại khớp và ở mức độ bệnh không hoạt động từ 6,9% - 17,2%

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

Vị trí khớp	DAS28CRP			
	Không HD (n = 29)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)
PIP II P	14 (48,3%)	10 (37%)	29 (56,9%)	1 (50%)
MCP II P	16 (55,2%)	17 (63%)	28 (54,9%)	1 (50%)
MCP III P	13 (44,8%)	13 (48,1%)	23 (45,1%)	1 (50%)
PIP II T	12 (41,4%)	10 (37%)	20 (39,2%)	0
MCP II T	11 (37,9%)	17 (63%)	31 (60,8%)	0
MCP III T	11 (37,9%)	12 (44,4%)	27 (52,9%)	0
p	> 0,05			

Nhận xét:

Tỷ lệ khuyết xương trên siêu âm tại mỗi vị trí khớp 37% - 63% tùy vào vị trí khớp.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ khuyết xương phát hiện trên siêu âm giữa các mức độ hoạt động bệnh khác nhau.

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

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

Nhận xét: Bệnh nhân ở nhóm không hoạt động và tại vị trí khớp siêu âm không sưng và đau khớp nhưng vẫn có tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm từ 3,2 – 16,1%.

3.2.3. Đối chiếu các tổn thương phát hiện được trên siêu âm với lâm sàng, X-quang và siêu âm

Bảng 3.21: Khả năng phát hiện dịch khớp trên lâm sàng và siêu âm

Mức độ HD bệnh theo DAS28CRP		PIP II P	MCP II P	MCPIII P	PIP II T	MCP II T	MCPIII T
Không hoạt động	Lâm sàng	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	Xquang	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Siêu âm	1 (3,2%)	1 (3,2%)	0	1 (3,2%)	0	2 (6,5%)
Nhẹ	Lâm sàng	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	Xquang	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Siêu âm	0	1 (2,9%)	0	0	2 (5,8%)	0
Trung bình	Lâm sàng	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	Xquang	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Siêu âm	3 (3,1%)	1 (1,0%)	0	4 (4,1%)	2 (2,0%)	3 (3,1%)
Nặng	Lâm sàng	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	Xquang	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Siêu âm	2 (3,0%)	0	0	2 (3,0%)	0	0
Chung	Lâm sàng	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	Xquang	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Siêu âm	6 (2,5%)	3 (1,3%)	0	7 (3,0%)	4 (1,7%)	5 (2,2%)

Nhận xét: Lâm sàng nghi ngờ bệnh nhân có tràn dịch khớp khi bệnh nhân có tình trạng sưng khớp. Xquang không phát hiện được dịch khớp. Siêu âm phát hiện chắc chắn có tình trạng tràn dịch khớp với tỷ lệ cao nhất ở ngón gần ngón II tay trái 3% (7/229 bệnh nhân).

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

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

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

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

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

Nhận xét:

Nếu coi bệnh nhân có tình trạng đau khớp hoặc sưng khớp trên lâm sàng đều có thể có tình trạng viêm màng hoạt dịch. Tỷ lệ phát hiện viêm màng hoạt dịch trên siêu âm (64,2% - 83,8%) cao hơn hẳn so với lâm sàng (27,9% - 37,1%) với $p < 0,05$.

Lâm sàng và X-quang không thể phát hiện được có tình trạng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch. Siêu âm doppler năng lượng phát hiện tình trạng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch.

3.2.4. Chỉ số siêu âm Doppler sáu khớp

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

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

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

Bảng 3.25: Chỉ số siêu âm Doppler sáu khớp theo Tamotsu Kamishima ở nhóm bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng tại sáu khớp

Chỉ số SÂ sáu khớp (US6)	DAS28CRP				p
	Không HD (n = 29)	Nhẹ (n = 27)	Trung bình (n = 51)	Nặng (n = 2)	
Bề dày màng hoạt dịch (SH6: 0 – 18)	6,14 ± 1,33	5,3 ± 0,99	6,06 ± 1,38	6,5 ± 0,71	> 0,05
Khuyết xương (SF6: 0 – 6)	2,66 ± 1,88	2,93 ± 2,09	3,09 ± 1,78	1,5 ± 0,71	> 0,05
TSMHD định tính (PDUS6: 0 - 24)	1,17 ± 2,84	1,26 ± 2,38	2,59 ± 3,88	3,0 ± 1,41	> 0,05

Nhận xét: Mức độ hoạt động bệnh càng nặng thì mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch càng cao, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CHỈ SỐ US6 VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, XQUANG VÀ CÁC THANG ĐIỂM

3.3.1. Mối liên quan giữa bề dày màng hoạt dịch sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng và thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Bảng 3.26: Mối tương quan chỉ số bề dày màng hoạt dịch sáu khớp cộng dồn SH6 với một số yếu tố lâm sàng

Chỉ số	n	r	p
Số khớp đau	229	0,326	< 0,001
Số khớp sưng	229	0,309	< 0,001
Điểm đau VAS	229	0,151	0,022
Thời gian bị bệnh	228	0,165	0,013
Thời gian cứng khớp buổi sáng	229	0,184	0,005
Thang điểm HAQ	229	0,165	0,012

(*Bề dày màng hoạt dịch sáu khớp bằng tổng bề dày màng hoạt dịch sáu khớp theo phân độ của McNally từ 0-3)

Nhận xét: Chỉ số bề dày màng hoạt dịch sáu khớp cộng dồn có mối tương quan tuyến tính thuận mức độ trung bình với số khớp sưng, số khớp đau, có mối tương quan tuyến tính thuận mức độ yếu với điểm đau VAS, thời gian bị bệnh, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,05$.

Bảng 3.27: Liên quan giữa chỉ số bề dày màng hoạt dịch sáu khớp cộng dồn SH6 với một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Thang điểm	n	F	p
DAS28CRP	229	12,09	< 0,001
SDAI	229	5,83	< 0,001
CDAI	229	9,13	< 0,001

Nhận xét: Bề dày màng hoạt dịch trung bình sáu khớp cộng dồn có mối tương quan tuyến tính với mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28CRP, SDAI, CDAI với $p < 0,001$.

3.3.2. Mối liên quan giữa tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính sáu khớp PDUS6 với một số yếu tố lâm sàng và thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

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

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

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

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

Nhận xét: Chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính cộng dồn có mối tương quan tuyến tính thuận mức độ yếu với số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,001$.

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

độ hoạt động bệnh

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

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

3.3.3. Mối liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng và thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Bảng 3.30: Liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng

Chỉ số	n	r	p
Số khớp đau	229	0,402	< 0,0001
Số khớp sưng	229	0,395	< 0,0001
Điểm đau VAS	229	0,291	< 0,0001
Thời gian bị bệnh	228	-0,081	0,223
Thời gian cứng khớp buổi sáng	229	0,399	< 0,0001
Thang điểm HAQ	229	0,3	< 0,0001

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

Nhận xét: Chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng cộng dồn có mối tương quan tuyến tính thuận mức độ yếu với số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,001$.

Bảng 3.31: Liên quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định lượng sáu khớp cộng dồn với một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

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

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

3.3.4. Mối liên quan giữa chỉ số khuyết xương trên siêu âm sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng và thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Bảng 3.32: Liên quan giữa chỉ số khuyết xương trên siêu âm sáu khớp cộng dồn với một số yếu tố lâm sàng

Chỉ số	n	r	p
Số khớp đau	229	0,11	0,09
Số khớp sưng	229	0,18	0,007
Điểm đau VAS	229	0,08	0,22
Thời gian bị bệnh	228	0,29	< 0,001
Thời gian cứng khớp buổi sáng	229	0,07	0,33
Thang điểm HAQ	229	0,14	0,03

(*Chỉ số khuyết xương trên siêu âm sáu khớp bằng tổng số khuyết xương sáu khớp theo phân độ: 0: không có khuyết xương; 1: có khuyết xương)

Nhận xét: Chỉ số khuyết xương phát hiện được trên siêu âm sáu khớp cộng dồn có mối tương quan tuyến tính thuận mức độ yếu với số khớp sưng và thời gian bị bệnh với $p < 0,01$.

Bảng 3.33: Liên quan giữa chỉ số cộng dồn khuyết xương trên siêu âm sáu khớp US6 với một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Chỉ số	n	F	p
DAS28CRP	229	1,78	0,15
SDAI	229	1,59	0,19
CDAI	229	2,56	0,06

Nhận xét: Chỉ số khuyết xương phát hiện được trên siêu âm sáu khớp cộng dồn không có mối tương quan tuyến tính với các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh: DAS28CRP, SDAI và CDAI.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG SÁU KHỚP TRONG BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP Ở CÁC GIAI ĐOẠN KHÁC NHAU

4.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

4.1.1.1. Đặc điểm chung về lâm sàng

Đặc điểm về tuổi và giới

Bệnh viêm khớp dạng thấp thường gặp trên đối tượng là nữ giới tuổi trung niên. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 229 bệnh nhân, tuổi dao động từ 16 đến 78, trung bình là $55,93 \pm 10,47$ tuổi, nhóm tuổi thường gặp là lứa tuổi trung niên (40 – 60 tuổi) chiếm 58,5% (bảng 3.1). Ở các giai đoạn hoạt động bệnh khác nhau nhóm tuổi thường gặp cũng đều là lứa tuổi trung niên (40 -60 tuổi) chiếm trên 50% và tuổi trung bình đều dao động từ 54 đến 57 tuổi. Không có sự khác biệt về tuổi trung bình và độ tuổi hay gặp bệnh viêm khớp dạng thấp giữa các giai đoạn bệnh khác nhau với $p < 0,05$. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thu Hiền về tình hình bệnh tật tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ 1991 – 2000, bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có tuổi trung bình là 49,2 tuổi, nhóm tuổi có tỷ lệ cao nhất là 36 – 65 tuổi chiếm 72,6% [87]. Nghiên cứu của Hoàng Trung Dũng (2011, $n = 106$) cũng cho thấy tuổi trung bình là $55,30 \pm 11,87$ tuổi, tuổi dao động từ 21 – 75 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp là lứa tuổi trung niên (36 – 65 tuổi) chiếm tỷ lệ 67,9% [88]. Nghiên cứu của Backhaus (2009, $n = 120$) tại Đức với viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng thuốc DMARDs và/hoặc kháng TNF α tại các thời điểm bắt đầu điều trị, sau 3 tháng và sau 6 tháng; tác giả cũng nhận thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân là 55 ± 14 tuổi (từ 21 đến 80 tuổi) [89]. Nghiên cứu của Arnoldas Ceponis và cộng sự năm 2014 tại đại học California và trung tâm

nghiên cứu San Diego Mỹ [72] trên 51 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ACR 1987 cho kết quả tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 61,8 tuổi (từ 28 đến 82 tuổi) [90]. Như vậy nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình và tỷ lệ nhóm tuổi hay gặp trung niên tương tự nhưng nghiên cứu trên với $p < 0,05$.

Tỷ lệ bệnh nhân nữ giới trong nghiên cứu chúng tôi chiếm 90,4% (nam/nữ xấp xỉ 1/9). Trong nghiên cứu của khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai (1991 – 2000) nữ giới chiếm 92,3% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [87]. Theo nghiên cứu của Hoàng Trung Dũng (2011, $n = 106$) [88], tỷ lệ nữ giới là 79,25%; theo Lại Thuỳ Dương (2012, $n = 68$) là 86,8% [80]; theo Lê Ngọc Quý (2013, $n = 83$) là 84,8% [81]. Tỷ lệ này có thể dao động tùy theo nghiên cứu, tuy nhiên đa số các tác giả đều cho thấy bệnh nhân nữ giới thường có tỷ lệ cao trong bệnh viêm khớp dạng thấp.

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm tuổi và giới tính cũng tương tự với một số tác giả trong nước và quốc tế (với $p > 0,05$).

Thời gian mắc bệnh

Viêm khớp dạng thấp là bệnh mạn tính, biểu hiện từng đợt cấp tính và nặng dần theo thời gian. Thời gian mắc bệnh được tính từ khi khởi phát các triệu chứng cho tới thời điểm nghiên cứu. Hơn 90% bệnh nhân biến dạng khớp trong vòng 2 thập niên đầu của bệnh. Có đến 75% bệnh nhân có dấu hiệu phá huỷ khớp trên Xquang trong 2 năm đầu của bệnh [91]. Do đó việc chẩn đoán sớm để điều trị kịp thời trước khi khớp bị phá huỷ là rất quan trọng. Trong nghiên cứu chúng tôi thời gian mắc bệnh của bệnh nhân có giá trị trung bình là $69,92 \pm 86,53$ tháng (từ 1 – 504 tháng), 16,67% bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên một năm, 57,89% bệnh nhân trên hai năm (bảng 3.1). Thời gian mắc bệnh nhỏ nhất là 1 tháng và nhiều nhất là 504 tháng. Thời gian mắc bệnh có sự biến thiên lớn do có những bệnh nhân ở giai đoạn sớm của

bệnh, có những bệnh nhân ở giai đoạn muộn. Đồng thời, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân điều trị nội trú, bệnh nhân thường đến bệnh viện ở giai đoạn muộn nên bệnh thường nặng và có thời gian bị bệnh kéo dài. Nghiên cứu của Lê Ngọc Quý (2013, n = 83) về đặc điểm siêu âm doppler năng lượng khớp cổ tay bệnh nhân VKDT thấy thời gian mắc bệnh trung bình là $55,7 \pm 61,1$ tháng (2 – 280 tháng). Backhaus (2009) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng thuốc DMARDs và/hoặc kháng TNF α tại các thời điểm bắt đầu điều trị, sau 3 tháng và sau 6 tháng. Chỉ số siêu âm theo dõi tại bảy vị trí khớp ở bàn tay hoặc bàn chân (gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón II, III, khớp ngón gần ngón II, III của tay và khớp bàn ngón II và V bàn chân) có biểu hiện sưng hoặc đau cũng có thời gian bị bệnh là $8,3 \pm 9,3$ năm [92].

Trong nghiên cứu của mình chúng tôi nhận thấy thời gian mắc bệnh trung bình cao hơn ở nhóm bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nhẹ hơn với $p < 0,05$. Trong đó, nhóm không hoạt động có tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh > 24 tháng nhiều nhất (67,74%) và nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh hoạt động nặng có tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh > 24 tháng ít nhất (57,89%). Nguyên nhân này có thể do nhóm bệnh nhân ở mức độ bệnh nhẹ hơn do sau một thời gian dài mắc bệnh và được điều trị mới chuyển sang được giai đoạn bệnh hoạt động nhẹ hơn và đa số các bệnh nhân này khám ngoại trú. Các bệnh nhân có mức độ bệnh hoạt động nặng thường vào viện ở thời điểm bệnh mới phát hiện và chưa được điều trị và theo dõi bởi các bác sỹ chuyên khoa Cơ Xương Khớp.

Thời gian cứng khớp buổi sáng

Viêm khớp trong viêm khớp dạng thấp có đặc điểm sưng đau khớp kéo dài cả ngày, tăng nhiều về đêm gần sáng, sáng ngủ dậy có cảm giác cứng, bó chặt khớp, khó vận động. Thời gian cứng khớp buổi sáng càng kéo dài thì

mức độ viêm khớp càng mạnh. Một trong các yếu tố của tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo ACR 1987 là thời gian cứng khớp buổi sáng trên một giờ. Theo đánh giá của hội thấp khớp học châu Âu (EULAR) thời gian cứng khớp buổi sáng trên 45 phút là một trong số các chỉ tiêu đánh giá bệnh hoạt động. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình là $82,45 \pm 86,01$ phút (từ 0 – 540 phút), phần lớn bệnh nhân (53,2%) có thời gian cứng khớp buổi sáng trên 45 phút, 45,4% có thời gian cứng khớp buổi sáng trên một giờ (bảng 3.1). Đỗ Thị Su nghiên cứu hình ảnh Xquang bàn tay trên 35 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị nội trú tại bệnh viện Bạch Mai cho thấy 94,3% các bệnh nhân có thời gian cứng khớp buổi sáng trên một giờ [83]. Nghiên cứu của Lê Ngọc Quý (2013, n = 83) về đặc điểm siêu âm doppler năng lượng khớp cổ tay bệnh nhân VKDT thấy thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình là $127,9 \pm 124,6$ phút (0 – 600 phút), đa số bệnh nhân (63%) có thời gian cứng khớp buổi sáng > 45 phút. Thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của tác giả Đỗ thị Su và Lê Ngọc Quý do nhóm bệnh nhân ở mức độ bệnh không hoạt động và hoạt động nhẹ theo DAS28CRP nhiều hơn. Đa số các tác giả đều nghiên cứu bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở giai đoạn hoạt động bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian cứng khớp buổi sáng tăng dần khi mức độ hoạt động bệnh càng nặng. Có một bệnh nhân (3,2%) tuy ở mức độ bệnh không hoạt động nhưng lại có thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài hơn 60 phút. Do bệnh nhân này đã bị biến dạng bàn tay và khi siêu âm vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch mặc dù bệnh nhân không đau khớp.

