

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG KHỚP CỔ TAY BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Nguyễn Quang Lực¹, Nguyễn Hoàng Thanh Vân¹, Nguyễn Hoàng Minh²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Mở đầu: Đánh giá mức độ hoạt động bệnh có vai trò quan trọng trong điều trị và theo dõi bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. **Nghiên cứu này có 2 mục tiêu sau:** Mô tả đặc điểm siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và đánh giá vai trò của siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay trong việc đo lường mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang bao gồm 30 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 điều trị tại Khoa Nội Thận – Cơ xương khớp, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 7/2017 đến tháng 4/2018. Các bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm máu, đánh giá mức độ hoạt động bệnh với các chỉ số CDAI, SDAI, DAS28-CRP và siêu âm mode 2D và siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay. Mức độ tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng đánh giá theo thang điểm bán định lượng (0 – 3 độ). **Kết quả:** Tỷ lệ phát hiện viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay trên siêu âm mode 2D ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 27/60 khớp chiếm 45%. Tỷ lệ phát hiện tăng sinh mạch khớp cổ tay ở nhóm bệnh nhân này là 37/60 khớp chiếm 61,7%, trong đó tăng sinh mạch độ 1 (tăng sinh nhẹ) chiếm 18,3%, tăng sinh mạch độ 2 (tăng sinh vừa) chiếm 21,7%, tăng sinh mạch độ 3 (tăng sinh mạnh) chiếm 21,7%. Mức độ tăng sinh mạch theo thang điểm bán định lượng trên siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có mối liên quan có ý nghĩa với các yếu tố phản ánh mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng và xét nghiệm là số khớp sưng, số khớp đau, VAS toàn thể, nồng độ CRP và các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh thường được sử dụng là SDAI, CDAI và DAS28-CRP. **Kết luận:** Siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay có thể được sử dụng như một phương pháp để đo lường mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp.

Từ khóa: viêm khớp dạng thấp, khớp cổ tay, chỉ số CDAI, SDAI, DAS28-CRP, siêu âm mode 2D

Abstract

POWER DOPPLER ULTRASOUND FEATURES OF WRIST JOINTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Nguyen Quang Luc¹, Nguyen Hoang Thanh Van¹, Nguyen Hoang Minh²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Hue Central Hospital

Background and aims: Assessments of disease activity in rheumatoid arthritis plays an important role in determining treatment plans and patient response to treatment. The aims of this study was to describe the power Doppler ultrasound features of wrist joints in patients with rheumatoid arthritis and evaluate role of power Doppler ultrasound in assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis. **Material and method:** This present study included 30 patients diagnosed with rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria, who were admitted in the period July 2017 to April 2018 in Department of Nephrology and Rheumatology, Hue Central Hospital. All patients were physical examination, laboratory investigations, assessment disease activity score in 28 joints using CRP (DAS28-CRP), clinical disease activity index (CDAI), simplified disease activity index (SDAI). Grey scale ultrasound and power Doppler ultrasound were used to assess synovitis, effusion and tenosynovitis and synovial vascularity of 60 wrist joints. Power Doppler was graded using a validated semiquantitative scoring system, which consists of scale of 0-3. **Result:** Twenty-seven wrist joints (45.0%) had synovitis in grey scale ultrasound. Thirty-seven wrist joints (61.7%) had a power doppler signal, 18.3% had grade 1 (low), 21.7% had grade 2 (moderate) and 21.7% had grade 3 (high). Level of angiogenesis in PDUS with semiquantitative scoring system were significantly correlated

with tender joint count, swollen joint count, global VAS, CRP and CDAI, SDAI, DAS28-CRP. **Conclusions:** Power Doppler ultrasound of wrist joints could be used as a non-invasive and feasible method to assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, power Doppler ultrasound

