

Agnieszka WASILEWSKA¹, Justyna CHWIEĆKO², Izabela DOMYSŁAWSKA²

¹Wydział Mechaniczny, Politechnika Białostocka, Białystok

²Klinika Reumatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Białystok

WPLYW CZASU TRWANIA RZS NA TEMPERATURĘ STAWÓW OBJĘTYCH STANEM ZAPALNYM

Streszczenie: Reumatoidalne Zapalenie Stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą układową tkanki łącznej. Celem niniejszej pracy była ocena wpływu czasu trwania choroby, od momentu postawienia diagnozy RZS, na temperaturę stawów objętych procesem zapalnym. Za pomocą kamery termowizyjnej przebadano następujące stawy: stawy nadgarstka, stawy śródrečno-paliczkowe, stawy międzypaliczkowe bliższe, stawy międzypaliczkowe dalsze dłoni prawej i lewej oraz stawy: skokowo-goleniowy i śródstopno-paliczkowy stopy prawej i lewej. Zaobserwowano istotnie niższą temperaturę stawu skokowo-goleniowego stopy prawej u pacjentów chorujących dłużej niż 10 lat w porównaniu z osobami zdrowymi.

Słowa kluczowe: Reumatoidalne Zapalenie Stawów, termowizja

1. WSTĘP

Reumatoidalne Zapalenie Stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą układową tkanki łącznej. Choroba ta skutkuje uratą ruchomości stawów oraz ich zniekształceniem, co znacznie utrudnia pacjentowi wykonywanie codziennych, nawet najprostszych czynności [1]. Czas od momentu postawienia diagnozy u pacjentów z RZS jest istotnym czynnikiem wpływającym na dalszy postęp choroby [2]. Uszkodzenie stawów rozpoczyna się w przeciągu miesięcy lub tygodni od pojawienia się pierwszych objawów i jest ono wykrywane w badaniu radiograficznym w przeciągu dwóch lat trwania choroby [3]. W zaawansowanych stadiach RZS dochodzi do upośledzenia funkcjonowania, które jest wypadkową aktywności choroby oraz uszkodzeń tkanki łącznej [4,5,6,7]. Amerykańska skala oceny pacjenta z RZS obejmuje 68 stawów, z kolei europejska - 28 stawów, m.in. stawy barkowe, łokciowe, nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe (MCP), międzypaliczkowe bliższe (PIP) i kolanowe [8]. Aktywność choroby jest parametrem podlegającym zmianom w zależności od podjętej terapii, zaś uszkodzenia są nieodwracalne i pogłębiają się z upływem czasu [9]. Główną rolę w leczeniu RZS odgrywają 3 kombinacje leków: Metotrexat (MTX)+sulfasalazyna (SSZ)+hydroxychlorochina, MTX+leflunomid (LEF), and MTX+leki biologiczne. Do laboratoryjnych markerów aktywności choroby zalicza się wskaźniki ostrej fazy: Białko C-reaktywne (C-reactive protein, CRP) oraz odczyn Biernackiego (OB). Z kolei najczęściej stosowaną skalą medyczną służącą do monitorowania aktywności choroby oraz efektów leczenia pacjentów jest DAS 28 (ang.

Disease Activity Score 28), który jest połączeniem czterech miar: liczby bolesnych stawów, liczby obrzękniętych stawów, jednego ze wskaźników ostrej fazy (Białko C-reaktywne lub Odczyn Biernackiego) oraz mierzonego w skali VAS ogólnego stanu zdrowia pacjenta [10]. W ocenie aktywności czynnościowej pacjentów z RZS często stosowaną metodą jest wynik HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire), który informuje lekarza zarówno o stopniu aktywności choroby jak i skali uszkodzeń [11]. Radiograficznie wykrywalne uszkodzenia stawów charakteryzują się głównie obecnością nadżerek oraz zwężeniem szpary stawowej [11]. Wielkość szpary stawowej była również oceniana za pomocą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [12]. Wykorzystuje się także inne techniki obrazowe, służące do oceny skuteczności leczenia, jednak wykazują one pewne ograniczenia. Wynik badania ultrasonograficznego jest w dużej mierze zależny od osoby je wykonującej, natomiast rezonans magnetyczny wymaga podania kontrastu oraz w przypadku dzieci zastosowania leków uspokajających [13]. Postępujący proces zapalny skutkuje wzrostem temperatury obszaru skóry w obrębie zajętego stawu. Temperatura ta może zostać zmierzona za pomocą nieinwazyjnego badania z wykorzystaniem kamery termowizyjnej. Zatem celem niniejszej pracy była ocena wpływu czasu trwania RZS na temperaturę stawów objętych procesem zapalnym.