Đặc điểm viêm khớp

Tổn thương cơ bản trong viêm khớp dạng thấp là viêm màng hoạt dịch, biểu hiện trên lâm sàng là triệu chứng sưng đau khớp, thường kéo dài và diễn

biến thành từng đợt. Giai đoạn đầu của bệnh tổn thương tại màng hoạt dịch, do đó trên lâm sàng chỉ có dấu hiệu sưng đau các khớp. Giai đoạn muộn hơn các khớp bị biến dạng do màng hoạt dịch xâm lấn gây phá huỷ đầu xương, sụn khớp và trên lâm sàng sẽ biểu hiện dính khớp, biến dạng khớp. Viêm khớp dạng thấp thường khởi đầu ở một hoặc vài khớp sau đó biểu hiện ra nhiều khớp khác. Số lượng khớp sưng đau là một chỉ tiêu đánh giá mức độ viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng tức là đánh giá mức độ hoạt động của bệnh. Các thử nghiệm lâm sàng về thuốc điều trị cũng dùng số lượng khớp sưng đau là một tiêu chí đánh giá hiệu quả điều trị. Theo EULAR khi có trên 3 khớp sưng đau là dấu hiệu của đợt tiến triển của bệnh. Tuy nhiên, ở các thời điểm khác nhau thì số lượng khớp sưng và số lượng khớp đau cũng khác nhau, thường số khớp đau nhiều hơn số khớp sưng ngay cả trên cùng một bệnh nhân ở thời điểm nghiên cứu. Thời gian mắc bệnh càng dài thì số lượng khớp sưng đau càng nhiều. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được lựa chọn mà không cần có biểu hiện sưng đau tại các khớp bàn ngón II, III và ngón gần ngón II hai tay. số khớp đau trung bình là $9,97 \pm 9,23$ khớp. Số khớp đau bé nhất là 0 khớp và số khớp đau lớn nhất là 24 khớp theo số lượng khớp của thang điểm DAS28. Số khớp sưng trung bình là $5,22 \pm 6,01$ (bảng 3.1). Theo nghiên cứu của Hoàng Trung Dũng (2011, n = 106) số khớp sưng trung bình là $11,98 \pm 3,62$ khớp, số khớp đau trung bình là $15,34 \pm 3,33$ khớp [88]. Theo nghiên cứu của Lê Ngọc Quý (2013, n = 83) số khớp sưng trung bình là $8,4 \pm 5,9$ khớp (0 – 26), số khớp đau trung bình là $12,5 \pm 8,3$ khớp [81]. Số lượng khớp sưng và khớp đau trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Hoàng Trung Dũng và Lê Ngọc Quý do số lượng bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở giai đoạn bệnh không hoạt động và hoạt động mức độ nhẹ trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều hơn. Tamotsu Kamishami (2010) nghiên cứu trên 21 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có số khớp đau trung bình 11 ± 7 khớp, số khớp sưng trung bình 7 ± 4 khớp [60].

Như vậy, qua kết quả nghiên cứu về thời gian cứng khớp buổi sáng và số lượng khớp sưng, khớp đau trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có thể kết luận là nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi phần lớn đang ở giai đoạn tiến triển của bệnh.

Viêm khớp dạng thấp thường biểu hiện viêm ở nhiều khớp với tính chất đối xứng, phân bố chủ yếu ở các khớp ngón gần, khớp bàn ngón tay và khớp cổ tay, gối, cổ chân, ít gặp ở những khớp lớn như khớp háng, cột sống. Theo nghiên cứu của Đỗ Thị Su (1997) về hình ảnh Xquang bàn tay trên 35 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị nội trú tại bệnh viện Bạch Mai cho thấy viêm các khớp ngón gần (85,7%), khớp bàn ngón (80%). Kết quả sự phân bố khớp viêm trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm khám cũng tương tự: khớp bàn ngón (48,9%), khớp ngón gần (52,4%). Như vậy trong các nghiên cứu đều cho thấy vị trí khớp ngón gần và khớp bàn ngón là hai vị trí khớp được coi là dấu hiệu lâm sàng sớm và phổ biến của viêm khớp dạng thấp. Đây là hai vị trí khớp viêm đạt một tiêu chuẩn chẩn đoán về lâm sàng theo ACR 1987. Do đó việc lựa chọn khảo sát siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch có vai trò quan trọng trong chẩn đoán viêm khớp dạng thấp, đặc biệt trong chẩn đoán sớm.

Mức độ đau (thang điểm VAS)

Đau là một triệu chứng chủ quan của người bệnh, phụ thuộc vào ngưỡng đau của mỗi bệnh nhân. Thang điểm VAS là một công cụ đơn giản để đo lường mức độ đau được áp dụng từ nhiều năm nay. Điểm VAS trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu phản ánh mức độ đau của bệnh đang nghiên cứu. Triệu chứng đau trong viêm khớp dạng thấp do viêm màng hoạt dịch khớp gây nên, đau liên tục trong ngày, tăng lên vào nửa đêm gần sáng. Thang điểm VAS góp phần đánh giá mức độ tiến triển của bệnh cũng như theo dõi đáp ứng điều trị. Mức độ đau phụ thuộc tình trạng viêm khớp ở các thời điểm

nghiên cứu khác nhau đối với mỗi một bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi điểm VAS trung bình là $4,59 \pm 2,45$ điểm (từ 2 – 7 điểm), trong đó có tới 87,3% bệnh nhân đau ở mức độ nhẹ và trung bình (VAS < 7,0 điểm) (bảng 3.1). Điểm VAS trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Lê Ngọc Quý (2013, n =83) ($4,59 \pm 2,45$ điểm so với $6,7 \pm 2,4$ điểm). Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có mức độ bệnh hoạt động nhẹ cao hơn so với tác giả Lê Ngọc Quý (13,5% so với 3,6% ở mức độ không hoạt động, 15,3% so với 2,4% ở mức độ bệnh hoạt nhẹ, 29,3% so với 21,7% ở mức độ bệnh hoạt động trung bình). Trong khi đó mức độ hoạt động bệnh nặng lại thấp hơn tác giả Lê Ngọc Quý (29,3% so với 72,3%) (bảng 3.11). Backhaus (2009) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng thuốc DMARDs và/hoặc kháng TNF α tại các thời điểm bắt đầu điều trị, sau 3 tháng và sau 6 tháng. Chỉ số siêu âm theo dõi tại bảy vị trí khớp ở bàn tay hoặc bàn chân (gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón II, III, khớp ngón gài ngón II, III của tay và khớp bàn ngón II và V bàn chân) có biểu hiện sưng hoặc đau cũng có thời gian bị bệnh là $8,3 \pm 9,3$ năm có điểm đau VAS trung bình $5,9 \pm 2,4$ điểm [92]. Tamotsu Kamishami (2010) nghiên cứu trên 21 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có điểm VAS trung bình là $5,4 \pm 3,8$ điểm [60] . Nói chung các nghiên cứu cho thấy rằng mức độ đau ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình, ngay cả trong giai đoạn bệnh tiến triển (71,6% bệnh nhân ở mức độ hoạt động bệnh nặng có mức độ đau nhẹ hoặc trung bình). Mặc dù chỉ đau ở mức độ vừa phải nhưng triệu chứng đau kéo dài liên tục trong ngày làm ảnh hưởng đến chức năng vận động của các khớp, ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân.

4.1.1.2.Đặc điểm chung về cận lâm sàng

Yếu tố viêm cấp (CRP và máu lắng) phản ánh tình trạng đáp ứng viêm của cơ thể với các tác nhân gây bệnh khác nhau của quá trình viêm nói chung và trong bệnh VKDT nói riêng. Yếu tố viêm cấp có mặt trong các chỉ số đo lường mức độ hoạt động bệnh cũng như các tiêu chuẩn đánh giá cải thiện bệnh theo ACR [93]. Sự tăng các yếu tố viêm cấp có ý nghĩa giúp định hướng chẩn đoán bệnh và cũng là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán sớm VKDT theo ACR/EULAR [94]. Tốc độ máu lắng và CRP không luôn luôn song hành, sự thay đổi của tốc độ máu lắng diễn ra chậm hơn so với CRP, do đó theo dõi sự thay đổi mức độ viêm trên lâm sàng thì CRP nhạy hơn tốc độ máu lắng. Ngoài ra, các yếu tố viêm cấp còn được sử dụng để theo dõi tiến triển bệnh cũng như hiệu quả các liệu pháp điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi tốc độ máu lắng được làm theo phương pháp Westergren bằng máy Monitor 100 của hãng Electa Lab (Italia). Đánh giá: tăng khi TĐML giờ đầu trên 15mm ở nam và trên 20mm ở nữ. 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. Khi nghiên cứu 229 bệnh nhân chúng tôi thu được kết quả như sau: tốc độ máu lắng trung bình là $51,96 \pm 25,56$ mm (từ 2 – 140mm), CRP là $5,91 \pm 7,2$ mg/dl (từ 0,01 – 55,07 mg/dl). Hai chỉ số này tăng khi mức độ hoạt động bệnh càng nặng với $p < 0,05$ (bảng 3.2). Nghiên cứu của Lê Ngọc Quý (2013, $n = 83$) tốc độ máu lắng giờ đầu và nồng độ CRP trung bình lần lượt là $62,1 \pm 28,5$ mm và $5,7 \pm 6,7$ mg/dl. Gần đây các tác giả nhận thấy rằng sự thay đổi các yếu tố viêm cấp là không song hành với nhau và không đủ độ nhạy để phản ánh các thay đổi mức độ hoạt động bệnh. Các yếu tố viêm cấp ngày càng ít có vai trò trong các bảng điểm đo lường mức độ hoạt động bệnh do nhiều nguyên nhân. Trước tiên là cần thời gian để

đội kết quả xét nghiệm, sẽ làm chậm quá trình đánh giá mức độ hoạt động bệnh, dẫn tới chậm trễ trong thái độ điều trị. Thứ hai, giá trị các yếu tố viêm cấp có mối liên quan với hầu hết các thành phần biến số trong các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh như số khớp sưng, số khớp đau, thang điểm VAS... nên vai trò của nó trở nên trùng lặp, không cần thiết. Cuối cùng trong tiêu chuẩn cải thiện bệnh ACR20, ACR50 và ACR70 không bắt buộc phải có cải thiện về yếu tố viêm cấp. Trong nghiên cứu của Sparchez Mihaela (2010) trên đối tượng là 32 bệnh nhân viêm khớp thiếu niên tự phát, kết quả cho thấy siêu âm doppler năng lượng phát hiện mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, tốc độ máu lắng giờ đầu và CRP trong việc phát hiện đợt tiến triển của bệnh có độ nhạy tương ứng là 90,4%; 57% và 28,5%. Độ đặc hiệu của siêu âm doppler năng lượng trong nghiên cứu này là 89,5%. Có mối tương quan tuyến tính giữa chỉ số siêu âm doppler năng lượng ở các khớp đau và đã từng đau với thang điểm VAS. Khi sử dụng test Kappa để đánh giá phần trăm đồng thuận giữa hai phương pháp siêu âm doppler năng lượng và khám lâm sàng khi chẩn đoán đợt tiến triển của bệnh, tác giả nhận thấy có sự tương đồng ở mức độ cao giữa thang điểm siêu âm doppler năng lượng và thang điểm VAS do bác sỹ đánh giá với $k = 0,799$. Tuy nhiên, sự đồng thuận này ở mức độ thấp giữa chỉ số viêm cấp tốc độ máu lắng giờ đầu và CRP với thang điểm VAS của bác sỹ (k lần lượt là 0,356 và 0,225). Tác giả đi đến kết luận các chỉ số viêm cấp hiện tại đang được sử dụng như CRP và tốc độ máu lắng giờ đầu không đủ độ nhạy trong việc dự đoán đợt tiến triển của bệnh. Sử dụng siêu âm doppler năng lượng đánh giá mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch có độ nhạy và độ đặc hiệu cao [95].

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi sự có mặt của yếu tố dạng thấp được phát hiện bằng phương pháp đo độ đục có tỷ lệ dương tính là 76,8% (bảng 3.2). Mức độ bệnh càng nặng thì tỷ lệ RF dương tính càng cao,

từ 57,1% ở mức độ bệnh không hoạt động tăng dần đến 74,2%; 76,8% và cao nhất ở mức độ hoạt động bệnh nặng là 86,4%. Nghiên cứu của Lại Thủy Dương (2012) trên 68 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian bị bệnh trung bình 4,76 năm thì tỷ lệ RF dương tính là 85,3% [80]. Tỷ lệ xét nghiệm RF dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tác giả Lại Thủy Dương (76,8% so với 85,3%), có thể do tỷ lệ bệnh nhân ở mức độ không hoạt động trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (13,5% so với 2,9%). Nghiên cứu của Esperanza Naredo và cộng sự năm 2008 [75] tại 25 trung tâm của Tây Ban Nha để theo dõi sự thay đổi của viêm màng hoạt dịch của 28 khớp (bao gồm: khớp vai, khớp khuỷu, cổ tay, bàn ngón, ngón gài, khớp gối hai bên) so sánh với chỉ số DAS 28 ở 278 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng kháng TNF- α sau 1,3,6 và 12 tháng có giá trị trung bình của RF là $200,7 \pm 4,51$ IU/ml. Một bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở giai đoạn bệnh tiến triển xét nghiệm RF có thể dương tính với nồng độ cao. Sau khi bệnh nhân được điều trị mức độ hoạt động bệnh giảm, thậm chí xét nghiệm lại RF có thể âm tính khi bệnh ổn định. Tỷ lệ yếu tố dạng thấp dương tính phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh và loại type bệnh (có loại RF luôn luôn âm tính, đối với loại RF dương tính có tỷ lệ dự báo tổn thương khớp cao hơn RF âm tính). Yếu tố dạng thấp thường xuất hiện muộn sau một năm khởi phát bệnh và tỷ lệ dương tính khoảng 75 – 85% trường hợp. Cho đến nay người ta vẫn không biết rõ sự liên quan trực tiếp của RF với các triệu chứng của bệnh viêm khớp dạng thấp mặc dù nồng độ RF tương quan tuyến tính với mức độ nặng của bệnh. Sau điều trị viêm khớp dạng thấp, RF dương tính có thể thành RF âm tính. Theo nghiên cứu của Vittecoq và Pouplin (2003) cho thấy yếu tố dạng thấp có giá trị dự báo sự xuất hiện của tổn thương bào mòn xương, trong vòng 2 đến 3 năm đầu của bệnh khoảng 90% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có RF dương tính xuất hiện tổn thương bào mòn trên Xquang [96].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 84,7% bệnh nhân có kết quả anti CCP dương tính, dường như nồng độ anti CCP có tăng khi mức độ hoạt động bệnh nặng hơn; tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ dương tính của anti CCP cao hơn RF (84,7% so với 76,8%). Nhiều nghiên cứu đã khẳng định xét nghiệm RF có độ nhạy cao hơn anti CCP nhưng độ đặc hiệu lại thấp hơn. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn thị Thanh Mai (2006, n = 70) tỷ lệ dương tính là 87% [92]. 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 viêm khớp dạng thấp; 90% những bệnh nhân này sẽ tiến triển thành viêm khớp dạng thấp trong vòng 3 năm. Anti - CCP được dùng như một yếu tố để tiên lượng bệnh. Những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 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 [37].