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp là bệnh lý tự miễn phổ biến, đặc trưng bởi tổn thương màng hoạt dịch khớp nhỏ và vừa. Bệnh biểu hiện tình trạng viêm khớp mạn tính có xen kẽ các đợt tiến triển, diễn biến phức tạp gây phá hủy khớp hậu quả dẫn tới tàn phế, giảm chất lượng sống của người bệnh. Việc đánh giá mức độ hoạt động của bệnh có vai trò quan trọng trong điều trị và theo dõi bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh hiện nay chủ yếu dựa vào biểu hiện bên ngoài khớp và các xét nghiệm hóa sinh. Việc sử dụng siêu âm Doppler năng lượng (PDUS) khớp cổ tay, một khớp tổn thương với tỷ lệ khoảng 80 – 100% ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn toàn phát giúp đánh giá mức độ tổn thương khớp bằng hình ảnh một cách cụ thể hơn [1]. Viêm màng hoạt dịch là đặc điểm tổn thương cơ bản và được coi là bất thường đầu tiên của viêm khớp dạng thấp, tình trạng viêm này được đặc trưng bởi tràn dịch khớp, dày màng hoạt dịch và sự tân tạo mạch tại chỗ. Nhiều nghiên cứu cho thấy siêu âm Doppler năng lượng có thể đánh giá được tín hiệu dòng chảy cực chậm do sự tân tạo mạch nên có thể sử dụng như một phương pháp đo lường mức độ hoạt động bệnh [3], [4], [5]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nghiên cứu đặc điểm của siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với hai mục tiêu: (1) *Mô tả đặc điểm của siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay bệnh nhân viêm khớp dạng thấp* và (2) *Đánh giá vai trò của siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay trong việc đo lường mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân được tiêm corticoid vào khớp cổ tay và/hoặc dùng corticoid (≥ 10 mg/ngày prednisolone hoặc tương đương) trong 1 tháng trước khi đưa vào nghiên cứu.

Bệnh nhân vào viện đã được điều trị với DMARDs

sinh học.

2.2. Phương pháp tiến hành

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được thu thập số liệu bằng một phiếu nghiên cứu: giới, năm sinh, thời gian cứng khớp buổi sáng, viêm khớp cổ tay trên lâm sàng, số lượng khớp đau, số lượng khớp sưng, VAS toàn thể và VAS từng khớp cổ tay. Các xét nghiệm ghi nhận: CRP, yếu tố dạng thấp (RF). Sau đó đánh giá mức độ hoạt động bệnh với các chỉ số: **CDAI**= Số khớp đau + số khớp sưng + Pt VAS + Phy VAS; **SDAI**= Số khớp đau + số khớp sưng + Pt VAS + Phy VAS + CRP; **DAS28-CRP** = $0,56 \times 0,28 \times 0,014 \times (\text{pt global VAS}) + 0,36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0,96$ [7].

Siêu âm khớp cổ tay 2 bên: **Trên lát cắt 2D**, bệnh nhân được đánh giá là viêm màng hoạt dịch (MHD) khi bề dày màng hoạt dịch > 3 mm hoặc chênh lệch 2 bên > 1 mm hoặc có dịch ổ khớp; tràn dịch khớp khi có hình ảnh giảm âm hoặc trống âm trong ổ khớp, có thể di chuyển khi đè ép đầu dò và không có tín hiệu Doppler trên PDUS; viêm gân khi hình ảnh gân to hơn bình thường, tăng hoặc giảm âm, có thể có dịch trong bao gân, đứt gân [2]. **Trên lát cắt PDUS**, mức độ tăng sinh mạch được phân độ theo thang điểm bán định lượng của Vreju (2011) từ độ 0 – 3:

Độ 0: Không có tín hiệu mạch

Độ 1: Biểu hiện bởi 1 hoặc 2 chấm mạch đơn độc – sung huyết nhẹ

Độ 2: Biểu hiện hợp lưu các chấm mạch nhỏ hơn 1/2 khu vực màng hoạt dịch trên lát cắt – sung huyết vừa

Độ 3: Biểu hiện hợp lưu các chấm mạch lớn hơn 1/2 khu vực màng hoạt dịch trên lát cắt – sung huyết nặng [6].

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu nghiên cứu được phân tích trên phần mềm SPSS 20.0, Microsoft Excel 2010. Vì mức độ tăng sinh mạch trên PDUS sử dụng thang điểm bán định lượng nên mối liên quan với các yếu tố phản ánh mức độ hoạt động bệnh như số khớp đau, số khớp sưng, VAS, SDAI, CDAI, DAS28-CRP sẽ được phân tích bằng test ANOVA 1 yếu tố. Mối liên quan giữa tình trạng viêm MHD trên siêu âm mode 2D (có/không) với các yếu tố phản ánh mức độ hoạt động bệnh trên sẽ được phân tích bằng kiểm định t hai mẫu độc lập. Mối liên quan giữa mức độ tăng sinh mạch trên PDUS với các biến định tính như viêm khớp cổ tay trên lâm sàng được

phân tích bằng test Chi-Square. Giá trị thống kê $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa với khoảng tin cậy 95%.