2. METODOLOGIA

Badanie zostało przeprowadzone na 15 pacjentach chorujących na RZS do 10 lat, 15 pacjentach chorujących dłużej niż 10 lat oraz 30 osobach zdrowych o średniej wieku 41,2 (6,1) lat. Wszyscy pacjenci zostali zdiagnozowani i wyselekcjonowani w Klinice Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku zgodnie ze standardami American College of Rheumatology [14]. Lekarz reumatolog wykluczył występowanie chorób towarzyszących, które mogłyby wpłynąć na wynik badania. Nikt z uczestników grupy kontrolnej nie miał schorzeń, które mogłyby zaburzać wyniki pomiarów. Na początku procedury lekarz reumatolog przeprowadził ankietę z pacjentami w celu uzyskania podstawowych informacji o uczestnikach (wiek, wysokość ciała, masa ciała). Zebrano również dane dotyczące parametrów immunologicznych pacjentów: czynnik reumatoidalny (RF) oraz przeciwciała przeciwcytrulinowe (anty-CCP). Kryteria włączenia do badania były następujące: wiek powyżej 18 roku życia, czas trwania choroby co najmniej 1 rok. Pacjenci byli wykluczeni w przypadku wieku poniżej 18 roku życia, czasu trwania leczenia poniżej jednego roku, ujemnego czynnika reumatoidalnego. W leczeniu tych pacjentów zastosowano następujące leki: metotreksat, azatopryna, hydroksychlorochina, certolizumab pegol, etanercept, adalimumab. Komisja Bioetyczna Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku wydała zgodę na przeprowadzenie niniejszego badania. Zgodnie z deklaracją helsińską pacjenci podpisali zgodę na udział w badaniu. Za pomocą kamery termowizyjnej przebadano następujące stawy: stawy nadgarstka, stawy śródrečno-paliczkowe, stawy międzypaliczkowe bliższe, stawy międzypaliczkowe dalsze dłoni prawej i lewej oraz stawy: skokowo-goleniowy i śródstopno-paliczkowy stopy prawej i lewej. Termogramy zostały wykonane w pozycji siedzącej badanego w temperaturze pomieszczenia 23 stopnie Celsjusza. Zastosowano kamerę termowizyjną Thermo GEAR G100, NEC Avio. Kamera została umieszczona prostopadle do skanowanej powierzchni. Pomiary zostały wykonane w odległości 1,5 m od obiektu badań. Zdjęcia dłoni i stóp zostały wykonane równocześnie. Do analiz wykorzystano oprogramowanie komputerowe Statistica 12,5 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