4.1.1.3. Đặc điểm X-quang khớp bàn ngón II, III và ngón gần ngón II hai tay

Đánh giá tổn thương trên Xquang bàn cổ tay hai bên là một trong 7 tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp dạng thấp của ACR 1987. Đây là một tiêu chuẩn đã được áp dụng phổ biến và dễ thực hiện trên lâm sàng cũng như trong các nghiên cứu. 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 (15-30%), đặc biệt là X quang không phát hiện được sự thay đổi của quá trình viêm màng hoạt dịch của khớp [97]. Khoảng rộng của khe khớp được tạo bởi bề dày của các sụn khớp (các sụn này không cản quang). Khoảng cách đó cũng là khoảng cách giữa hai bản xương dưới sụn. Vì chúng tôi không có kích thước khe khớp của chính bệnh nhân khi chưa bị bệnh nên chúng tôi coi khe khớp là hẹp khi khe khớp của bệnh nhân nhỏ hơn ($< 50\%$) của người khỏe mạnh. Tại Việt Nam chưa có thống kê chính xác về kích thước khe khớp trên Xquang của

người khoẻ mạnh. Dựa theo nghiên cứu của Đỗ thị Su (1997) [83] kích thước khe khớp bàn ngón II và III của 30 người khoẻ mạnh là $2,0 \pm 0,2$ mm, khe đốt gần ngón II là $1,1 \pm 0,2$ mm; trong nghiên cứu của mình chúng tôi quy ước khe khớp được coi là hẹp khi kích thước khe bàn ngón II và III $< 1,0$ mm và khe khớp đốt gần ngón II $< 0,55$ mm. Nghiên cứu 229 bệnh nhân VKDT chúng tôi có kết quả như sau: kích thước khe khớp trung bình bàn ngón II, III và ngón gần ngón II hai tay lần lượt từ phải qua trái là: $1,14 \pm 0,51$ mm, $1,03 \pm 0,54$ mm, $0,57 \pm 0,26$ mm, $1,06 \pm 0,47$ mm, $0,98 \pm 0,38$ mm và $0,53 \pm 0,26$ mm. Nghiên cứu của tác giả Đỗ thị Su (1997, n = 35) giá trị trung bình kích thước các khe khớp bàn ngón II, III và ngón gần ngón II lần lượt là $1,3 \pm 0,6$ mm; $1,2 \pm 0,5$ mm và $0,7 \pm 0,4$ mm [83]. Kết quả của chúng tôi khoảng cách khe khớp hẹp hơn của tác giả Đỗ thị Su có thể do thời gian mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi dài hơn ($69,27 \pm 80,40$ tháng so với $54,3 \pm 14,3$ tháng). Tổn thương hẹp khe khớp trong viêm khớp dạng thấp là do sự phát triển xâm lấn của màng hoạt dịch gây phá huỷ đầu xương, sụn khớp. Khi sụn khớp bị phá huỷ hoàn toàn sẽ gây dính khớp. Như vậy hẹp khe khớp và dính khớp là hậu quả tất yếu của quá trình viêm mạn tính màng hoạt dịch khớp. Đây cũng là lý do chúng tôi sử dụng siêu âm trong việc phát hiện sớm tổn thương khi chưa có phá huỷ khớp. Nghiên cứu tổn thương xương khớp trên Xquang 2 bàn tay thẳng của 229 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian bị bệnh trung bình là 69,27 tháng, khảo sát tại sáu vị trí khớp: bàn ngón II, III và ngón gần ngón II hai tay chúng tôi nhận thấy hiện tượng hẹp khe khớp là triệu chứng gặp nhiều nhất chiếm $> 30\%$ tùy từ vị trí khớp. Trong đó khớp bàn ngón II tay phải gặp tỷ lệ thấp nhất 32% và khớp bàn ngón III tay trái gặp tỷ lệ cao nhất 55,3% (bảng 3.3). Nghiên cứu của Đỗ Thị Su trên 35 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian bị bệnh trung bình là $54,3 \pm 14,3$ tháng cho thấy tỷ lệ hẹp khe khớp tại khớp bàn ngón II, III và đốt gần II lần lượt là

14,3%, 17,1% và 28,6%; tỷ lệ gặp bào mòn tại khớp bàn ngón II, III và đốt gần II lần lượt là 22,9%, 8,6% và 17,1% [36]. Các dấu hiệu về tổn thương trên Xquang tiến triển nặng dần theo thời gian: đầu tiên là mất chất khoáng thành dải ở đầu xương, sau đó xuất hiện hiện tượng bào mòn xương, hẹp khe khớp, cuối cùng là dính và biến dạng khớp [98]. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng bào mòn xương và hẹp khe khớp có tỷ lệ cao hơn so với Đỗ Thị Su (hẹp khe khớp bàn ngón II: 32% tay phải và 42,5% tay trái so với 14,3%; hẹp khe khớp bàn ngón III: 45,6% tay phải và 55,3% tay trái so với 17,1%; hẹp khe khớp ngón gần ngón II: 32% tay phải và 43,4% tay trái so với 8,6%). Sự khác biệt này là do nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có thời gian mắc bệnh dài hơn của tác giả trên ($69,27 \pm 80,40$ tháng so với $54,3 \pm 14,3$ tháng).

Hình ảnh bào mòn xương trên Xquang là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp dạng thấp. Một số tác giả cho rằng đây là tiêu chuẩn quan trọng trong tổn thương xương khớp trên Xquang của bệnh, độ đặc hiệu đạt tới 98% [99]. Tuy nhiên ở giai đoạn sớm việc phát hiện tổn thương bào mòn xương trên Xquang bàn cổ tay có độ nhạy thấp, tỷ lệ phát hiện tổn thương này tăng lên theo thời gian. Theo McQueen và Benton (2001) cho thấy độ nhạy của Xquang trong việc phát hiện bào mòn xương khi thời gian bị bệnh dưới 6 tháng là 12%, sau 1 năm là 29% [100]. Nghiên cứu của Brennan và cộng sự trên 175 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian bị bệnh trung bình 12 tháng cho thấy tỷ lệ tổn thương bào mòn xương được phát hiện trên Xquang cũng chỉ là 36%, nhưng sau 2 năm tỷ lệ này là 90% [16]. Theo Van der Heijde (2008) tỷ lệ bào mòn trên Xquang sau 2 năm khởi phát bệnh là 70% [51]. Tổn thương bào mòn xương trên Xquang trong nghiên cứu của chúng tôi tại vị trí khớp bàn ngón II, III và ngón gần ngón II hai tay dao động từ 16,7% đến 29,8% với thời gian mắc bệnh trung bình là 69,27 tháng (bảng

3.4). Trong đó, Xquang không phát hiện được tổn thương bào mòn nào khi thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng, với thời gian mắc bệnh trên 2 năm tỷ lệ phát hiện tổn thương bào mòn là 87,5%.

4.1.1.4. Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo Steinbrocker

Viêm khớp dạng thấp là bệnh lý tự miễn diễn biến mạn tính với nhiều đợt cấp tính và nặng dần theo thời gian. Lúc mới khởi phát, tổn thương mới chỉ khu trú ở màng hoạt dịch, chức năng vận động của người bệnh gần như bình thường. Càng về sau, các khớp bị tổn thương phá hủy, dính khớp, biến dạng khớp làm tàn phế người bệnh. Năm 1949, Steinbrocker và cộng sự phân loại giai đoạn bệnh thành 4 giai đoạn phụ thuộc vào mức độ tổn thương khớp trên Xquang và mức độ vận động chức năng của các khớp. Đến năm 1992, ACR đã sửa đổi và đưa ra tiêu chuẩn phân loại giai đoạn bệnh mới Steinbrocker vẫn gồm 4 giai đoạn trên cơ sở đánh giá các hoạt động vui chơi, giải trí [101]. Ngày nay, cách phân loại giai đoạn này mặc dù không thường xuyên được sử dụng nhưng vẫn có những giá trị nhất định. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 229 bệnh nhân VKDT 33,8% bệnh nhân ở giai đoạn I; 40,8% bệnh nhân ở giai đoạn II; 5,7% bệnh nhân ở giai đoạn III và 19,7 ở giai đoạn IV. Ở từng mức độ hoạt động bệnh đa số đều gặp ở giai đoạn I và II theo Steinbrocker chiếm > 65% (bảng 3.10).

4.1.1.5. Mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28CRP; SDAI và CDAI

Từ năm 1956, khi công cụ đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp lần đầu tiên được sử dụng, cho đến nay đã có rất nhiều tiến bộ trong theo dõi mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp [40]. Tính đến thời điểm hiện tại đã có 63 thang điểm được sử dụng. Để tạo thuận lợi cho việc sử dụng các công cụ đánh giá này, Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) đã tiến hành rà soát một cách có hệ thống tất cả các thang điểm đã được sử dụng để đưa ra những thang điểm có tính ứng dụng cao trên thực

hành lâm sàng [41]. Thang điểm DAS28CRP, SDAI, CDAI đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp đều có độ liên tục về mức độ hoạt động của bệnh và đã được các chuyên gia thấp khớp học khuyến cáo sử dụng trên lâm sàng cũng như trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng. Thang điểm DAS28CRP 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. DAS28 CRP được tính toán dựa trên các biến số: số khớp sưng, số khớp đau, và CRP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số gặp bệnh nhân ở mức độ hoạt động bệnh trung bình và nặng theo thang điểm DAS28CRP. Ở thang điểm DAS28CRP gặp bệnh nhân ở mức độ không hoạt động, hoạt động bệnh nhẹ và trung bình lần lượt là 13,5% so với 6,2%; 15,3% (bảng 3.8). Theo nghiên cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng (2011) trên 106 bệnh nhân điểm DAS28-CRP trung bình là $5,82 \pm 0,58$ (từ 4,42 đến 6,98) trong đó 88,7% bệnh nhân ở mức độ hoạt động mạnh, 11,3% bệnh nhân ở mức độ hoạt động vừa [88]. Nguyên nhân do trong nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh nhân ở mức độ hoạt động bệnh nhẹ hơn trong nghiên cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng. 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 DAS28CRP. Tuy nhiên việc đếm 28 khớp mà không đếm 44 khớp có thể bỏ lỡ bệnh vẫn đang hoạt động ở các khớp không được đếm. Trong khi, các bác sĩ lâm sàng có xu hướng đặt việc đếm khớp sưng quan trọng hơn khi đưa ra quyết định điều trị thì công thức DAS28 CRP chú ý vào khớp đau nhiều hơn. Ngoài ra, tốc độ máu lắng đóng góp khoảng 15% thông tin trong công thức DAS28 máu lắng 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 mà vẫn có một số lượng lớn các

khớp sưng. Nên cẩn thận khi sử dụng DAS28-CRP thay thế cho DAS28 máu lắng, vì nếu tính mức độ hoạt động bệnh theo công thức này nhiều khi có điểm số thấp hơn và có thể đánh giá thấp mức độ hoạt động bệnh. Đặc biệt, ở mức phân loại bệnh không hoạt động theo DAS28 CRP hoặc DAS 28 máu lắng ít chặt chẽ hơn so với một số công cụ đo lường khác như SDAI và CDAI [43], [44], [45].

Thang điểm SDAI và CDAI được phát triển nhằm mục đích đơn giản hóa các tính toán phức tạp và khắc phục những thiếu sót của thang điểm DAS. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ở không hoạt động theo thang điểm SDAI và CDAI thấp hơn so với thang điểm DAS28CRP (5,7% và 7% so với 13,5%); tỷ lệ bệnh nhân ở mức độ bệnh hoạt động nhẹ lại thấp hơn thang điểm CDAI (15,3% so với 22,3%). Nhưng tỷ lệ bệnh nhân ở mức độ hoạt động bệnh nặng theo thang điểm SDAI và CDAI cao hơn so với thang điểm DAS28CRP (48,5% và 43,7% so với 29,3%) (bảng 3.8). Theo nghiên cứu của Shaver (2008) mặc dù nếu bệnh nhân được đánh giá là không hoạt động ở thang điểm DAS28CRP thì có thể là ở mức độ hoạt động nhẹ ở thang điểm SDAI, CDAI [49]. Thang điểm SDAI có mối tương quan tuyến tính chặt chẽ với thang điểm DAS28 ($r = 0,80 - 0,92$, $p < 0,0001$) và có liên quan cao đến các than phiền mà bệnh nhân báo cáo ($r = 0,66$, $p < 0,001$). SDAI có độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu là 86% cho dự đoán về quyết định thay đổi liệu pháp điều trị của thuốc chống thấp khớp và có hiệu quả hơn DAS28 vì đề cao số khớp sưng [86]. Khoảng 85% bệnh nhân được phân loại ở mức độ không hoạt động theo thang điểm SDAI không có khớp sưng trong khi đó con số này là 70% theo thang điểm DAS28 [102]. Thang điểm SDAI có độ tương quan tuyến tính với hình ảnh viêm màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng [50].

4.1.2. Hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp

4.1.2.1. Hình ảnh chung về siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp trên siêu âm mode 2D

Viêm khớp dạng thấp là bệnh lý tự miễn đặc trưng bởi sưng đau nhiều khớp nhỏ nhỏ, đối xứng với tổn thương cơ bản là màng hoạt dịch. Viêm màng hoạt dịch là triệu chứng sớm nhất và đặc hiệu nhất của bệnh viêm khớp dạng thấp. Năm 1978, Cooperberg đã sử dụng siêu âm phát hiện ra viêm màng hoạt dịch khớp gối trong viêm khớp dạng thấp [65]. Một thập kỷ sau Flaviis mô tả chi tiết viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương trong viêm khớp dạng thấp ở khớp bàn tay. Tác giả nhấn mạnh rằng siêu âm có thể phát hiện các tổn thương viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương và viêm bao gân [66]. Cuối thế kỷ 20 đến nay, với sự phát triển vượt bậc của khoa học công nghệ, sự ra đời các đầu dò thẳng với tần số cao và kích thước nhỏ gọn giúp đánh giá các khớp nhỏ nhỏ trong viêm khớp dạng thấp thuận lợi và chính xác hơn. Rất nhiều nghiên cứu đã công bố chứng minh rằng siêu âm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn nhiều so với thăm khám lâm sàng cũng như Xquang truyền thống khi đánh giá các tổn thương viêm khớp dạng thấp [57], [103]. Có rất nhiều tác giả trên thế giới đã nghiên cứu và đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán viêm màng hoạt dịch trên siêu âm [104]. Chúng tôi chọn tiêu chuẩn chẩn đoán viêm màng hoạt dịch của tác giả MacNally và CS (2008) [85]. Các tác giả này đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán viêm màng hoạt dịch các khớp nhỏ ở bàn tay rất rõ ràng, các mặt cắt siêu âm chuẩn, dễ thực hiện, đảm bảo tính chính xác cao. Màng hoạt dịch khớp bàn ngón II và III được đánh giá là viêm khi có bề dày lớn hơn hoặc bằng 1mm, khớp ngón gần ngón II được đánh giá là viêm khi có bề dày lớn hơn hoặc bằng 0,5mm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi chọn bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp mà không cần có sưng đau sáu khớp bàn ngón II, bàn ngón III và ngón gần ngón II hai tay trên lâm sàng.

Bề dày màng hoạt dịch trung bình khớp bàn ngón II và III lần lượt của tay phải và tay trái là $1,68 \pm 0,84$ mm, $1,45 \pm 0,85$ mm, $1,57 \pm 0,59$ mm và $1,38 \pm 0,73$ mm. Bề dày màng hoạt dịch trung bình khớp ngón gần ngón II của tay phải và tay trái là $1,10 \pm 0,72$ mm và $1,03 \pm 0,75$ mm. Bề dày màng hoạt dịch trung bình các khớp ở nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có mức độ bệnh không hoạt động và mức độ hoạt động bệnh nhẹ không có sự khác biệt, thậm chí tại khớp ngón gần ngón II tay phải, khớp bàn ngón II tay phải, khớp bàn ngón III tay trái và khớp ngón gần ngón II tay trái nhóm không hoạt động còn cao hơn nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh hoạt động nhẹ. Nếu xét theo tiêu chuẩn của MacNally được coi là viêm màng hoạt dịch khi bề dày màng hoạt dịch trung bình khớp ngón gần ngón II lớn hơn hoặc bằng 0,5mm, khớp bàn ngón II và III lớn hơn hoặc bằng 1mm thì với nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở mức độ bệnh không hoạt động vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch. Tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch của khớp ngón gần tay phải là 192/229 khớp (83,8%), khớp bàn ngón II tay phải là 185/229 khớp (80,8%), khớp bàn ngón III tay phải là 160/229 khớp (69,9%), khớp ngón gần tay trái là 180/229 khớp (78,6%), khớp bàn ngón II tay trái là 185/229 khớp (80,8%) và khớp bàn ngón III tay trái là 147/229 khớp (64,2%) (bảng 3.10). Tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch tại sáu khớp ở mỗi nhóm bệnh nhân phân theo các mức độ hoạt động khác nhau nhưng đều cao và chiếm tỷ lệ lớn hơn 50%. Đặc biệt nhóm bệnh nhân mức độ bệnh không hoạt động con số này dao động từ 58,1% đến 80,6%. Như vậy rõ ràng nếu đánh giá theo thang điểm DAS28CRP các bệnh nhân ở mức độ bệnh không hoạt động tức là bệnh ở giai đoạn ổn định, về mặt điều trị có thể chỉ cần duy trì thuốc uống DMARD hoặc ngừng thuốc tùy thuộc vào thời gian ổn định bệnh đã đạt được trong bao lâu. Tuy nhiên, thực tế trên siêu âm vẫn phát hiện tỷ lệ rất cao (58,1% đến 80,6%) vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch, với tình trạng viêm màng hoạt dịch này bệnh vẫn

âm thâm diễn ra và quá trình huỷ khớp vẫn tiếp tục mặc dù về mặt lâm sàng hoàn toàn ổn định. Như vậy nếu xét trên khía cạnh bản chất của tình trạng viêm màng hoạt dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp thì thực sự các bệnh nhân này lại cần thay đổi chiến lược điều trị hiện tại một cách tích cực hơn để tránh tình trạng huỷ khớp sau này. Khi phân mức độ dày màng hoạt dịch trên siêu âm theo MacNally chúng tôi nhận thấy đa số các bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở mức độ dày màng hoạt dịch nhẹ: 73,8% bệnh nhân có dày màng hoạt dịch độ 1 tức là từ 0,5 – 2mm ở khớp ngón gần ngón II tay phải, 74,2% ở khớp bàn ngón II tay phải, 83,8% ở khớp bàn ngón III tay phải, 69,4% ở khớp ngón gần ngón II tay trái, 83,4% ở khớp bang ngón II tay trái. 86,5% bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu có dày màng hoạt dịch độ 2 (2 – 4mm) ở khớp bàn ngón III tay trái. Khi đối chiếu khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch giữa lâm sàng, X quang và siêu âm chúng tôi nhận thấy: Xquang khớp không phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch, về lâm sàng nếu coi tình trạng sưng và đau khớp là có viêm màng hoạt dịch thì tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng dao động từ 27,9% - 37,1% tùy vị trí sáu khớp. Tuy nhiên, như chúng ta được biết thì biểu hiện viêm khớp (sưng, nóng, đau) có thể do nhiều nguyên nhân gây ra như viêm MHD, nhiễm khuẩn khớp, tràn dịch hoặc viêm gân ... lâm sàng không thể phân biệt rõ được nhưng siêu âm có thể phát hiện chính xác. Chính vì vậy tỷ lệ thực tế viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng thực sự con số còn thấp hơn so với khoảng 27,9% - 37,1% ở trên. Từ bảng 3.23 dễ dàng nhận thấy siêu âm có khả năng phát hiện vượt trội được tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch tới > 64%.