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu 30 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị nội trú tại Khoa Nội Thận – Cơ xương khớp, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 7/2017 đến tháng 4/2018 có độ tuổi trung bình là $54,63 \pm 8,88$ (30 – 69 tuổi), nữ giới chiếm 90%, thời gian mắc bệnh trung bình là $64,97 \pm 72,50$ (1 – 300 tháng),

thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình là $78,33 \pm 55,70$ (0 – 240 phút), số lượng khớp đau trung bình là $16,43 \pm 5,14$ (8 – 28 khớp), số lượng khớp sưng trung bình là $8,33 \pm 4,92$ (0 – 24 khớp), viêm khớp cổ tay được phát hiện ở 17/60 khớp (28,3%). Nồng độ CRP trung bình: $5,29 \pm 5,19$ (0,20 – 22,54) mg/dl. Các chỉ số hoạt động bệnh: Điểm CDAI trung bình: $35,43 \pm 11,60$ (12 – 66), điểm SDAI trung bình: $40,72 \pm 14,06$ (12,20 – 76,33), điểm DAS28-CRP trung bình: $5,96 \pm 1,02$ (3,22 – 7,95).

3.1. Đặc điểm siêu âm khớp cổ tay ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Bảng 1. Đặc điểm siêu âm khớp cổ tay 2 bên

Đặc điểm siêu âm	Số lượng khớp (n=60)	Tỷ lệ %
Viêm MHD	27	45,0
Tràn dịch khớp	1	1,7
Viêm gân	19	31,7
Tăng sinh mạch trên PDUS	37	61,7
Độ 0 (không tăng sinh)	23	38,3
Độ 1 (tăng sinh nhẹ)	11	18,3
Độ 2 (tăng sinh vừa)	13	21,7
Độ 3 (tăng sinh mạnh)	13	21,7

Siêu âm Doppler năng lượng có khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay với tỷ lệ 61,7% vượt trội hơn hẳn so với thăm khám lâm sàng (28,3%) và siêu âm mode 2D (45,0 %). Có 23/60 khớp không có tăng sinh mạch (độ 0) chiếm 38,3%, 11/60 khớp tăng sinh mạch mức độ nhẹ (độ 1) chiếm 18,3%, 13/60 khớp tăng sinh mạch mức độ vừa (độ 2) chiếm 21,7%, 13/60 khớp tăng sinh mạch mức độ nặng (độ 3) chiếm 21,7%.

3.2. Vai trò của siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay trong việc đo lường mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp

Bảng 2. Mối liên quan giữa mức độ tăng sinh mạch trên PDUS với các yếu tố phản ánh mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng, xét nghiệm và các chỉ số

Mức độ tăng sinh mạch trên PDUS Các yếu tố lâm sàng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	p
CKBS (± SD) (phút)	$50,5 \pm 27,1$	$99,0 \pm 51,5$	$85,7 \pm 70,2$	$93,8 \pm 66,5$	0,278
Số khớp sưng (± SD)	$5,1 \pm 4,5$	$7,2 \pm 1,1$	$9,7 \pm 3,4$	$11,9 \pm 5,6$	0,017
Số khớp đau (± SD)	$12,8 \pm 3,2$	$14,0 \pm 2,0$	$18,6 \pm 4,1$	$20,6 \pm 5,7$	0,002
VAS toàn thể (± SD)	$4,0 \pm 1,5$	$5,2 \pm 1,3$	$5,9 \pm 0,9$	$6,6 \pm 1,6$	0,004
CRP (± SD) mg/dl	$2,0 \pm 2,2$	$3,0 \pm 2,8$	$7,5 \pm 4,8$	$8,8 \pm 6,6$	0,011
CDAI (± SD)	$25,9 \pm 7,7$	$31,6 \pm 1,7$	$40,0 \pm 6,6$	$45,8 \pm 12,6$	< 0,001
SDAI (± SD)	$27,9 \pm 8,7$	$34,6 \pm 2,9$	$47,5 \pm 7,9$	$54,6 \pm 11,7$	< 0,001
DAS28 CRP (± SD)	$5,0 \pm 0,9$	$5,6 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,6$	< 0,001
Số bệnh nhân (n = 30)	10	5	7	8	