3. WYNIKI

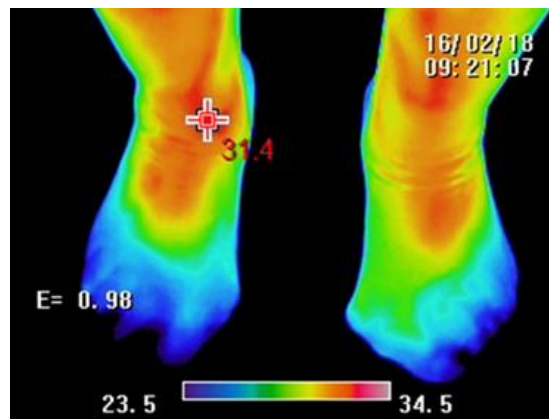
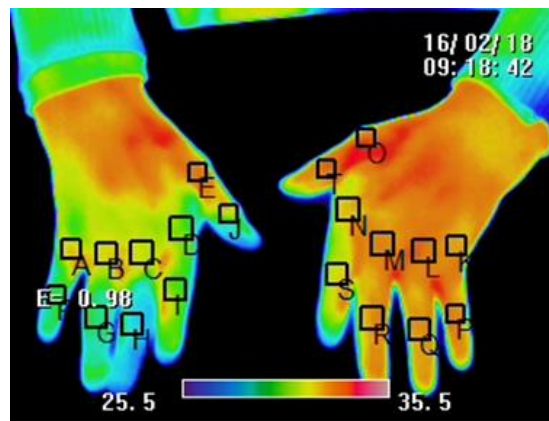
W grupie osób chorujących krócej niż 10 lat pacjenci przyjmowali następujące leki: 9 osób metotreksat (15 mg/dobę) +suplementacja kwasem foliowym, 3 osob: azatiopryna 100 mg/dobę+hydroxychlorochina 200 mg/dobę, 3 osoby certlizumab pegol 400 mg w 0, 2, 4 tygodniu a potem 200 mg co każde 2 tygodnie). W grupie osób chorujących dłużej niż 10 lat leczenie było następujące: 6 osób: metotreksat (25 mg/tydzień) +etanercept 50 mg co tydzień podskórnie, 3 osoby: metotreksat 25 mg/tydzień+adalimumab 40 mg co 2 tygodnie, 6 osób: metotreksat 25mg/tydzień. RF dodatnie w grupie 15 pacjentów chorujących krócej niż 10 lat wykazywały 3 osoby, zaś w przypadku pacjentów chorujących dłużej niż 10 lat - 6 z 15. Dodatkowo anty-CCP zaobserwowano w obu grupach w przypadku takiej samej liczby osób: 9 z 15. Porównanie temperatur analizowanych stawów pomiędzy pacjentami leczonymi biologicznie, pacjentami nieleczonymi biologicznie i osobami zdrowymi nie wykazało różnic istotnych statystycznie ($p>0,05$). Jednak czas trwania choroby wpływał znacząco na temperatury analizowanych stawów. Różnice istotne statystycznie zostały zaobserwowane w przypadku stawu skokowo-goleniowego ($p< 0,05$). W przypadku pozostałych analizowanych stawów nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie. Analiza uzyskanych wyników dowodzi, iż temperatura tego stawu jest istotnie niższa u pacjentów chorujących dłużej niż 10 lat w porównaniu z osobami zdrowymi (Tab.1).

Tabela 1. Temperatury wybranych obszarów stopy

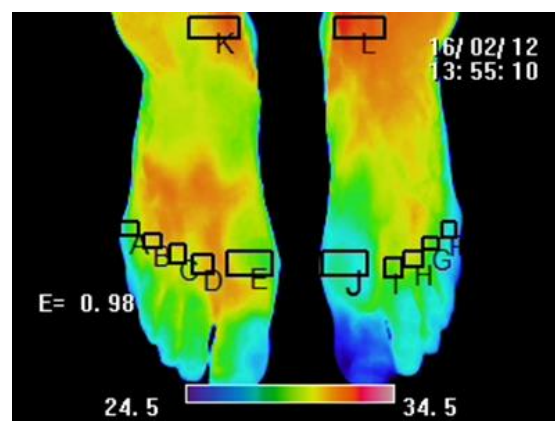
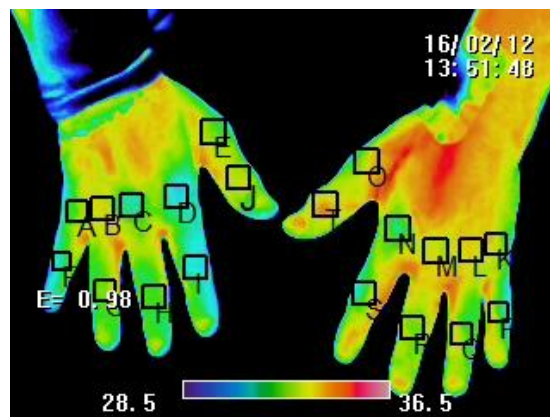
Staw	Grupa pacjentów	Średnia (Odchylenie standardowe)	Porównanie RZS<10 lat i osoby zdrowe	Porównanie RZS>10 lat i osoby zdrowe	Porównanie RZS<10 lat i RZS>10 lat
Stawy śródstopno-paliczkowe	RZS<10 lat	30,0 (2,5)	0,1	-1,3	1,4
	RZS>10 lat	28,6 (3,1)			
	Osoby zdrowe	29,9 (1,7)			
Staw skokowo-goleniowy	RZS<10 lat	31,3 (1,7)	-0,5	-1,3*	0,8
	RZS>10 lat	30,5 (0,9)			
	Osoby zdrowe	31,8 (0,5)			

* Istotność statystyczna ($p< 0,05$)

Na rys.1-2 przedstawiono wybrane obrazy termowizyjne stóp i dłoni z zaznaczonymi punktami pomiarowymi.