Bào mòn xương được định nghĩa là sự khuyết, mất tính liên tục trên bề mặt xương thấy trên 2 lát cắt vuông góc với nhau, đây là triệu chứng đặc hiệu của viêm khớp dạng thấp [105]. 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, Xquang 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 (2007), độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm và MRI trong phát hiện viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương ở các khớp ngón tay là 88% [52]. Trong nghiên cứu này, Tỷ lệ phát hiện khuyết xương tại mỗi vị trí khớp cao: tại khớp ngón gần tay phải là 114/229 khớp (49,7%), khớp bàn ngón II tay phải là 134/229 khớp (58,5%), khớp bàn ngón III tay phải là 106/229 khớp (46,4%), khớp ngón gần ngón II tay trái là 104/229 khớp (45,4%), khớp bàn ngón II tay trái là 128/229 khớp (55,8%) và khớp bàn ngón III tay trái là 119/229 khớp (51,9%) (bảng 3.12). Không có sự khác biệt về tỷ lệ khuyết xương giữa các nhóm có mức độ hoạt động bệnh khác nhau mặc dù nhóm mức độ hoạt động bệnh nặng theo DAS28CRP có tỷ lệ phát hiện khuyết xương là cao nhất. Tuy nhiên nhóm bệnh nhân ở mức độ không hoạt động, tại một số vị trí khớp như khớp ngón gần ngón II tay phải, khớp bàn ngón III tay phải và khớp bàn ngón III tay trái tỷ lệ phát hiện được khuyết xương trên siêu âm còn cao hơn cả nhóm bệnh nhân ở mức độ bệnh hoạt động nhẹ. Lý giải điều này có thể do thời gian mắc bệnh của nhóm bệnh nhân bệnh ở mức độ không hoạt động dài hơn so với nhóm mức độ bệnh hoạt động nhẹ (90,06 tháng so với 69,27 tháng). Có thể trước khi đạt được tình trạng bệnh không hoạt động bệnh nhân đã có rất nhiều đợt tiến triển và hậu

quả để lại là các khuyết xương phát hiện được trên X – quang và siêu âm này. Tỷ lệ phát hiện khuyết xương trên siêu âm cao hơn hẳn có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ phát hiện được khuyết xương trên Xquang ($p < 0,05$). Cụ thể tại khớp ngón gần tay phải tỷ lệ phát hiện khuyết xương trên siêu âm là 49,7% trong khi đó tỷ lệ này trên X – quang chỉ là 29,8%. Tại khớp bàn ngón II tay phải, khớp bàn ngón III tay phải, khớp ngón gần ngón II tay trái, khớp bàn ngón II tay trái và khớp bàn ngón III tay trái con số này tương ứng là 58,5% so với 22,8%, 46,4% so với 16,7%, 45,4% so với 29,8%, 55,8% so với 18% và 51,9% so với 18% (bảng 3.11). Nghiên cứu của Backhaus và cộng sự năm 2009 [76] tại Đức trên 120 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đánh giá tổn thương bào mòn xương bảy vị trí khớp ở bàn tay hoặc bàn chân (gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón II, III, khớp ngón gần ngón II, III của tay và khớp bàn ngón II và V bàn chân) có biểu hiện sưng hoặc đau cho kết quả siêu âm phát hiện 43% bào mòn xương. Tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả Backhaus có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân có mức độ bệnh theo Steinbrocker nặng và rất nặng nhiều hơn. Bảng 3.22 đối chiếu khả năng phát hiện bào mòn xương trên lâm sàng, X quang và siêu âm chúng tôi nhận thấy: khám lâm sàng không thể phát hiện được khớp có tình trạng bào mòn xương hay không, Xquang có thể phát hiện nhưng thường ở giai đoạn muộn của bệnh. Trong khi đó, tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm cao hơn hẳn so với Xquang (từ 45,4% - 58,5% so với 16,7% - 29,8% tùy vào vị trí sáu khớp).

Tràn dịch khớp cũng gặp nhưng với tỷ lệ rất thấp (từ 0% đến 3,0% tùy vị trí khớp) trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.9). Các tác giả khác còn sử dụng các tổn thương này để tính điểm viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 2D [104], [106]. Tuy nhiên, theo nhiều chuyên gia, đây là các tổn thương không đặc hiệu cho viêm màng hoạt dịch, không thường gặp mặc dù đây cũng

là một ưu điểm của siêu âm trong khi Xquang truyền thống không thể phát hiện được có tràn dịch khớp hay không. Nếu tràn dịch khớp cũng là một biểu hiện của viêm màng hoạt dịch thì trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh không hoạt động tại vị trí khớp ngón gần ngón II tay phải, khớp bàn ngón II tay phải, khớp ngón gần ngón II tay trái, khớp bàn ngón III tay trái đều có một đến hai bệnh nhân có tràn dịch khớp. Như vậy là cho dù bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng thì vẫn có thể có tình trạng tràn dịch khớp trên siêu âm; điều này chứng tỏ quá trình viêm màng hoạt dịch vẫn âm thầm diễn ra. Nếu các bác sỹ lâm sàng chỉ dựa vào lâm sàng của bệnh nhân (số khớp sưng, số khớp đau), vào các chỉ số xét nghiệm về viêm (tốc độ máu lắng, CRP), hay dựa vào thang điểm DAS28CRP, SDAI, CDAI đang được sử dụng phổ biến hiện nay thì vô tình chúng ta đã bỏ sót một lượng lớn bệnh nhân vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch đang diễn ra âm thầm mà phát hiện được trên siêu âm, mặc dù các thông số kia đều ở tình trạng bệnh không hoạt động. Và vì bỏ sót, chúng ta các bác sỹ lâm sàng sẽ làm mất đi thời điểm tốt để điều trị tích cực cho bệnh nhân khi đang có tình trạng viêm màng hoạt dịch mà chưa tới giai đoạn tổn thương bào mòn xương.

Siêu âm Doppler được ứng dụng mô tả sự tăng sinh mạch ở tổ chức phần mềm bệnh lý cơ – xương – khớp từ năm 1994 bởi Newman [107]. 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 [36] [55], [104], . Siêu âm Doppler có thể phát hiện các tổn thương viêm màng hoạt dịch và phần mềm cạnh khớp có độ nhạy và độ đặc hiệu tương tự như MRI trong khi phương pháp Xquang truyền thống không thể phát hiện được [52]. Siêu âm có khả năng phát hiện các tổn thương bào mòn xương nhạy gấp 8 lần so với Xquang thông thường, thậm chí còn vượt trội hơn hẳn so với Xquang khi đánh giá các tổn thương viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương, viêm gân,

dây chằng, tràn dịch ổ khớp vì thế có vai trò quan trọng trong chẩn đoán sớm bệnh lý viêm khớp dạng thấp [10], [11]. Sự thay đổi tín hiệu Doppler trên siêu âm Doppler rất nhạy khi đánh giá mức độ hoạt động bệnh cũng như theo dõi sau các liệu pháp điều trị viêm khớp dạng thấp. 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 dự 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 (2007). Thật thú vị khi 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 [52]. Ngoài ra, 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). 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 trong viêm khớp dạng thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thăm khám siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp gồm khớp bàn ngón II, III và khớp ngón gần ngón II hai tay ở 229 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thấy sự tăng sinh mạch phát hiện ở khớp ngón gần ngón II tay phải là 45/229 khớp (19,7%), khớp bàn ngón II tay phải là 48/229 khớp (21%), khớp bàn ngón III tay phải là 49/229 khớp (21,4%); khớp ngón gần ngón II tay trái là 42/229 khớp (18,3%), khớp bàn ngón II tay trái là 55/229 khớp (24%), khớp bàn ngón III tay trái là 37/229 khớp (16,2%). Khi đánh giá dựa trên từng mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28 CRP chúng tôi nhận thấy khi mức độ hoạt động bệnh càng mạnh thì tỷ lệ xuất hiện tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm

càng tăng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đặc biệt từ kết quả nghiên cứu chúng tôi còn thấy xuất hiện tỷ lệ từ 6,5% đến 16,1% bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở mức độ bệnh không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP nhưng vẫn có tình trạng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm doppler năng lượng. Điều này càng khẳng định chắc chắn hơn cho kết quả phát hiện được có một tỷ lệ từ 58,1% đến 80,6% bệnh nhân ở mức độ bệnh không hoạt động theo DAS28CRP nhưng có viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm (bảng 3.10). Nếu trên siêu âm có viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch thì gần như chắc chắn bệnh vẫn đang hoạt động. Vậy nên chẳng với những bệnh nhân này cần thay đổi phác đồ điều trị tích cực hơn để đạt được lui bệnh thực sự và phòng các biến chứng huỷ khớp sau này? Mức độ tăng sinh mạch định tính theo Tamotsu Kamishima (2010) [60] cụ thể ở khớp ngón gần ngón II tay phải là 80,3% độ 0 (không tăng sinh mạch), 5,7% độ 1 (có các tín hiệu mạch đơn lẻ), 7% độ 2 (các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm dưới 1/3 bề dày màng hoạt dịch) 1,3% ở mức độ 3 (các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm 1/3 - 1/2 bề dày màng hoạt dịch) và 5,7% ở mức độ 4 (các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm trên 1/2 bề dày của màng hoạt dịch). Khớp bàn ngón II tay phải là 79% độ 0, 6,1% độ 1; 4,4% độ 2; 4,8% ở mức độ 3 và 5,7% ở mức độ 4. Khớp bàn ngón III tay phải là 78,6% độ 0; 3,1% độ 1; 9,2% độ 2; 4,8% ở mức độ 3 và 4,4% ở mức độ 4. Khớp ngón gần ngón II tay trái là 81,7% độ 0; 3,5% độ 1; 6,1% độ 2; 1,7% ở mức độ 3 và 7% ở mức độ 4. Khớp bàn ngón II tay trái là 76% độ 0; 5,7% độ 1; 4,8% độ 2; 3,5% ở mức độ 3 và 10% ở mức độ 4. Khớp bàn ngón III tay trái là 83,8% độ 0; 1,3% độ 1; 3,1% độ 2; 5,7% ở mức độ 3 và 6,1% ở mức độ 4. Đặc biệt nhóm bệnh nhân ở mức độ bệnh không hoạt động cũng có một tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch độ IV, tức là mức độ tăng sinh nhiều nhất mặc dù trên lâm

sàng bệnh nhân không hề đau khớp. Cụ thể, tại khớp ngón gần ngón II tay phải có một bệnh nhân (3,2%), khớp ngón gần ngón II tay trái có hai bệnh nhân (6,5%) và tại khớp bàn ngón II, III tay trái mỗi khớp có 1 bệnh nhân (3,2%) (bảng 3.13). Kết quả này một lần nữa khẳng định ưu điểm vượt trội của siêu âm và siêu âm doppler năng lượng so với lâm sàng, X- quang và các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh trong việc phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch nói chung và bản chất thực sự của quá trình viêm đang diễn ra tại màng hoạt dịch – nơi tổn thương cơ bản dẫn tới huỷ khớp của bệnh viêm khớp dạng thấp.

Khi định lượng mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch theo phương pháp Klauser sửa đổi chúng tôi thu được kết quả như sau: ở khớp ngón gần ngón II tay phải là 80,7% độ 0 (không có tín hiệu), 16,7% độ 1 (1 – 4 tín hiệu), 2,2% độ 2 (5 – 8 tín hiệu) và 0,4% ở mức độ 3 (≥ 9 tín hiệu). Khớp bàn ngón II tay phải là 79% độ 0; 17,9% độ 1; 2,2% độ 2; 0,9% ở mức độ 3 và 5,7%. Khớp bàn ngón III tay phải là 78,6% độ 0; 18,3% độ 1; 2,6% độ 2; 0,4% ở mức độ 3. Khớp ngón gần ngón II tay trái là 81,7% độ 0; 15,7% độ 1; 2,6% độ 2; 0% ở mức độ 3. Khớp bàn ngón II tay trái là 76% độ 0; 18,3% độ 1; 4,7% độ 2; 0% ở mức độ 3. Khớp bàn ngón III tay trái là 83,8% độ 0; 13,1% độ 1; 3,1% độ 2; 0% ở mức độ 3. Theo phương pháp định lượng của Klauser sửa đổi thì ở nhóm bệnh nhân không hoạt động vẫn có tỷ lệ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch tương tự như theo phương pháp định tính (bảng 3.14). Tuy nhiên, sự phân bố vào các phân độ thì khác nhau, không có bệnh nhân nào ở nhóm bệnh không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP có mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính mức độ 3 là mức độ nhiều nhất. Sự khác biệt giữa hai phương pháp định tính và định lượng này cũng được hội nghị các chuyên gia hàng đầu về siêu âm đã được EULAR tổ chức tại OMERAC 8 (2007) khẳng định 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 mức tuyệt vời (0,94 – 1) đối với thang điểm bán định lượng mức độ tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng [52]. Năm 2001, Szkudlarek và cộng sự nghiên cứu đánh giá viêm màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng trên 54 khớp bàn ngón ở 15 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có so sánh với MRI thấy 17/54 khớp (31,5%) có tăng sinh mạch trên PDUS [36]. Năm 2011, Vreju và cộng sự nghiên cứu vai trò của PDUS so sánh với lâm sàng, xét nghiệm, yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (VEGF1) và các receptor của nó trên 65 khớp gối của 65 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm (dưới 12 tháng) thấy PDUS phát hiện tăng sinh mạch 59/65 trường hợp (90,7%) [36]. Như vậy, tỷ lệ phát hiện tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp rất khác nhau giữa vị trí các khớp, giữa các giai đoạn khác nhau và giữa cách lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng bệnh nhân sử dụng corticoid trước thời điểm nghiên cứu không kiểm soát được có thể làm giảm sự phát hiện tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng.

Khi đối chiếu các tổn thương phát hiện trên siêu âm Doppler năng lượng với lâm sàng và Xquang, chúng ta dễ dàng thấy được giá trị vượt trội của siêu âm Doppler năng lượng. Biểu hiện viêm khớp (sưng, nóng, đau) có thể do nhiều nguyên nhân gây ra như viêm màng hoạt dịch, nhiễm khuẩn khớp, tràn dịch hoặc viêm gân... lâm sàng không thể phân biệt được nhưng siêu âm có thể phát hiện chính xác các tổn thương, tình trạng sưng khớp đây là do viêm màng hoạt dịch, viêm bao gân hay viêm các phần mềm khác. Bào mòn xương có thể phát hiện trên Xquang nhưng thường ở giai đoạn muộn của bệnh trong khi siêu âm được chứng minh có thể phát hiện bào mòn xương từ giai đoạn sớm và nhạy hơn cả Xquang [58]. Tổn thương cơ bản trong viêm

khớp dạng thấp là màng hoạt dịch. Lâm sàng chỉ phát hiện được viêm màng hoạt dịch bằng biểu hiện khớp sưng, kết quả nghiên cứu có từ 12,2% đến 24,5% bệnh nhân có sưng khớp tùy vào vị trí sáu khớp (bảng 3.22). X-quang không phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch. Trong khi đó, tỷ lệ phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch này trên siêu âm 2D là từ 64,2% đến 83,8% (bảng 3.10). Đặc biệt, siêu âm Doppler năng lượng, ngoài các ưu điểm của siêu âm 2D còn phát hiện tín hiệu tăng sinh mạch, tỏ rõ ưu thế vượt trội trong việc phát hiện tổn thương viêm màng hoạt dịch. Đây thật sự là một phương pháp thăm dò không xâm lấn tuyệt vời để đánh giá các tổn thương viêm khớp dạng thấp ngay cả khi bệnh được coi là không hoạt động trên lâm sàng.