Mức độ tăng sinh mạch theo thang điểm bán định lượng trên siêu âm Doppler khớp cổ tay có mối liên quan có ý nghĩa với các yếu tố phản ánh mức độ

hoạt động bệnh trên lâm sàng và xét nghiệm là số khớp đau, số khớp sưng, VAS toàn thể, CRP. Số lượng khớp đau, số khớp sưng càng nhiều, VAS toàn thể,

CRP càng cao thì mức độ tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng càng lớn. Mức độ tăng sinh mạch theo thang điểm bán định lượng trên siêu âm Doppler khớp cổ tay có mối liên quan có ý nghĩa với các chỉ số đánh giá hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp là SDAI, CDAI, DAS28-CRP đều với $p < 0,001$.

4. BÀN LUẬN

Siêu âm Doppler năng lượng có khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay với tỷ lệ 61,7% tốt hơn so với thăm khám lâm sàng (28,3%) và siêu âm mode 2D (45,0%). Khi đối chiếu phát hiện viêm MHD trên PDUS với lâm sàng, có 2 khớp trên lâm sàng có biểu hiện viêm tuy nhiên không có dấu hiệu tăng sinh mạch trên PDUS. Có nhiều nguyên nhân dẫn tới tình trạng này như là có nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra dấu hiệu viêm khớp trên lâm sàng như viêm gân, tràn dịch khớp, bệnh nhân có thể có những bệnh lý phối hợp gây ra tình trạng sưng đau khớp và tình trạng tự ý sử dụng corticoid của bệnh nhân khó kiểm soát làm các giảm khả năng phát hiện tăng sinh mạch trên PDUS. Ngược lại có tới 22 khớp không có dấu hiệu viêm trên lâm sàng nhưng có tăng sinh mạch trên PDUS. Đây là tình trạng viêm MHD dưới lâm sàng.

Nhiều nghiên cứu khác nhau chứng minh rằng sự phá hủy cấu trúc trên X quang vẫn diễn ra ở khoảng từ 5 – 33% bệnh nhân thuyên giảm lâm sàng tùy thuộc vào từng nghiên cứu và tiêu chuẩn sử dụng. Nghiên cứu của Brown và cộng sự thấy rằng viêm khớp dưới lâm sàng phát hiện được bởi MRI và PDUS có thể giải thích cho sự phá hủy cấu trúc ở những bệnh nhân thuyên giảm về lâm sàng [3]. Với ưu điểm này, PDUS có thể được sử dụng phối hợp với các tiêu chuẩn thuyên giảm trước đây để đưa ra tiêu chuẩn thuyên giảm bệnh mới chặt chẽ hơn từ đó có chiến lược điều trị tích cực hơn để cải thiện được tiên lượng sau này cho bệnh nhân.

Vai trò của siêu âm Doppler năng lượng trong việc đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT đã được chứng minh từ nhiều năm trước đây. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối tương quan giữa mức độ tăng sinh mạch trên PDUS với các yếu tố đánh giá mức độ hoạt động bệnh như số khớp sưng, số khớp đau, ESR, CRP và các thang điểm tổng hợp như DAS28. Tuy nhiên, chưa có một thang điểm thống nhất để sử dụng dù thang điểm bán định lượng hay được dùng trong các nghiên cứu và chưa có sự đồng thuận về số lượng khớp cần khảo sát để đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT.

Từ nghiên cứu năm 2010, Hammer và cộng sự thấy rằng siêu âm đánh giá 78 khớp có giá trị trong đánh giá hoạt động bệnh và có độ nhạy cao trong

đáp ứng điều trị với adalimumab [4]; năm 2011, khi so sánh với thang điểm 78 khớp, Hammer và Kvien đã nhận thấy rằng tất cả những thang điểm với số lượng khớp giảm xuống là 44 khớp, 28 khớp, 12 khớp hay 7 khớp đều có mối tương quan cao với thang điểm 78 khớp và đều nhạy với thay đổi trong điều trị thuốc sinh học [4]. Thậm chí, thang điểm 7 khớp cũng nhạy với sự thay đổi trong điều trị tương tự như thang điểm 78 khớp.