Rys.1. Termogramy dłoni i stóp kobiety z RZS



Rys.2. Termogramy dłoni i stóp mężczyzny z RZS

4. DYSKUSJA

Reumatoidalne Zapalenie Stawów we wczesnych etapach choroby zajmuje małe stawy, głównie stawy dłoni i stóp. Progresja choroby może prowadzić do zajęcia dużych stawów: nadgarstkowego, kolanowego, skokowo-goleniowego, łokciowego, biodrowego, ramienneo, co w ciężkich przypadkach może skutkować znacznym ograniczeniem ruchomości oraz zniekształceniem stawów. W związku z postępującym procesem destrukcji stawów wraz z progresją RZS, prowadzącym do upośledzenia funkcjonowania i wykonywania czynności życiowych, przeprowadzono badania oceniające zależność pomiędzy czasem trwania choroby a wynikiem uzyskanym z HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire), na którego wynik wpływa zarówno aktywność choroby jak i stopień uszkodzenia stawów [12]. Smolen i inni [15] wykonali analizę zależności pomiędzy czasem trwania choroby a punktacją HAQ (skala od 0 do 3; 0 oznacza brak upośledzenia czynnościowego). Przy kwalifikacji do badania pacjenci zostali podzieleni na grupy pod względem czasu trwania choroby. Na wstępie, dłuższy czas choroby był znacząco powiązany z wyższym wiekiem pacjenta, co jest sprzeczne z wynikami przedstawianymi w niniejszym badaniu (średnia wieku dla osób leczonych <10 lat=50 lat, dla osób leczonych >10 lat=63,6; poziom istotności 0,13). Autorzy zaobserwowali też związek dłuższego czasu choroby z większą ilością obrzękniętych stawów. Ponadto, większa ilość pacjentów charakteryzujących się dłuższym czasem trwania choroby wykazywała dodatnią wartość czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwcitrulinowych. W przypadku czynnika reumatoidalnego jest to zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszym badaniu: RF dodatnie w grupie 15 pacjentów chorujących krócej niż 10 lat wykazywały 3 osoby, zaś w przypadku pacjentów chorujących dłużej niż 10 lat- 6 z 15. Jednak ta sama liczba osób w obu grupach posiadała dodatnie anty-CCP (9 z 15). W kolejnym etapie Smolen i inni zastosowali w każdej z grup leczenie. Zgodnie z obserwacjami, wartość HAQ wykazywała znaczącą korelację z dłuższym czasem trwania choroby, zaś początkowe wartości DAS 28 i CDAI (stan chorego w ostatnich 7 dniach) były porównywalne przed i po leczeniu. Istotne zmiany pomiędzy początkową a mierzoną w czwartym i 36 tygodniu badania wartością zaobserwowano dla parametrów DAS28, CDAI i HAQ w przypadku wszystkich analizowanych grup różniących się czasem trwania leczenia. Jednak różnice pomiędzy tymi grupami nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$). Smolen i inni [16] zebrali dane z badań randomizowanych i uszeregowali pacjentów w grupy według czasu trwania choroby oraz przyjmowanych leków (pacjenci byli równocześnie poddawani terapii antyreumatycznej). Autorzy donieśli, że dłuższy czas trwania RZS wiązał się z mniejszą zmianą wartości CDAI i SDAI (uproszczony wskaźnik aktywności choroby) w przeciągu 52 tygodni, (odpowiednio 2.95 i 3.59; $p < 0.05$); większymi wartościami DAS28, CDAI i SDAI oraz słabszą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR w 52 tygodniu. Aletaha i inni [17] zgromadzili dane literaturowe i po przeprowadzeniu analiz zaobserwowali istotne statystycznie różnice pomiędzy czasem trwania choroby na wstępie badania a wynikiem HAQ. Stworzone modele matematyczne wskazały wzrost wyniku HAQ o 0,02-0,03 punkty wraz z rocznym wzrostem czasu trwania choroby. Wyniki te mogą być zgodne z moimi analizami, jeśli przyjmując założenie, że istotnie niższe temperatury osób chorujących dłużej niż 10 lat wynikają z nieodwracalnych uszkodzeń stawów, które manifestują się niższymi temperaturami. Contreras i inni [18] wykorzystali metodę regresji liniowej do oceny powiązania pomiędzy czasem leczenia a jego efektami (czas leczenia liczony był w miesiącach i oznaczał okres ciągłego przyjmowania leku przez pacjenta). Według ich obserwacji takie parametry jak płeć, początkowa wartość DAS 28 oraz czas leczenia wpłynęły znacząco na wartość DAS 28 w piątym roku obserwacji, przy czym największy wpływ miał okres ciągłego przyjmowania leku. Kiedy model został przetestowany na populacji kobiet, jedynymi czynnikami przewidującymi aktywność choroby w piątym roku obserwacji był czas trwania leczenia oraz DAS 28. W zastosowaniu regresji Cox'a czas leczenia był również jednym z czynników