Ngoài ra, chúng tôi thấy có tới 84/109 khớp ngón gần ngón II tay phải (77,06%), 83/109 khớp bàn ngón II tay phải (76,15%), 69/109 khớp bàn ngón III tay phải (63,3%), 73/109 khớp ngón gần ngón II tay trái (66,97%), 78/109 khớp bàn ngón II tay trái (71,56%) và 60/109 khớp bàn ngón III tay trái (55,05%) bệnh nhân không có viêm trên lâm sàng cả sáu khớp nhưng vẫn có viêm màng hoạt dịch (bảng 3.17). Khi đối chiếu với siêu âm Doppler năng lượng, tỷ lệ bệnh nhân không có viêm cả sáu khớp trên lâm sàng nhưng vừa có viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch là: 11/109 khớp ngón gần ngón II tay phải (10,09%), 14/109 khớp bàn ngón II tay phải (12,84%), 14/109 khớp bàn ngón III tay phải (12,84%), 12/109 khớp ngón gần ngón II tay trái (11,01%), 19/109 khớp bàn ngón II tay trái (17,43%) và 11/109 khớp bàn ngón III tay trái (10,09%) (bảng 3.18). Kết quả này chứng tỏ siêu âm nhạy hơn hẳn thăm khám lâm sàng và X-quang trong việc phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch. Đây là các khớp có tình trạng viêm màng hoạt dịch không triệu chứng (asymptomatic synovitis) hay còn gọi là viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng (subclinical synovitis). Bảng 3.15 khi

tính tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính ở ít nhất một khớp theo từng nhóm mức độ hoạt động bệnh theo DAS28CRP chúng tôi nhận thấy có 7/31 bệnh nhân chiếm 22,06 % ở mức độ bệnh không hoạt động. Ở bảng 3.16 khi tính tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch định tính ở ít nhất một khớp ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng tại cả sáu khớp theo từng nhóm mức độ hoạt động bệnh theo DAS28CRP chúng tôi nhận thấy có 6/29 bệnh nhân chiếm 20,7% ở mức độ bệnh không hoạt động. Facundo Vergara và cộng sự (2018) [92] khi nghiên cứu chỉ số siêu âm doppler năng lượng của 20 khớp cho cả cả bàn tay ở 86 bệnh nhân được đánh giá là không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP tác giả cũng nhận thấy có 23/86 bệnh nhân tương đương 26,7% có ít nhất một khớp có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự tác giả Facundo đều gặp một tỷ lệ trên 20% bệnh nhân không hoạt động trên lâm sàng nhưng vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng.

Tháng 7 năm 2018, Hala M Lotfy và cộng sự nghiên cứu giá trị siêu âm Doppler năng lượng trên 1120 khớp ở 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 tỷ lệ 3,5% trường hợp không hề có biểu hiện viêm trên lâm sàng nhưng vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 2D và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng [56]. Tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng còn được nhiều tác giả khác phát hiện và mô tả. Trên thực tế, cũng như các tác giả khác khuyến cáo, nếu chúng tôi 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 hiện được nhiều hơn [55], [56]. Vì mục

đích cuối cùng của điều trị viêm khớp dạng thấp là đạt được sự lui bệnh, tức là không có tình trạng viêm màng hoạt dịch. Nhưng với sự phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng này làm cho chiến lược quản lý điều trị viêm khớp dạng thấp cũng như định nghĩa về sự thuyên giảm bệnh cần phải thay đổi. Các liệu pháp can thiệp điều trị cần phải tích cực hơn, mạnh mẽ hơn, và cần theo dõi lâu dài nhóm khớp này có thể phát hiện những thay đổi mới mang tính cách mạng trong điều trị. 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 [57], [58]. 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 gần và ngón xa) ở bàn tay bị tổn thương nặng hơn của 49 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 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 [59]. Scheel và cộng sự (2005) thực hiện một nghiên cứu dọc theo dõi 16 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trong 7 năm (từ 1998 – 2005) thấy rằng tổn thương xương khớp phát hiện trên Xquang và siêu âm 4% và 9%, sau 7 năm tỷ lệ này tăng lên là 26% và 49% [54]. 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.

Facundo Vergara và cộng sự (2018) [92] nghiên cứu chỉ số siêu âm doppler năng lượng của 20 khớp cho cả cả bàn tay siêu âm ở hai tay (bao gồm khớp cổ tay, khớp bàn ngón từ 1 đến 5, khớp ngón gần từ 2 đến 5) ở 86 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR/EULAR

2010 và đánh giá là không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP. Ba chỉ số DAS28-siêu âm, hay còn gọi là chỉ số DAS28 hiệu chỉnh theo siêu âm, đã được tạo nên bằng cách thay số khớp sưng trong công thức bằng số khớp PDUS với điểm tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch lần lượt là ≥ 1 , ≥ 2 hoặc ≥ 3 (điểm 0: không có tín hiệu mạch, điểm 1: là có 1 tín hiệu mạch, điểm 2: có 1 hoặc nhiều tín hiệu mạch liên tục nhau và chiếm ít hơn 50% diện tích màng hoạt dịch, điểm 3: tín hiệu mạch chiếm nhiều hơn 50% diện tích màng hoạt dịch). Mục đích của nghiên cứu này tác giả miêu tả hình ảnh siêu âm của các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trong giai đoạn không hoạt động trên lâm sàng và nhằm đánh giá ứng dụng của siêu âm doppler năng lượng màng hoạt dịch nhằm phân loại lại mức độ hoạt động trên siêu âm ở những bệnh nhân này. Kết quả 86 bệnh nhân không hoạt động trên lâm sàng có 23 bệnh nhân tương đương 26,7% có ít nhất một khớp có tín hiệu mạch trên siêu âm. 13% bệnh nhân được xếp lại vào mức độ hoạt động nhẹ khi dùng chỉ số DAS28 siêu âm với phân độ tín hiệu mạch ≥ 1 ; 12% với phân độ tín hiệu mạch ≥ 2 ; 2% với phân độ tín hiệu mạch ≥ 3). Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng là 7/31 bệnh nhân chiếm 22,6%. Theo Aydin và cộng sự (2017) siêu âm là một công cụ hỗ trợ cần thiết nên có cùng với thăm khám lâm sàng, vì đây là phương pháp có độ nhạy cao trong phát hiện quá trình viêm, cho nhiều thông tin hơn về mức độ tổn thương khớp, kể cả với bệnh nhân đang trong giai đoạn không hoạt động trên lâm sàng. Tình trạng viêm màng hoạt dịch phát hiện bởi siêu âm, mà không phải bởi thăm khám lâm sàng ở những bệnh nhân không triệu chứng, được gọi là viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng. Siêu âm đã được chứng minh là hữu ích trong việc phát hiện các thay đổi viêm dưới lâm sàng ở các khớp [92]. Một số nghiên cứu đã chứng minh sự quan trọng của siêu âm như một yếu tố tiên

lượng và dự đoán riêng biệt cho các tiến triển tổn thương trên Xquang và sự hình thành các khuyết xương [108], Sự có mặt của các tín hiệu siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch luôn có vai trò dự đoán đợt tái phát trên các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đang trong giai đoạn không hoạt động trên lâm sàng [109]. Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào chứng minh được rằng những phát hiện được trên siêu âm nên được áp dụng nhằm thay đổi quá trình điều trị [110]. Trong tương lai gần, chiến lược “điều trị theo mục tiêu” dựa trên siêu âm có thể là một lựa chọn hợp lý nhằm cải thiện điều trị và tiên lượng cho bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [111]. Tuy nhiên, khi theo dõi 31 bệnh nhân không hoạt động theo DAS28CRP sau 6 tháng điều trị có 17 bệnh nhân được theo dõi và khám lại đầy đủ bao gồm cả 7 bệnh nhân có viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng. Trong 7 bệnh nhân này có một bệnh nhân chuyển thành mức độ hoạt động bệnh nặng và bệnh nhân sau đó bỏ thuốc điều trị đi dùng thuốc nam, 4 bệnh nhân chuyển thành mức độ hoạt động bệnh trung bình sau 3 tháng và sau đó được điều trị thuốc sinh học, 2 bệnh nhân còn lại mức độ hoạt động bệnh không thay đổi sau 6 tháng điều trị. Đồng thời trong 31 bệnh nhân có 4 bệnh nhân chỉ có viêm màng hoạt dịch, sau sáu tháng siêu âm lại bệnh nhân có tình trạng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm; khi đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28CRP sau sáu tháng có 2 bệnh nhân ở mức độ hoạt động bệnh nhẹ và 2 bệnh nhân ở mức độ bệnh hoạt động trung bình. Mặc dù số lượng theo dõi được sau điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế nhưng chúng tôi thấy rằng nên tiếp tục theo dõi dọc với số lượng lớn hơn nhóm bệnh nhân viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng này để tìm ra một chỉ số có giá trị hơn bao gồm cả lâm sàng và siêu âm thay vì chỉ tập trung vào lâm sàng đối với nhóm không hoạt động trên lâm sàng.

4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CHỈ SỐ US6 SCORE VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH

4.2.1. Mối liên quan giữa chỉ số cộng dồn bề dày màng hoạt dịch sáu khớp với một số đặc điểm lâm sàng và một số thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh

Giá trị đặc biệt của siêu âm trong viêm khớp dạng thấp ngoài phát hiện tổn thương viêm màng hoạt dịch còn có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong việc đánh giá mức độ hoạt động bệnh. Một loạt các nghiên cứu đã công bố các bảng điểm hay các chỉ số viêm màng hoạt dịch phát hiện trên siêu âm 2D được ứng dụng đánh giá mức độ hoạt động trong viêm khớp dạng thấp. Năm 2003, Clio Ribbens và cộng sự, nghiên cứu giá trị của siêu âm 2D và siêu âm Doppler màu đánh giá hiệu quả điều trị 11 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sử dụng thuốc kháng TNF- α sau 6 tuần điều trị. Tác giả đánh giá siêu âm 2D trên 233 khớp ở bàn tay (20 khớp cổ tay, 110 khớp bàn ngón và 103 khớp ngón gần 2 bên), tính chỉ số viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 2D (số khớp có màng hoạt dịch dày $> 1\text{mm}$) và chỉ số bề dày màng hoạt dịch cộng dồn (các khớp có bề dày màng hoạt dịch $> 1\text{mm}$) so sánh trước và sau 6 tuần điều trị bằng Infliximab có so sánh với DAS thấy rằng chỉ số viêm màng hoạt dịch và chỉ số bề dày màng hoạt dịch cộng dồn thay đổi một cách có ý nghĩa trước và sau điều trị. Ngoài ra, sự thay đổi 2 chỉ số này có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số hoạt động bệnh DAS [112]. Năm 2005, Scheel và cộng sự nghiên cứu hệ thống tính điểm chỉ số viêm màng hoạt dịch trên siêu âm 2D. Tác giả thực hiện siêu âm 368 khớp bàn ngón và ngón gần ở 46 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp từ ngón 2 đến ngón 5, chỉ số viêm màng hoạt dịch trên siêu âm được tính theo thang điểm định lượng (bề dày màng hoạt dịch tính bằng mm) và bán định lượng (0: không dày màng hoạt dịch/không tràn dịch;

1: dày nhẹ màng hoạt dịch/tràn dịch ít; 2: dày màng hoạt dịch trung bình/tràn dịch mức độ vừa; 3: dày màng hoạt dịch nhiều/tràn dịch nhiều) có so sánh với 80 khớp bàn ngón và ngón gân ở 10 người khỏe mạnh và đối chiếu với kết quả MRI. Tác giả công bố rằng chỉ số viêm màng hoạt dịch trên siêu âm theo thang điểm định lượng và thang điểm bán định lượng có giá trị như nhau và đều có mối tương quan chặt chẽ với chỉ số DAS28 [113].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp sáu khớp trên siêu âm mode 2D với số khớp sưng, số khớp đau, với thời gian cứng khớp buổi sáng, điểm VAS, thời gian bị bệnh, thang điểm HAQ thấy có mối tương quan mức độ lỏng lẻo (bảng 3.27). Chỉ số siêu âm sáu khớp cộng dồn có mối liên qua với các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh DAS28CRP, DAS28máu lắng, SDAI và CDAI (bảng 3.28).

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

Khi đối chiếu mức độ tăng sinh mạch trên siêu âm với các thăm khám tại sáu khớp, chúng tôi thấy rằng mức độ tăng sinh mạch định tính và định lượng đều có mối liên quan mức độ lỏng lẻo với số khớp sưng, số khớp đau, điểm VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng và thang điểm HAQ với $p < 0,001$. Chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch cộng dồn không có mối liên quan với thời gian bị bệnh (bảng 3.31). Trong nghiên cứu của Mihaela (2010) trên đối tượng là 32 bệnh nhân viêm khớp thiếu niên tự phát, kết quả cho thấy siêu âm doppler năng lượng phát hiện mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, tốc độ máu lắng giờ đầu và CRP trong việc phát hiện đợt tiến triển của bệnh có độ nhạy tương ứng là 90,4%; 57% và 28,5%. Độ đặc hiệu của siêu âm doppler năng lượng trong nghiên cứu này là 89,5%. Có mối tương quan tuyến tính giữa chỉ số siêu âm doppler năng

lượng ở các khớp đau và đã từng đau với thang điểm VAS. Khi sử dụng test Kappa để đánh giá phần trăm đồng thuận giữa hai phương pháp siêu âm doppler năng lượng và khám lâm sàng khi chẩn đoán đợt tiến triển của bệnh, tác giả nhận thấy có sự tương đồng ở mức độ cao giữa thang điểm siêu âm doppler năng lượng và thang điểm VAS do bác sỹ đánh giá với $k = 0,799$. Tuy nhiên, sự đồng thuận này ở mức độ thấp giữa chỉ số viêm cấp tốc độ máu lắng giờ đầu và CRP với thang điểm VAS của bác sỹ (k lần lượt là 0,356 và 0,225). Tác giả đi đến kết luận các chỉ số viêm cấp hiện tại đang được sử dụng như CRP và tốc độ máu lắng giờ đầu không đủ độ nhạy trong việc dự đoán đợt tiến triển của bệnh. Sử dụng siêu âm doppler năng lượng đánh giá mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch có độ nhạy và độ đặc hiệu cao [95].

Naredo và cộng sự (2008) khi nghiên cứu 367 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp dùng chỉ số siêu âm 28 khớp cũng nhận thấy có mối tương quan giữa chỉ số tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch 28 khớp với chỉ số DAS28CRP với $p < 0,0005$ [92].

Trong thập niên gần đây, việc sử dụng siêu âm trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT tăng lên nhanh chóng. Sự tăng sinh mạch máu trong viêm màng hoạt dịch gây ra một loạt các quá trình sinh bệnh học trong VKDT. Siêu âm Doppler năng lượng đã được chứng minh có độ nhạy cao trong việc phát hiện sự tăng sinh mạch, một dấu hiệu rất đặc trưng của đáp ứng quá trình viêm và mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch có thể được sử dụng như là một phương pháp đo lường trực tiếp mức độ hoạt động bệnh [114]. Rất nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa sự tăng sinh tín hiệu Doppler và các chỉ số xét nghiệm của pha viêm trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT. Cụ thể, có mối tương quan giữa tín hiệu Doppler MHD với giá trị của tốc độ máu lắng, CRP [112], [115]. Tương tự, có mối

liên quan giữa tín hiệu Doppler và các yếu tố đánh giá sự hoạt động bệnh như mức độ đau, số khớp sưng, số khớp đau trong 28 khớp theo thang điểm DAS28. Vậy cần đánh giá bao nhiêu khớp trên siêu âm Doppler để đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT là hợp lý?

Ribbens và cộng sự (2003) [73] cũng sử dụng siêu âm Doppler năng lượng để theo dõi những thay đổi của viêm màng hoạt dịch sau 6 tuần điều trị bằng Infliximab tại các khớp cổ tay, bàn ngón và ngón gần hai tay ở 11 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đợt tiến triển. Tác giả nhận thấy bề dày màng hoạt dịch và mức độ tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ở tất cả các khớp sưng đều giảm có ý nghĩa thống kê sau 6 tuần điều trị.