Như vậy, các nghiên cứu này đã chứng minh rằng khi siêu âm Doppler năng lượng với một số lượng khớp giảm hơn thì vẫn có khả năng đánh giá hoạt động bệnh và đáp ứng điều trị như khi thực hiện với số lượng khớp lớn [4]. Có rất nhiều tổ hợp khớp khác nhau được lựa chọn nghiên cứu và hầu hết tổ hợp khớp này đều có sự hiện diện của khớp cổ tay, điều này là hợp lý vì khớp cổ tay là khớp xuất hiện tổn thương sớm nhất và cũng là vị trí khớp viêm thường gặp nhất trong thời kỳ toàn phát ở bệnh nhân VKDT qua nhiều nghiên cứu [1].

Do đó, thay vì kiểm tra nhiều khớp, chúng tôi nhận thấy khớp cổ tay có tiềm năng là khớp đại diện để sử dụng siêu âm đánh giá mức độ hoạt động ở bệnh nhân VKDT; như vậy sẽ tiết kiệm được thời gian siêu âm và tăng tính khả thi để ứng dụng trong thực hành lâm sàng hằng ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay có mối liên quan có ý nghĩa với số khớp sưng ($p = 0,017$), số khớp đau ($p = 0,002$), điểm VAS toàn thể ($p = 0,004$), nồng độ CRP ($p = 0,011$) và các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh thường được sử dụng là SDAI, CDAI, DAS28-CRP với p đều $< 0,001$. Từ kết quả trên, siêu âm Doppler năng lượng ở khớp cổ tay ở bệnh nhân VKDT có thể được sử dụng để đo lường mức độ hoạt động bệnh. Nhưng còn cần có nhiều nghiên cứu hơn để xác định số lượng khớp cần thiết để hướng tới một sự đồng thuận chung cho một hệ thống điểm đánh giá bằng siêu âm tối ưu để đánh giá mức độ hoạt động cũng như theo dõi điều trị ở bệnh nhân VKDT.

5. KẾT LUẬN

Siêu âm Doppler năng lượng có khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay với tỷ lệ 61,7% trội hơn hẳn so với thăm khám lâm sàng (28,3%) và siêu âm mode 2D (45,0%). Mức độ tăng sinh mạch theo thang điểm bán định lượng trên siêu âm Doppler khớp cổ tay có mối liên quan có ý nghĩa với các yếu tố phản ánh mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng và xét nghiệm là số khớp đau, số khớp sưng, VAS toàn thể, CRP với $p < 0,05$ và các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng

thấp thường sử dụng là SDAI, CDAI, DAS28-CRP đều với $p < 0,001$. Do đó, siêu âm Doppler năng lượng khớp cổ tay có thể được sử dụng như một phương pháp để đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp.

6. KIẾN NGHỊ

Nên sử dụng siêu âm nói chung và siêu âm Doppler năng lượng khớp nói riêng trên lâm sàng ở

bệnh nhân viêm khớp dạng thấp do khả năng phát hiện các tổn thương khớp vượt trội hơn hẳn thăm khám lâm sàng. Và cần có những nghiên cứu mở rộng cỡ mẫu với các giai đoạn bệnh khác nhau, với các số lượng khớp khác nhau để chọn số lượng khớp tối ưu, hệ thống điểm tối ưu để đảm bảo độ nhạy và tiện lợi để áp dụng siêu âm Doppler năng lượng trong đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp rộng rãi trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2013), *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản giáo dục, tr. 9-33.
2. Backhaus M., Schmidt W.A., Mellerowicz H., Bohl-Buhler M. et al. (2002), "Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology", *Z Rheumatol*, pp.674-687.
3. Brown A.K., Conaghan P.G., Karim Z., Quinn M.A. et al. (2008), "An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum*, 58 (10), pp. 2958-2967.
4. Hammer H.B., Kvien T.K. (2011), "Comparisons of 7- to 78-joint ultrasonography scores: all different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis", *Arthritis Research & Therapy*, 13 (3), pp. 78.
5. Kawashiri S.Y., Nishino A., Shimizu T., Umeda M. et al. (2017), "Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs", *Mod Rheumatol*, 27 (2), pp. 252-256.
6. Vreju F., Ciurea M., Roşu A., Muşetescu A. et al. (2011), "Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis", *Romanian journal of morphology and embryology*, 52 (2), pp. 637-643.
7. Wells G.A., Becker J.C.P., Teng J., Dougados M. et al. (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", *Annals of the Rheumatic Diseases*, pp.954-960.