wpływających na utrzymanie remisji w 5 roku eksperymentu. Belt [19] użył radiografii do oceny powiązania pomiędzy czasem trwania RZS oraz procesem destrukcji stawu skokowo-goleniowego oraz stawu skokowo-piętowego. Po upływie 15 lat na wizycie kontrolnej u 15 pacjentów zaobserwowano zmiany niewielkich rozmiarów w przypadku 17 stawów. Po upływie 20 lat 9 stawów skokowo-goleniowych u 7 pacjentów wykazywało zmiany dużych rozmiarów, niewielkie zmiany zaobserwowano w przypadku 12 stawów skokowo-goleniowych u 11 pacjentów. Zmiany dużych rozmiarów były opisywane jako znaczne uszkodzenia stawów z całkowitą utratą szpary stawowej. W niniejszym badaniu zaobserwowano znacząco niższe temperatury stawów w przypadku osób chorujących dłużej niż 10 lat w porównaniu z osobami zdrowymi. Rasmussen i inni [20] dowiedli, że proces destrukcji stawów może skutkować obniżeniem temperatury tego obszaru. Teoria ta w połączeniu z wynikami Belt'a, który zaobserwował nasilenie destrukcji stawów w późniejszych etapach choroby, pozwala stwierdzić zgodność wyników tej pracy z zaprezentowanymi w [19]. Z kolei odmienne wyniki zostały przedstawione przez Pauk i współautorów [21]. Badacze zaobserwowali, że temperatura stawów międzypaliczkowych bliższych i dalszych oraz stawów nadgarstka jest istotnie wyższa u pacjentów z RZS niż u osób zdrowych. Istotnie wyższe temperatury stawów w grupie osób chorujących dłużej (>5 lat) zaobserwowano także w innym badaniu [22].

5. WNIOSKI

Niższa temperatura stawu skokowo-goleniowego pacjentów z RZS w porównaniu z osobami zdrowymi może być zarówno skutkiem długotrwałych procesów destrukcji, które manifestują się niższymi temperaturami, jak i długotrwałego leczenia przeciwreumatycznego, hamującego proces zapalny. Zmiany temperatur stawów w różnych etapach RZS mogą być oceniane za pomocą kamery termowizyjnej. Zatem termowizja jest kolejnym istotnym narzędziem, obok znanych metod takich jak radiografia, które należy rozważyć jako potencjalną metodę diagnostyki i monitorowania stanu pacjenta z Reumatoidalnym Zapaleniem Stawów.

LITERATURA

- [1] Cojocar M., Inimioara M.C., Silosi I., Vrabie C.D., Tanasescub R.: Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, *Maedica (Buchar)*. 2010, Vol. 5(4), p.286–291.
- [2] Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS.: Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum*. 2009, Vol. 60, p.1242–9.
- [3] Plant M.J., Jones P.W., Saklatvala J., Ollier W.E., Dawes P.T.: Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8-year prospective study. *J Rheumatol*. 1998, Vol. 25, p.417–26.
- [4] Van Leeuwen M.A., van der Heijde D.M., van Rijswijk M.H., Houtman P.M., van Riel P.L., van de Putte L.B., et al.: Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol*, 1994, vol. 21, p.425–9.
- [5] Smolen J.S., Aletaha D.: Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis*, 2004, vol. 63, p.221–5.
- [6] Breedveld F.C., Han C., Bala M., van der H.D., Baker D., Kavanaugh A.F., et al.: Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function