Filipucci 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 viêm khớp dạng thấp 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 giảm có ý nghĩa thống kê hơn so với chỉ số DAS 28 sau 2 tuần điều trị

Năm 2008, Naredo và cộng sự nghiên cứu đánh giá siêu âm Doppler năng lượng 12 khớp so sánh với trên 44 khớp trước và sau điều trị 6 tháng các tác nhân sinh học. Kết quả cho thấy: đánh giá mức độ hoạt động bệnh trên siêu âm 12 khớp có mối liên quan chặt chẽ với siêu âm trên 44 khớp và thang điểm DAS28. Đặc biệt đánh giá mức độ hoạt động bệnh bằng siêu âm Doppler năng lượng 12 khớp còn phát hiện các thay đổi sau điều trị ngay sau 2 tuần, sớm hơn chỉ số DAS28 [116]. Cùng năm 2008, Esperanza Naredo và cộng sự đã nghiên cứu [75] tại 25 trung tâm của Tây Ban Nha để theo dõi sự thay đổi của viêm màng hoạt dịch của 28 khớp (bao gồm: khớp vai, khớp khuỷu, cổ tay, bàn ngón, ngón gần, khớp gối hai bên) so sánh với chỉ số DAS

28 ở 278 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng kháng TNF- α sau 1,3,6 và 12 tháng. Các chỉ tiêu đánh giá bao gồm: điểm đau VAS, số khớp sưng, số khớp đau, thang điểm đánh giá chức năng HAQ, CRP, tốc độ máu lắng, RF, DAS28 và chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch. Chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch được tính bằng tổng số của phân độ bề dày màng hoạt dịch, bề dày dịch khớp và định tính mức độ tăng sinh màng hoạt dịch trên tổng số 28 khớp. Bề dày màng hoạt dịch và bề dày dịch khớp được phân theo ba mức: 0 (không có dịch hoặc màng hoạt dịch không dày), 1 (mức độ nhẹ), 2 (mức độ trung bình), 3 (mức độ nhiều). Định tính mức độ tăng sinh màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng chia thành 3 mức: 0 điểm (không có tín hiệu mạch); 1 điểm (xung huyết nhẹ, có các tín hiệu mạch đơn lẻ ≤ 3 tín hiệu); 2 điểm (xung huyết trung bình > 3 tín hiệu mạch hoặc các tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm $< \frac{1}{2}$ diện tích màng hoạt dịch); 3 điểm (xung huyết nhiều, các tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm $> \frac{1}{2}$ diện tích màng hoạt dịch). Kết quả cho thấy rằng có mối tương quan tuyến tính thuận trong sự cải thiện chỉ số DAS 28 và mức độ tăng sinh màng hoạt dịch sau điều trị; trong đó các chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch thay đổi có ý nghĩa thống kê sớm hơn với chỉ số DAS28 với $p < 0,001$.

Nghiên cứu của Backhaus và cộng sự năm 2009 [76] tại Đức trên 120 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng thuốc DMARDs và/hoặc kháng TNF α tại các thời điểm bắt đầu điều trị, sau 3 tháng và sau 6 tháng. Bảy vị trí khớp ở bàn tay hoặc bàn chân (gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón II, III, khớp ngón gần ngón II, III của tay và khớp bàn ngón II và V bàn chân) có biểu hiện sưng hoặc đau sẽ được chọn để siêu âm kiểm tra. Kết quả sau 6 tháng điều trị chỉ số DAS28 và chỉ số siêu âm 7 khớp của Đức này đều giảm có ý nghĩa thống kê. Như vậy siêu âm Doppler năng lượng 7 khớp theo

trường phái Đức là một công cụ hữu ích trên lâm sàng để đánh giá mức độ đáp ứng với điều trị của thuốc.

Năm 2011, Hammer và cộng sự đã đánh giá siêu âm Doppler năng lượng trên sự phối hợp 7 khớp, 12 khớp, 28 khớp, 48 khớp và 78 khớp so sánh trước và sau 1 năm điều trị bằng Adalimumab. Tác giả kết luận rằng đánh giá siêu âm Doppler trên số khớp ít hơn vẫn có hiệu lực tương tự như đánh giá toàn bộ các khớp [117]. Do khớp bàn ngón II, III và khớp ngón gần ngón II hai tay là những vị trí khớp hay gặp tổn thương và là vị trí đặc hiệu trong bệnh VKDT. Nên chỉ số US6 cho sáu khớp chúng tôi lựa chọn trong nghiên cứu là chỉ số có ít số khớp đánh giá mà vẫn có hiệu quả cao trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh bằng siêu âm.

Năm 2015, Marina và cộng sự [36] đã thực hiện nghiên cứu APPRAise kéo dài 24 tuần trên 89 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại 21 trung tâm của một số nước Châu Âu (Đan Mạch, Pháp, Đức, Hungary, Ý, Tây Ban Nha, Anh và Na Uy). Đây là một nghiên cứu đơn, tiêu chuẩn chọn bệnh nhân gồm: các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ACR 1987, thời gian bị bệnh ít nhất 6 tháng, đã được điều trị bằng Methotrexat liều $\geq 15\text{mg/tuần}$ liên tục ít nhất là 3 tháng trước đó và chưa được điều trị thuốc sinh học nào trước đó, bệnh đang ở giai đoạn hoạt động DAS28CRP $\geq 3,2$ với số khớp sưng và khớp đau > 6 khớp, CRP cao hơn ở mức bình thường. Các bệnh nhân được điều trị bằng abatacept với liều 10mg/kg tại các thời điểm ngày thứ 1, tuần thứ 2, 4, 8, 12, 16, 20 và 24; phối hợp với Methotrexat liều $\geq 15\text{mg/tuần}$, liều corticosteroid sử dụng dạng uống $\leq 10\text{mg/ngày}$. 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 DAS28 thay đổi chậm hơn, ở tuần thứ 8 hiệu số DAS là 1,2. Qua nghiên cứu các tác giả khẳng định, siêu âm là công cụ tốt để theo dõi đáp ứng điều trị sớm abatacept.

Năm 2015, Annamaria Iagnocco và cộng sự [77] 68 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 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 bao gồm: số khớp sưng, số khớp đau, điểm đau VAS, DAS28 và các chỉ số về xét nghiệm gồm tốc độ máu lắng và CRP. Tất cả các bệnh nhân đều được siêu âm Doppler năng lượng sáu 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). Từ chỉ số siêu âm Doppler năng lượng này, 3 thang điểm khác cũng được tính toán theo bao gồm: chỉ số đánh giá khả năng có viêm (từ 0-18 cho bề dày màng hoạt dịch, dịch khớp và mức độ tăng sinh mạch máu), chỉ số đánh giá về khớp (từ 0-18 tại khớp bàn ngón II, cổ tay và khớp gối) và điểm số tổng thể (từ 0-54, tính tổng điểm các chỉ số trên). 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 (bàn ngón II với $p = 0,003$, gối với $p = 0,002$, cổ tay với $p = 0,0001$). Tất cả các chỉ số lâm sàng và xét nghiệm cũng đều giảm có ý nghĩa thống kê (với $p = 0,0001-0,001$). Có mối tương quan thuận giữa sự giảm tổng điểm siêu âm và thang điểm DAS28 ($r = 0,38$; $p = 0,001$). Tác giả kết luận chỉ số siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch đã thay đổi quan điểm về theo dõi đáp ứng điều trị trong thời gian ngắn của liệu pháp kháng TNF α trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Đánh giá đáp ứng điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp dựa vào theo dõi kết quả siêu âm ở một số lượng khớp nhất định cho phép thực hiện được trong thực hành lâm sàng và được coi như một công cụ hữu ích.

Năm 2015, Halil Harman và cộng sự [78] đã thực hiện một nghiên cứu theo dõi dọc sự thay đổi về chỉ số siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng và mối tương quan giữa siêu âm với các chỉ số lâm sàng, chỉ số chức năng ở

bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mới được chẩn đoán. Các chỉ số theo dõi bao gồm: siêu âm và siêu âm Doppler năng lượng (khớp bàn ngón, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân), tính chỉ số DAS44, tốc độ máu lắng, nồng độ CRP ở 68 bệnh nhân 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. Sau 6 tháng, tất cả chỉ số màng hoạt dịch các khớp, trừ khớp gối, khuỷu và cổ chân đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điểm DAS44 giảm chậm ở thời điểm sau 12 tháng ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mới được chẩn đoán này so với các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian bị bệnh > 3 tháng. Sự giảm viêm màng hoạt dịch trên siêu âm ở các khớp lớn như khớp gối, khuỷu, và cổ chân 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 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.

KẾT LUẬN

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

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

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

- + Khớp ngón gần ngón II tay phải: 2,5%; 83,8%; 49,7% và 19,7%
- + Khớp bàn ngón II tay phải: 1,3%; 80,8%; 58,5% và 21%
- + Khớp bàn ngón III tay phải: 0%; 69,9%; 46,4% và 21,4%
- + Khớp ngón gần ngón II tay trái: 3,0%; 78,6%; 45,4% và 18,3%
- + Khớp bàn ngón II tay trái: 1,7%; 80,8%; 55,8% và 24%
- + Khớp bàn ngón III tay trái: 2,2%; 64,2%; 51,9% và 16,2%

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu đạt được, chúng tôi xin có kiến nghị như sau: nên sử dụng chỉ số siêu âm doppler năng lượng sáu khớp để phát hiện tình trạng viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng ở nhóm bệnh nhân không hoạt động theo thang điểm DAS28CRP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sherrer YS và Bloch DA) (2005)**, "The development of disability in rheumatoid arthritis", *Arthritis and Rheumatism*. 29(4), pp. 494 - 500.
2. **Trần Ngọc Ân (2001)**, "Chẩn đoán và điều trị y học hiện đại tập 1", *NXB Y học*.
3. **Bệnh học Nội khoa tập 1, Bài giảng dành cho đối tượng sau đại học (2009)**, *NXB Y học*, pp. 381 - 394.
4. **Curtis Jeffrey R (2012)**, "Validation of a novel Multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity", *Arthritis Care & Research*. 64(12), pp. 1794-1803.
5. **Smolen JS Landewe R, Breedveld FC, (2014)**, "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update", *Ann Rheum Dis*. 73, pp. 492-509.
6. **Becker J-C Wells G and 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.
7. **George Wells (2008)**, "Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) and EULAR response criteria based on CRP against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR", *Ann Rheum Dis*, pp. 954 - 960.
8. **Rhodes B and 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.

9. **Fiona M McQueen Neal Stewart, Jeff Crabbe, Elizabeth Robinson, Sue Yeoman, và Paul L J Tan Lachy McLean (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, pp. 350–356.
10. **Backhaus Burmester, Gerber, Grassi, Machold, Swen, Wakefield, Manger (2001)**, "Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology", *Ann Rheum Dis.* 60, pp. 641-649.
11. **Kane D Grassi W, Sturrock R and Balint, (2004)**, "A brief history of musculoskeletal ultrasound: 'From bats and ships to babies and hips'", *Rheumatology.* 43, pp. 931 - 933.
12. **Huajun Xu Yingchun ZhangEmail author, Huimei Zhang, Caishan Wang and Pan Mao (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.
13. **Peter mandl esperanza naredo, richard j. Wakefield, philip g. Conaghan, and maria antonietta d'agostino (2011)**, "A Systematic Literature Review Analysis of Ultrasound Joint Count and Scoring Systems to Assess Synovitis in Rheumatoid Arthritis According to the OMERACT Filter". 38(9), pp. 2055-2062.
14. **Molta Ch Clair WE et al (2007)**, "Biologics in general medicine", *Chapter 4: Etanercept*, pp. 32 - 41.
15. **The 18th edition of Harrison's Principles of Internal Medicine (2012)**, "Rheumatoid Arthritis".
16. **Feldmann M Brennan FM, Maini RN, (1996)**, "Role of cytokines in rheumatoid arthritis", *Ann Rev Immunol.* 14, pp. 397 - 440.
17. **Choy EH Panayi GS (2001)**, "Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis", *N Engl J Med.* 344(12), pp. 907-916.

18. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012)**, Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, Viêm khớp dạng thấp, *NXB Y học*, pp. 9-45.
19. **Bệnh học Nội khoa tập 1 (2009)**, Bài giảng dành cho đối tượng sau đại học, *NXB Y học*, pp.381 - 394.
20. **Ananya Mandal MD (2014)**, *Rheumatoid Arthritis Nodules*, News Medical - Life Sciences & Medicine LIFE SCIENCES & MEDICINE, truy cập ngày January 6, 2016 web <http://www.newsmedical.net/health/Rheumatoid20Arthritis20Nodules.aspx>.
21. **Ziff M (1990)**, "The rheumatoid nodule", *Arthritis Rheum.* 33, pp. 761-7.
22. **Highton J, Palmer DG, Smith MD, et al. (1990)**, "Phenotypic markers of lymphocyte and mononuclear phagocyte activation within rheumatoid nodules", *J Rheumatol.* 17, pp. 1130-6.
23. **Hessian PA, Highton J, Kean A, et al. (2003)**, "Cytokine profile of the rheumatoid nodule suggests that it is a Th1 granuloma", *Arthritis Rheum.* 48, pp. 334-8.
24. **Lisa K. Stamp, Andrea Easson, Ulrike Lehnigk, et al. (2008)**, "Different T cell subsets in the nodule and synovial membrane: Absence of interleukin-17A in rheumatoid nodules", *Arthritis & Rheumatism.* 58(6), pp. 1601–1608.
25. **Watts RA, Caruthers DM và Symmons DP et al (1994)**, " The incidence of rheumatoid vasculitis in the Norwich Health Authority", *Br J Rheumatol.* 33, pp. 832-833.
26. **Lyngkaran P, Limaye V và Hill C et al (2003)**, "Rheumatoid vasculitis following influenza vaccination", *Rheumatology* 42, pp. 907-909.
27. **O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, et al. (2013)**, "Rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD)", *Eur J Intern Med.* 24, pp. 597-603.

28. **Marigliano B, Soriano A và Margiotta D et al (2013)**, "Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis", *Autoimmun Rev.* 12, pp. 1076-1084.
29. **Doyle TJ, Lee JS, Dellaripa PF, et al. (2014)**, "A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease", *Chest* 145, pp. 454-463.
30. **Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. (2011)**, "Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality", *Am J Respir Crit Care Med.* 183, pp. 372-378.
31. **Fischer A, Solomon JJ và Du Bois RM et al (2012)**, "Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease", *Respir Med.* 106, pp. 1040-1047.
32. **Megan Shaw, Bridget F. Collins, Lawrence A. Ho, et al. (2015)**, "Rheumatoid arthritis-associated lung disease", *European Respiratory Review.* 24(135), pp. 1-16.
33. **Mohammad Bagher Owlia, SeyedMohammad YousofMostafavi PourManshadi và Nafiseh Naderi (2012)**, "Cardiac Manifestations of Rheumatological Conditions: A Narrative Review", *ISRN Rheumatol*, pp. doi: 10.5402/2012/463620.
34. **Đỗ thị Thanh Thủy (2000)**, *Bước đầu nghiên cứu nồng độ Protein C phản ứng trong huyết thanh bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*, Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y khoa, trường Đại học Y Hà Nội.
35. **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, pp. 9 - 35.
36. **Maria-Antonietta D'Agostino^{1 2}, Richard J Wakefield³, Hilde Berner-Hammer⁴, Olivier Vittecoq⁵, Georgios Filippou⁶, Peter Balint⁷, Ingrid Möller⁸, Annamaria Iagnocco⁹, Esperanza**

- Naredo¹⁰, Mikkel Østergaard¹¹, Maarten Boers¹², Corine Gaillez¹³, Karina Van Holder¹⁴, (2015)**, "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 Open Access", *Ann Rheum Dis.* 0, pp. 1-7.
37. **Thomas J Oligino và Stacie A Dalrymple (2003)**, "Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis", *Arthritis Res Ther.* 5, pp. 7 - 11.
 38. **Frank C. Arnett Steven M. Edworthy, Daniel A. Bloch, Dennis J. Mcshane, James F. Fries, Norman S. Cooper, Louis A. Healey, (1988)**, "The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis", *Arthritis and Rheumatism.* 31(3), pp. 315 - 324.
 39. **Daniel Aletaha Tuhina Neogi, Alan J Silman, Julia Funovits, David Felson, Clifton O Bingham III, Neal S Birnbaum, Gerd R Burmester, Vivian P Bykerk, Marc D Cohen, (2010)**, "2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative", *Arthritis and Rheumatism.* 62(9), pp. 2569 - 2581.
 40. **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.
 41. **Fransen J van Riel PL (2005)**, "The Disease Activity Score and the EULAR response criteria", *Clin Exp Rheumatol.* 23, pp. 93-9.
 42. **Prevoo ML van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte và 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.

43. **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.
44. **Goekoop-Ruiterman YP de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, Nielen và 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.
45. **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.
46. **Seror R Tubach F, Baron G, Guillemin F, Ravaud P, (2010),** "Measure of function in rheumatoid arthritis: individualized or classical scales?", *Ann Rheum Dis*. 69, pp. 97-101.
47. **Abe A Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K, (2008),** "Disease activity and the course of elbow joint deterioration over 10 years in the patients with early rheumatoid arthritis", *Clin Rheumatol*. 27, pp. 867-72.
48. **Aletaha D Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et và al et (2005),** "Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score", *Arthritis Res Ther*. 7, pp. 796-806.
49. **Shaver TS Anderson JD, Weidensaul DN, Shahouri SS, Busch RE, và Mikuls TR et al (2008),** " The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice", *J Rheumatol*. 35, pp. 1015-22.
50. **Balsa A de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martin-Mola E, (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, pp. 683-90.

51. **Van der Heijde D et al (2008)**, "Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial", *Ann Rheum Dis.* 67, pp. 1267 - 1270.
52. **Wakefield RJ, Iagnocco A và Filippucci et al (2007)**, "The OMERACT Ultrasound Group: Status of Current Activities and Research Directions", *J Rheumatology.* 34, pp. 848 - 851.
53. **Mihaela Sparchez, Daniela Fodor và Nicolae Miu) (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.
54. **Scheel AK Hermann KGA et al (2006)**, "Prospective 7 years follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints", *Annals of the Rheumaitc Diseases.* 65, pp. 595 - 600.
55. **Grassi W. và Cervini C. (1998)**, "Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique", *Ann Rheum Dis.* 57(5), pp. 268-71.
56. **Hala M.Lotfy Hadeel M et al (2018)**, "The role of Doppler Ultrasonography in evaluating disease activity in a group of juvenile idiopathic arthritis patients", *Original Article*, pp. <https://doi.org/10.1016/j.ejrnrm.2018.05.006>.
57. **Scheel AK và Hermann KGA et al (2006)**, "Prospective 7 years follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints", *Annals of the Rheumaitc Diseases*, pp. 595 - 600.
58. **Grassi W., Filippucci E., Farina A., et al. (2001)**, "Ultrasonography in the evaluation of bone erosions", *Ann Rheum Dis.* 60(2), pp. 98-103.

59. **Backhaus M Burmester GR, Sandroock D et al (2002)**, "Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joint", *Ann Rheum Dis.* 61(10), pp. 895 - 904.
60. **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.
61. **Vreju FL Ciurea M (2011)**, "Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis", *Rom J Morphol Embryol*, pp. 637 - 643.
62. **Klauser A Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M, Sanchez E, Iagnocco A, Schmidt W, Bruyn G, Kane D, O'Connor P, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere M, Swen N, Kainberger F, Ostergaard M, Brown A, Machold K, Conaghan P, (2005)**, " Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology", *J Rheumatol.* 32, pp. 2485-2487.
63. **Smolen JS Landewe R et al (2010)**, "EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drug", *Ann Rheum Dis.* 10, pp. 1 - 12.
64. **R. J. Wakefield, P. V. Balint và M. Szkudlarek et al (2005)**, "Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology", *The Journal of Rheumatology.* 32(12), pp. 2485-2487.
65. **Cooperberg PL Tsang I, Truelove L, Knickerbocker WJ, (1978)**, "Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee", *Radiology.* 126, pp. 759 - 63.

66. **De Flaviis L Scaglione P, Nessi R, Ventura R, Calori G (1988),** "Ultrasonography of the hand in the rheumatoid arthritis ", *Acta Radiol.* 29, pp. 457-60.
67. **Mendonça Yazbek, Laurindo, Bertolo, (2011),** "Wrist ultrasound analysis of patients with early rheumatoid arthritis", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, pp. 11-15.
68. **Carolina Botar-Jid Sorana Bolboaca (2010),** "Gray scale and power Doppler ultrasonography in evaluation of early rheumatoid arthritis", *Medical Ultrasonography*, pp. 300 - 305.
69. **Fl. Vreju1) m. Ciurea2), anca roşu1), anca muşetescu1), và d. Grecu3) paulina ciurea1 (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. 637–643.
70. **Shin-ya Kawashiri1 Atsushi Kawakami1, Naoki Iwamoto1, Keita Fujikawa1,, Katsuya Satoh2 Mami Tamai3, Hideki Nakamura1, Akitomo Okada1,, Tomohiro Koga1 Satoshi Yamasaki1, Hiroaki Ida4, Tomoki Origuchi5 and, et al. (2011),** "The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis", *Rheumatology.* 50, pp. 962 - 965.
71. **Tian Jing Chen Jinwei, Lifen, Xie Xi, (2013),** "Grey scale and power doppler ultrasonographic assessment of bone erosion and disease activity in early rheumatoid arthritis", *J Cent South Univ.* 38(12), pp. 1270 - 4.
72. **Arnoldas Ceponis Maika Onishi, Harry G, Bluestein, Kenneth Kalunian, Jeanne Townsend and Arthur Kavanaugh (2014),**

"Utility of the ultrasound examination of the hand and wrist joints in the management of established rheumatoid arthritis", *Arthritis care and research*. 66(2), pp. 236 - 244.

73. **Clio Ribbens et al (2003)**, "Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor- α treatment: Pilot study", *Radiology*. 229, pp. 562-569.
74. **Filippucci E Lagnocco A et al (2006)**, "Power doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wist joint in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab", *Ann Rheum Dis*. 65, pp. 1433 - 1437.
75. **Esperanza Naredo Manuel Rodriguez (2008)**, "Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis", *Arthritis and Rheumatism*. 58(8), pp. 515 - 522.
76. **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 & Rheumatism*. 61(9), pp. 1194 - 1201.
77. **Annamaria Iagnocco¹ Annacarla Finucci¹, Fulvia Ceccarelli¹, Carlo Perricone¹, Vasilia Iorgoveanu¹ and Guido Valesini¹, (2015)**, "Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis", *oxford journals*. 54(10), pp. 1890-1896.
78. **Halil Harman İbrahim Tekeoğlu, Sibel Takçı, Ayhan Kamanlı, Kemal Nas, Sibel Harman, (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", *Clinical Rheumatology*. 34(8), pp. 1367-1374.

79. **Lê thị Liễu (2008)**, "Nghiên cứu các giai đoạn tiến triển của bệnh VKDT qua lâm sàng và siêu âm khớp cổ tay", *Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y khoa*. trường Đại học Y Hà Nội.
80. **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", *Luận văn thạc sỹ Y học*. trường Đại học Y Hà Nội.
81. **Lê Ngọc Quý (2013)**, "Nghiên cứu đặc điểm siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay bệnh nhân viêm khớp dạng thấp", *Luận văn thạc sỹ Y học*. Trường đại học Y Hà Nội.
82. **B. Bruce J.F.Fries (2005)**, "The Health Assessment Questionnaire (HAQ)", *Clin Exp Rheumatol*. 23(39), pp. S14-S18.
83. **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*.
84. **Gasińska T (1974)**, "Barnett-Nordin metacarpal index and Lichtwitz calcium binding test in the diagnosis of osteoporosis in elderly subjects", *Article in Polish*. 29(33), pp. 1437 - 1438.
85. **E. G. McNally (2008)**, "Ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status", *Skeletal Radiology*. 37(2), pp. 99-113.
86. **Rintelen B Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Hartl E, Leeb BF, (2008)**, "SDAI/CDAI levels in rheumatoid arthritis patients are highly dependent on patient's pain perception and gender", *Scand J Rheumatol*. 37, pp. 410-3.
87. **Nguyễn Thu Hiền (2001)**, Nghiên cứu mô hình bệnh tật tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm 1991 - 2001, *trường Đại học Y Hà Nội*.
88. **Hoàng Trung Dũng (2011)**, "Nghiên cứu áp dụng DAS28-CRP trong xác định mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp", *trường Đại học Y Hà Nội*.

89. **Ohrndorf S Backhaus M và al Kellner H et (2009)**, "Evaluation of a novel 7-Joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project", *Arthritis & Rheumatism*. 61(9), pp. 1194 - 1201.
90. **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.
91. **Emery P., Breedveld F. C., Dougados M., et al. (2002)**, "Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide", *Ann Rheum Dis*. 61(4), pp. 290-7.
92. **Aydin S. Z., Pay S., Inanc N., et al. (2017)**, "Which joints and why do rheumatologists scan in rheumatoid arthritis by ultrasonography? A real life experience", *Clin Exp Rheumatol*. 35(3), pp. 508-511.
93. **Lindqvist E., Eberhardt K., Bendtzen K., et al. (2005)**, "Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis", *Ann Rheum Dis*. 64(2), pp. 196-201.
94. **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.
95. **Sparchez M., Fodor D. và Miu N. (2010)**, "The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in Juvenile Idiopathic Arthritis", *Med Ultrason*. 12(2), pp. 97-103.
96. **Vittecoq O và Pouplin S (2003)**, "rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three year prospective study in community recruited patients", *Rheumatology*. 42, pp. 939-946.

97. **Van der Heijde D, Landewe R, Van Vollenhoven R, et al. (2008),** "Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial", *Ann Rheum.* 67, pp. 1267 - 1270.
98. **Richi P., Balsa A., Munoz-Fernandez S., et al. (2002),** "Factors related to radiological damage in 61 Spaniards with early rheumatoid arthritis", *Ann Rheum Dis.* 61(3), pp. 270-2.
99. **Ejbjerg BJ và Narvestad E (2005),** "optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints comparison with conventional high field MRI and radiography", *Ann Rheum.* 64, pp. 1280-1287.
100. **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", *Ann Rheum Dis.* 60(9), pp. 859-68.
101. **Steinbrocker O., Traeger C. H. và Batterman R. C. (1949),** "Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis", *J Am Med Assoc.* 140(8), pp. 659-62.
102. **Aletaha D 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, pp. 100-8.
103. **Filippucci E và Lagnocco A et al (2006),** "Power doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wist joint in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab", *Ann Rheum Dis.* 65, pp. 1433 - 1437.

104. **Scheel AK1 Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Müller GA, Burmester GR, Backhaus M, (2005),** "A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.* 52(3), pp. 733 - 743.
105. **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.
106. **Ozgocmen S., Kiris A., Kocakoc E., et al. (2004),** "Evaluation of metacarpophalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis by power Doppler technique: relationship between synovial vascularization and periarticular bone mineral density", *Joint Bone Spine.* 71(5), pp. 384-8.
107. **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.
108. **Kawashiri SY Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, et al (2014),** "Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion", *Rheumatology (Oxford).* 5(3), pp. 562-9.
109. **Nguyen H Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A (2014),** "Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis", *Rheumatology (Oxford).* 5(3), pp. 2110–8.
110. **Dale J Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al (2016),** "Targeting ultra- sound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial", *Ann Rheum Dis.* 75, pp. 1043–5 0.

111. **Horton SC Tan AL, Freeston JE, Wakefield RJ, Buch MH, Emery P (2016)**, "Discor- dance between the predictors of clinical and imaging remission in patients with early rheumatoid arthritis in clinical practice: implications for the use of ultrasound within a treatment-to-target strategy", *Rheumatology (Oxford)*. 5(5), pp. 1177–8 7.
112. **Ribbens C 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 - 569.
113. **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.
114. **Ellegaard K Torp-Pedersen S, Terlev L, (2009)**, "Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis--assessment of concurrent validity.", *Rheumatology*. 48(3), pp. 254 - 257.
115. **Vreju FL và Ciurea M 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*, pp. 637 - 643.
116. **Naredo E 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 - 522.
117. **Hammer HB Kvien TK (2011)**, "Comparisons of 7 to 78 joint ultrasonography score: all different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis", *Arthritis Res Ther*. 13(3), pp. R78.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. Hành chính

Họ và tên:

Tuổi:

Giới:

Nghề nghiệp:

Điện thoại liên hệ:

Thời gian mắc bệnh:

Tiền sử:

Các bệnh lý khác kèm theo

Quá trình điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp (loại thuốc, liều lượng)

2. Lâm sàng

Triệu chứng	Đặc điểm
Số khớp đau	
Số khớp sưng	
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)	
Điểm VAS	

3. Cận lâm sàng

Chỉ số	Kết quả
Hồng cầu (T/l)	
Bạch cầu (G/l)	
Tiểu cầu (G/l)	
GOT/GPT	
RF (IU/ml)	
Anti CCP	
Máu lắng 1h (mm)	
CRP (mg/dl)	
Các xét nghiệm khác	

4. Triệu chứng lâm sàng tại 6 khớp

Vị trí khớp	Khớp đau	Khớp sưng	Điểm VAS	Điểm Richie
Khớp ngón gần ngón II tay phải				
Khớp bàn ngón II tay phải				
Khớp bàn ngón III tay phải				
Khớp ngón gần ngón II tay trái				
Khớp bàn ngón II tay trái				
Khớp bàn ngón III tay trái				

5. Xquang khớp bàn ngón tay

Vị trí khớp	Khoảng cách khe khớp (mm)	Hẹp khe khớp	Số lượng khuyết xương	Dính khớp
Khớp ngón gần ngón II tay phải				
Khớp bàn ngón II tay phải				
Khớp bàn ngón III tay phải				
Khớp ngón gần ngón II tay trái				
Khớp bàn ngón II tay trái				
Khớp bàn ngón III tay trái				

6. Đánh giá giai đoạn bệnh theo Steinbrocker:

7. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo các thang điểm

Thang điểm	Không hoạt động	Hoạt động mức độ nhẹ	Hoạt động mức độ trung bình	Hoạt động mức độ nặng
DAS28CRP				
DAS28 máu lắng				
SDAI				
CDAI				

8. Siêu âm sáu khớp

Vị trí khớp	Dịch khớp		Màng hoạt dịch		TSMHD định tính	TSMHD định lượng		Bào mòn
	Bề dày	Phân độ	Bề dày	Phân độ		Số lượng	Phân độ	
PIP II P								
MCP II P								
MCP III P								
PIP II T								
MCP II T								
MCP III T								

BẢNG CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ SỨC KHOẺ
HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE - HAQ

Họ tên _____

Ngày _____

Trong phần này chúng tôi quan tâm đến việc tìm hiểu các ảnh hưởng của bệnh tình đến khả năng của ông/bà khi thực hiện các chức năng trong cuộc sống hàng ngày. Nếu ông/bà muốn bổ sung thêm bất cứ nhận xét nào hãy viết vào mặt sau của tờ giấy này.