- after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2005, vol. 64, p.52–5.
- [7] Drossaers-Bakker K.W., de Buck M., Van Zeben D., Zwinderman A.H., Breedveld F.C., Hazes J.M.: Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum*, 1999, vol. 42, p.1854–60.
- [8] Smolen J.S., Breedveld F.C., Eberl G., et al.: Validity and reliability of the 28 joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*, 1995, vol. 38, p.38–43
- [9] Scott D.L.: Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 2004, vol. 69, p.55–65.
- [10] Prevoo M.L., Van't Hof M.A., Kuper H.H., et al.: Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts: Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, vol. 38, p.44–8.
- [11] Deborah P.M.: Symmons: Rheumatoid arthritis: assessing disease activity and outcome; *Clinical Medicine* 2010, vol. 10(3), p. 248–51.
- [12] Banasiewicz J., Ryniewicz A.: Badanie wielkości szpary stawowej przy pomocy tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, *Aktualne problemy Biomechaniki*, zeszyt nr 7/2013, s.7–12.
- [13] Spalding S., Kwoh K., Boudreau R., Enama J., et al.: Three-dimensional and thermal surface imaging produces reliable measures of joint shape and temperature: a potential tool for quantifying arthritis. *Arthritis Res Ther.*, 2008, Vol. 10, Iss. 1, p.1–9.
- [14] Tepperman S.P., Delvin M.: The therapeutic use of local heat and cold. *Can Fam Physician*. 1986, Vol. 32, p.1110–1114.
- [15] Smolen J., Collier D., Szumski A., Heather Jones and Lisa Marshall: Effect of Disease Duration on Clinical Outcomes in Moderate Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Etanercept Plus Methotrexate in the Preserve Study, 2014 ACR/ARHP Annual Meeting.
- [16] Smolen J.S., Aletaha D., Chen S, Florentinus S.: The Effect of Prior Disease Duration and Prior DMARD Use on Treatment Outcomes in Patients with Early or Established Rheumatoid Arthritis, 2015 ACR/ARHP Annual Meeting.
- [17] Aletaha D., Ward M.M.: Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials, *Ann Rheum Dis*, 2006, vol. 65, p.227–233.
- [18] Contreras-Yáñez I., Virginia Pascual-Ramos V.: Window of opportunity to achieve major outcomes in early rheumatoid arthritis patients: how persistence with therapy matters. *Contreras-Yáñez and Pascual-Ramos Arthritis Research & Therapy*, 2015, vol. 17, p.177.
- [19] Belt E.A., Kaarela K., Lehto M.U.K.: Destruction and reconstruction of hand joints in rheumatoid arthritis. A 20-year follow-up study. *J Rheumatol.*, 1998, vol. 25, p.459–61.
- [20] Rasmussen L.K., Mercer J.B.: A comparison of thermal responses in hands and feet of young and elderly subjects in response to local cooling as determined by infrared imaging. *Thermol. Int.* 2004, vol. 14, p.71–76.
- [21] Pauk J., Wasilewska A., Chwiećko J., Sierakowski S., Domyslawska I., Idzkowski A.: Temperature changes of hand and foot in Rheumatoid Arthritis patients, *Biomechanics* 2016, Biała Podlaska, 2016, p.217–218.
- [22] Wasilewska A.: Czynniki wpływające na pomiar termowizyjny w reumatoidalnym zapaleniu stawów; *Aktualne Problemy Biomechaniki*, Zeszyt nr 10/2016, s.81–84.

THE INFLUENCE OF DURATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE TEMPERATURE OF INFLAMMED JOINTS

Abstract: Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of human connective tissue. The aim of the study was to assess the impact of RA duration on the temperature of inflamed joints. Temperatures of the following joints were measured: wrist joints, metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, distal interphalangeal joints of left and right hand as well as ankle joints and metatarsophalangeal joints of right and left foot. Significantly lower right ankle joint temperature was observed for patients of more than 10 years' disease duration compared to healthy subjects