Hãy đánh dấu vào câu mô tả chính xác nhất những khả năng thông thường của ông/bà TRONG 7 NGÀY VỪA QUA:

	Không có BẤT CÚ <u>khó</u> <u>khăn</u> <u>nào</u>	Có MỘT VÀI <u>khó</u> <u>khăn</u>	Có NHIỀU <u>khó</u> <u>khăn</u>	KHÔNG THỂ <u>thực</u> <u>hiện</u>
MẶC VÀ CHỈNH TRANG QUẦN ÁO Ông/bà có thể:				
- Tự mặc quần áo, kể cả buộc dây giày và cài cúc áo?	_____	_____	_____	_____
- Gội đầu?	_____	_____	_____	_____
ĐỨNG DẬY Ông/bà có thể:				
- Đứng dậy từ một chiếc ghế không có tay vịn?	_____	_____	_____	_____
- Lên giường và ra khỏi giường?	_____	_____	_____	_____
ĂN Ông/bà có thể:				
- Dùng đũa để xé một miếng thịt to?	_____	_____	_____	_____
- Nâng một chiếc chén hoặc ly đầy lên miệng?	_____	_____	_____	_____
- Bóc vỏ một quả cam?	_____	_____	_____	_____
ĐI BỘ				

Ông/bà có thể:				
- Đi ra ngoài trời trên một bề mặt bằng phẳng?	_____	_____	_____	_____
- Đi lên năm bậc cầu thang?	_____	_____	_____	_____
Hãy đánh dấu vào bất cứ SỰ TRỢ GIÚP HAY THIẾT BỊ nào mà ông/bà thường sử dụng để thực hiện các hoạt động nói trên:				
_____ Gậy chống _____ Các thiết bị thường sử dụng để mặc quần áo (khóa kéo, bốt đi giày cán dài v.v.) _____ Khung tập đi _____ Dụng cụ chuyên dụng trong nhà bếp _____ Nạng đỡ _____ Ghế tựa đặc biệt hoặc chuyên dụng _____ Xe lăn _____ Dụng cụ khác (Cụ thể: _____)				
Hãy đánh dấu vào bất cứ loại hoạt động nào mà ông/bà thường cần SỰ GIÚP ĐỠ CỦA NGƯỜI KHÁC:				
_____ Mặc và chỉnh trang quần áo _____ Ăn _____ Đứng dậy _____ Đi bộ				

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI KHOA CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
1	Biện thị S	44	Nữ	06.03.18	M06/204
2	Bùi Kim Th	53	Nữ	14.03.18	M06/170
3	Bùi thị B	71	Nữ	08.03.18	M06/206
4	Bùi thị Minh Đ	75	Nữ	06.04.15	M05/238
5	Bùi thị Ng	56	Nữ	17.08.15	M05/439
6	Bùi thị Ph	73	Nữ	30.06.15	M05/352
7	Bùi thị Th	59	Nữ	18.06.15	M05/624
8	Cà thị Y	41	Nữ	13.08.15	M05/385
9	Cao thị S	55	Nữ	21.09.15	M05/613
10	Châu thị Ng	62	Nữ	30.12.15	M05/55
11	Chu thị H	62	Nữ	27.01.15	M05/68
12	Chu thị Ph	66	Nữ	10.06.15	M05/392
13	Nguyễn thị D	67	Nữ	25.03.15	M05/439
14	Chữ thị T	56	Nữ	19.06.15	M05/177
15	Chu thị Th	64	Nữ	19.03.18	M06/205
16	Cù thị Minh Th	49	Nữ	19.03.18	0144_BM_7325 2015225433
17	Đặng thị G	50	Nữ	25.08.15	15070037375 BM1221580
18	Đặng thị M	65	Nữ	05.05.15	M05/353
19	Đặng thị Ngh	61	Nữ	13.05.15	M05/148
20	Đặng thị O	59	Nữ	20.12.17	M06/976
21	Đặng Văn H	54	Nam	26.12.14	M05/457

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
22	Đào thị Th	51	Nữ	16.05.15	M05/133
23	Đinh thị L	55	Nữ	08.06.15	M05/220
24	Đinh thị U	74	Nữ	22.04.15	M05/150
25	Đinh Thị H	58	Nữ	10.03.15	M05/240
26	Đinh thị L	56	Nữ	23.06.15	M05/161
27	Đỗ thị B	71	Nữ	19.08.15	M06/74
28	Đỗ thị B	61	Nữ	07.03.18	M06/199
29	Đỗ thị Kim Ng	56	Nữ	15.07.15	M05/366
30	Đỗ thị L	69	Nữ	06.08.15	M05/611
31	Đỗ thị L	55	Nữ	26.02.18	M06/142
32	Do Thi Mai Th	32	Nữ	29.07.15	M05/483
33	Đỗ thị S	53	Nữ	04.11.15	M05/404
34	Đỗ thị T	62	Nữ	26.05.15	M05/246
35	Đỗ thị T	76	Nữ	06.03.15	M05/236
36	Đỗ thị T	63	Nữ	19.05.15	M05/200
37	Đoàn thị H	46	Nữ	10.09.15	M06/88
38	Đoàn Minh Ng	60	Nữ	23.04.15	M05/291
39	Đoàn thị Th	55	Nữ	21.09.15	M06/45
40	Đoàn Văn Đ	48	Nam	19.03.18	M06/191
41	Dương thị C	62	Nữ	19.03.18	M06/229
42	Dương thị H	53	Nữ	09.06.15	M05/335
43	Dương thị M	40	0	25.08.15	M05/621
44	Dương thị V	61	Nữ	05.03.18	M06/133
45	Giang thị K	61	Nữ	05.03.18	0132_BM_5917 2015089117
46	Hà Thanh T	53	Nữ	13.03.18	M06/175

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
47	Hà Văn K	55	Nam	17.09.15	M05/438
48	Hồ thị L	45	Nữ	05.03.18	M06/168
49	Hoàng thị Đ	52	Nữ	05.05.15	M05/153
50	Hoàng thị H	56	Nữ	28.05.15	M05/221
51	Hoàng thị H	58	Nữ	03.12.15	M05/661
52	Hoàng thị H	64	Nữ	26.11.14	M05/458
53	Hoàng thị M	40	Nữ	11.03.18	M06/233
54	Hoàng thị T	69	Nữ	05.03.18	M06/141
55	Hoàng thị Th	66	Nữ	13.05.15	M05/137
56	Hoàng thị T	50	Nữ	20.12.17	M06/960
57	Lại thị Th	67	Nữ	15.09.15	M05/224
58	Lâm thị Th	50	Nữ	17.11.15	M05/443
59	Lê thị Ái L	59	Nữ	22.12.15	M05/668
60	Lê thị Ánh T	16	Nữ	22.12.15	0151_BM_0818 2016280567
61	Lê thị Hồng Th	36	Nữ	31.03.15	M05/182
62	Lê thị H	44	Nữ	06.04.15	M05/275
63	Lê thị M	64	Nữ	29.05.15	M05/326
64	Lê thị Th	62	Nữ	23.07.15	M05/378
65	Lê Văn B	68	Nam	13.05.15	M05/138
66	Lương thị L	50	Nữ	25.02.16	M05/41
67	Lường thị C	49	Nữ	25.02.16	15100032821 15007321
68	Lương thị H	33	Nữ	01.03.16	M05/2
69	Lương thị Th	37	Nữ	15.09.15	M05/188
70	Lường thị V	53	Nữ	04.06.15	M05/157

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
71	Lương Việt N	74	Nam	11.05.16	M06/55
72	Mạc thị Ng	54	Nữ	25.06.15	M05/369
73	Mai thị Ph	67	Nữ	08.04.15	M05/294
74	Ngô Huy H	78	Nam	19.03.18	M06/248
75	Ngô thị H	63	Nữ	19.03.18	M06/197
76	Ngô thị Th	68	Nữ	07.03.18	M06/184
77	Nguyễn Chiến Th	44	Nam	07.08.15	M05/379
78	Nguyễn Kim Th	55	Nữ	01.12.15	M05/435
79	Nguyễn Mậu Th	58	Nam	12.03.18	M06/200
80	Nguyễn thị Th	65	Nữ	26.11.15	M05/427
81	Nguyễn thị T	58	Nữ	24.09.15	M05/414
82	Nguyễn thị Anh T	56	Nữ	15.05.15	M05/292
83	Nguyễn thị B	53	Nữ	19.06.15	M06/28
84	Nguyễn thị B	59	Nữ	19.05.15	M05/247
85	Nguyễn thị B	53	Nữ	22.04.15	M05/347
86	Nguyễn thị Ch	55	Nữ	21.04.15	152001863
87	Nguyễn thị Ch	70	Nữ	28.12.15	M05/10
88	Nguyễn thị C	72	Nữ	15.06.15	M05/345
89	Nguyễn thị M	67	Nữ	05.12.14	M05/439
90	Nguyễn thị Đ	56	Nữ	20.05.15	M05/204
91	Nguyễn thị D	41	Nữ	04.05.15	M05/144
92	Nguyễn thị H	58	Nữ	08.03.18	M06/194
93	Nguyễn thị H	54	Nữ	11.11.15	M05/434
94	Nguyễn thị H	75	Nữ	21.12.17	M10/398
95	Nguyễn thị H	60	Nữ	30.09.14	M05/403
96	Nguyễn thị L	61	Nữ	14.09.15	M05/453

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
97	Nguyễn thị H	41	Nữ	17.12.15	M05/405
98	Nguyễn thị H	37	Nữ	17.12.15	M05/319
99	Nguyễn thị H	65	Nữ	13.03.18	M06/179
100	Nguyễn thị Hồng M	66	Nữ	11.09.15	M05/689
101	Nguyễn thị H	77	Nữ	14.05.15	M05/152
102	Nguyễn thị H	54	Nữ	23.02.15	M05/135
103	Nguyễn thị K	46	Nữ	09.03.18	M06/132
104	Nguyễn thị L	67	Nữ	26.11.15	M05/494
105	Nguyễn thị L	57	Nữ	18.07.15	M05/457
106	Nguyễn thị L	56	Nữ	22.07.15	M81/124
107	Nguyễn thị M	51	Nữ	15.12.15	M05/686
108	Nguyễn thị M	53	Nữ	20.11.14	M05/449
109	Nguyễn thị M	78	Nữ	20.04.15	M05/166
110	Nguyễn thị M	54	Nữ	03.01.18	M81/6
111	Nguyễn thị M	60	Nữ	15.04.15	M05/228
112	Nguyễn thị M	64	Nữ	22.12.14	M05/450
113	Nguyễn thị M	54	Nữ	14.04.15	M05/239
114	Nguyễn thị Ng	61	Nữ	28.05.15	M05/168
115	Nguyễn thị Ng	54	Nữ	17.06.15	M05/325
116	Nguyễn Thị Ng	55	Nữ	10.01.18	183247569 TN.1801.2363543
117	Nguyễn thị Ngọc O	51	Nữ	22.01.16	M05/81
118	Nguyễn thị N	69	Nữ	07.03.18	M06/159
119	Nguyễn thị N	32	Nữ	05.08.15	M05/552
120	Nguyễn thị Ph	55	Nữ	29.12.17	17122309586 173199079

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
121	Nguyễn thị Ph	44	Nữ	25.11.15	M05/538
122	Nguyễn thị Q	67	Nữ	10.08.15	M05/564
123	Nguyễn thị S	58	Nữ	01.07.15	M05/185
124	Nguyễn thị T	55	Nữ	26.01.15	M05/18
125	Nguyễn thị Th	56	Nữ	11.03.15	M05/241
126	Nguyễn thị Th	54	Nữ	29.05.15	M05/164
127	Nguyễn thị Th	55	Nữ	27.01.15	M05/50
128	Nguyễn thị Th	60	Nữ	06.07.15	M05/609
129	Nguyễn thị Th	62	Nữ	19.03.18	M06/192
130	Nguyễn thị Th	50	Nữ	13.12.17	M05/16
131	Nguyễn thị Th	49	Nữ	05.03.18	M06/128
132	Nguyễn thị Th	66	Nữ	19.05.15	M05/156
133	Nguyễn thị Th	62	Nữ	30.11.15	M05/713
134	Nguyễn thị Th	65	Nữ	08.06.15	M05/256
135	Nguyễn thị T	55	Nữ	26.08.15	M05/502
136	Nguyễn thị Tr	64	Nữ	12.03.18	M06/201
137	Nguyễn thị T	66	Nữ	12.03.18	M05/208
138	Nguyễn thị V	53	Nữ	20.07.15	M05/267
139	Nguyễn thị V	52	Nữ	18.01.16	M05/79
140	Nguyễn thị Y	53	Nữ	30.07.15	M05/382
141	Nguyễn thị Y	60	Nữ	15.03.18	M06/193
142	Nguyễn Tiến H	55	Nam	19.03.18	M06/196
143	Nguyễn Văn B	61	Nam	19.01.16	M06/7
144	Nguyễn Văn C	48	Nam	01.12.15	M06/95
145	Nguyễn Văn C	31	Nam	25.05.15	M05/226
146	Nguyễn Văn S	57	Nam	25.05.15	0132-BM-0252

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
					2014808673
147	Nguyễn Văn Th	58	Nam	22.07.15	M05/560
148	Nguyễn Văn T	42	Nam	07.05.15	M05/145
149	Nguyễn Văn T	48	Nam	28.05.15	M05/178
150	Nguyễn Xuân V	55	Nam	22.09.15	M05/431
151	Ninh thị B	48	Nữ	07.04.15	M05/302
152	Nông thị Đ	52	Nữ	03.11.15	M05/518
153	Nông thị Th	67	Nữ	05.03.18	M06/135
154	Phạm thị Ng	39	Nữ	04.03.18	16040059324 16250116
155	Phạm thị Bích Th	52	Nữ	06.03.18	M06/158
156	Phạm thị B	51	Nữ	08.03.18	M06/182
157	Phạm thị D	60	Nữ	26.02.15	M05/116
158	Phạm thị H	52	Nữ	08.06.15	M05/250
159	Phạm thị H	70	Nữ	15.06.15	M05/274
160	Phạm thị H	70	Nữ	24.02.16	M06/28
161	Phạm thị H	39	Nữ	13.11.15	M06/41
162	Phạm thị K	52	Nữ	22.06.15	M10/109
163	Phạm thị L	60	Nữ	14.05.15	M05/312
164	Phạm thị L	67	Nữ	09.04.15	M05/285
165	Phạm thị L	54	Nữ	30.03.16	M05/15
166	Phạm thị M	49	Nữ	30.09.15	M05/646
167	Phạm thị M	51	Nữ	14.07.15	M05/358
168	Phạm thị M	50	Nữ	05.08.15	M05/381
169	Phạm thị Ng	56	Nữ	28.11.14	M05/407
170	Phạm thị Ng	40	Nữ	05.06.15	18012363543

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
					183247569
171	Phạm thị Ng	62	Nữ	21.09.15	M81/377
172	Phạm thị Nh	54	Nữ	06.03.18	M06/136
173	Phạm thị N	62	Nữ	03.12.14	M05/438
174	Phạm thị Ph	51	Nữ	26.06.15	M45/226
175	Phạm thị Th	54	Nữ	04.08.15	M05/574
176	Phạm thị Th	59	Nữ	09.05.16	M05/183
177	Phạm thị T	18	Nữ	16.10.15	15100038865 15361690
178	Phạm thị V	39	Nữ	24.12.14	M05/477
179	Phạm thị X	65	Nữ	18.08.15	M05/266
180	Phạm Thuý H	40	Nữ	14.03.18	M06/172
181	Phạm Văn S	58	Nam	07.07.15	M05/367
182	Phan thị H	53	Nữ	25.08.15	M05/612
183	Phan thị L	59	Nữ	15.03.18	M06/177
184	Phan thị X	60	Nữ	24.02.16	M05/42
185	Phùng thị B	51	Nữ	03.11.15	M05/643
186	Quách Chi Q	49	Nam	17.07.15	M05/380
187	Sa thị N	59	Nữ	20.08.15	M05/576
188	Tạ thị Nh	43	Nữ	21.12.15	M05/695
189	Thái thị H	59	Nữ	16.12.15	M05/406
190	Trần thị H	64	Nữ	18.06.15	M05/136
191	Trần thị Đ	69	Nữ	11.05.15	M05/5
192	Trần thị H	58	Nữ	20.12.17	M06/1060
193	Trần thị H	32	Nữ	03.12.15	M81/406
194	Trần thị M	51	Nữ	26.12.17	M06/1105

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
195	Trần thị Nh	53	Nữ	06.04.16	16040021921 16009745
196	Trần thị Nh	31	Nữ	08.01.18	18012350214 183230328
197	Trần thị S	60	Nữ	26.06.15	M05/364
198	Trần thị S	49	Nữ	15.04.15	M05/354
199	Trần thị X	64	Nữ	26.05.15	M05/248
200	Trịnh thị B	58	Nữ	11.11.15	M05/429
201	Trịnh thị D	65	Nữ	23.11.15	M05/522
202	Trịnh thị L	61	Nữ	24.07.15	M05/383
203	Trịnh thị T	61	Nữ	17.06.15	A410/489
204	Trương Ngọc V	47	Nam	10.01.16	M05/14
205	Trương thị D	65	Nữ	09.07.15	M05/449
206	Trương thị H	50	Nữ	20.12.17	M06/978
207	Trương thị Kh	52	Nữ	08.07.15	M05/372
208	Trương thị L	55	Nữ	20.01.15	M05/28
209	Trương thị X	53	Nữ	07.07.15	M05/368
210	Vũ Đình Kh	54	Nam	24.11.15	M05/689
211	Vũ thị C	64	Nữ	15.12.17	M06/1061
212	Vũ thị G	49	Nữ	13.12.17	1712229303 173141199
213	Vũ thị H	63	Nữ	10.03.15	M05/199
214	Vũ thị H	67	Nữ	01.10.14	M06/113
215	Vũ thị L	65	Nữ	24.08.15	M05/413
216	Vũ thị N	74	Nữ	28.05.15	M05/281
217	Vũ thị Ng	63	Nữ	04.05.15	M05/163
218	Vũ thị Ng	51	Nữ	02.01.15	M05/21

219	Vũ thị Ngọc Ng	17	Nữ	12.12.17	1712223535 17136936
220	Vũ thị Nh	57	Nữ	30.06.15	M05/351
221	Vũ thị T	50	Nữ	07.12.15	M05/655
222	Vũ thị Thanh Th	63	Nữ	14.09.15	M05/484
223	Vũ thị Th	60	Nữ	14.09.15	M06/29
224	Vũ thị V	70	Nữ	15.12.14	M05/460
225	Vũ thị V	73	Nữ	27.01.16	M05/23
226	Vũ thị V	59	Nữ	15.12.14	M05/189
227	Phạm thị X	53	Nữ	10.07.15	M05/265
228	Vũ thị X	47	Nữ	19.10.15	19100042558 15207662
229	Vũ Văn Đ	43	Nam	10.06.15	M05/227

Hà Nội, ngày 17 tháng 9 năm 2018

XÁC NHẬN CỦA KHOA CXKPHÒNG KHTH BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Trưởng khoa

PGS.TS Nguyễn Văn Hùng