

Autoreferat

dr n. med. Magdalena Krajewska-Włodarczyk

Katedra Chorób Wewnętrznych
Wydział Lekarski
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Oddział Reumatologii Miejski Szpital Zespolony
W Olsztynie

1. Imię i nazwisko: **Magdalena Krajewska-Włodarczyk**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

- Dyplom lekarza, 1995 rok, Akademia Medyczna w Gdańsku, dyplom nr 10596 z dnia 17.07.1995 roku.
- Certyfikat ukończenia Podyplomowego Niestacjonarnego Studium Metodologii Badań Naukowych, 2012 rok, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, certyfikat nr 76/12 z dnia 15.12.2012 roku.
- Dyplom ukończenia studiów podyplomowych Zarządzanie i Marketing w Służbie Zdrowia, 2012 rok, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, z dnia 27.05.2012 roku.
- Certyfikat Euler Course on Rheumatic Diseases, 2015 rok, z dnia 15.10.2015 roku.
- Liczne certyfikaty: kursów usg narządu ruchu, usg jamy brzusznej, kapilaroskopii oraz zastosowania densytometrii w diagnostyce osteoporozy.
- Dyplom uzyskania stopnia doktora nauk medycznych, 2013
rozprawa pt. „Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów”.
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,
promotor- prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski,
dyplom nr 181 z dnia 18.06.2013 roku.

Posiadane specjalizacje

- Choroby wewnętrzne specjalizacja I stopnia, 1998 rok,
- Choroby wewnętrzne specjalizacja II stopnia, 2003 rok,
- Reumatologia, specjalizacja II stopnia, 2008 rok

Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

Od 1995 do 2004 roku byłam zatrudniona w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Elblągu, w Oddziale Chorób Wewnętrznych, kolejno na stanowiskach: lekarz stażysta, młodszy asystent, asystent i starszy asystent.

Od 2005 pracuję w Oddziale Reumatologii Miejskiego Szpitala Zespołonego w Olsztynie, pełniąc od 2017 roku funkcję koordynatora Oddziału.

Od 2018 roku pełnię funkcję konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii dla województwa warmińsko-mazurskiego.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Od 2018 adiunkt w Katedrze Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie.

Od 2013 do 2017 roku prowadzenie wykładów, seminariów i ćwiczeń dla studentów Wydziału Lekarskiego UWM w Olsztynie, a od 2014 również dla studentów English Division w ramach umowy zlecenia.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Ocena zmian aparatu paznokciowego w przebiegu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów.

b) Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składających się z 3 oryginalnych prac o łącznej punktacji **IF: 12,288** oraz **MNiSW: 70**

1. Magdalena Krajewska-Włodarczyk, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek, Maja Wojtkiewicz, Andrzej Wiktorowicz, Joanna Wojtkiewicz. 2018. **Ultrasound assessment of changes in nails in psoriasis and psoriatic arthritis**. BioMed Research International. vol. 2018, Article ID 8251097, DOI: 10.1155/2018/8251097.

IF: 2,583; Punktacja MNiSW:25

2. Magdalena Krajewska-Włodarczyk, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek, Maja Wojtkiewicz, Andrzej Wiktorowicz, Joanna Wojtkiewicz. 2019. **Distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy in patients with nail psoriasis.** Scientific Reports. doi: 10.1038/s41598-019-39985-7.

IF: 4,122; Punktacja MNiSW: 40

3. Magdalena Krajewska-Włodarczyk, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek, Maja Wojtkiewicz, Joanna Wojtkiewicz. 2018. **Effect of methotrexate in the treatment of interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy in patients with nail psoriasis.** Journal of Clinical Medicine. 7(12) pii: E546, DOI: 10.3390/jcm7120546.

IF: 5,583; Punktacja MNiSW: 5

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Przedstawiony cykl publikacji obejmuje trzy prace dotyczące ultrasonograficznej oceny zmian w aparacie paznokciowym w przebiegu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów oraz wpływu leczenia metotreksatem na badane struktury.

Łuszczyca jest chorobą częstą i dotyczy około 2-3% ludności polskiej. Szacuje się, że u nawet 25% osób z łuszczyką może rozwinąć się łuszczycowe zapalenie stawów- choroba o złożonej patogenezie, z szeregiem stawowych i pozastawowych manifestacji. Łuszczyca paznokci, jedna z najbardziej uciążliwych, oszpecających i bolesnych postaci łuszczycy, jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), zwłaszcza postaci z zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych. Zmiany paznokci w przebiegu łuszczycy obserwowane są u około 10-55% chorych, a stan zapalny związany z łuszczyką paznokci może ulegać rozszerzeniu na przylegające struktury anatomiczne, w tym stawy DIP i ścięgna prostowników palców. Uważa się, że zapalenie błony maziowej w przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów jest procesem wtórnym do toczącego się zapalenia w przylegających przyczepach ścięgniastych. Entezopatie są jedną z charakterystycznych cech łuszczycowego zapalenia stawów. Zmiany te, zwłaszcza zlokalizowane w obrębie ścięgna Achillesa, były przedmiotem wielu badań z użyciem technik obrazowych, jednak dotychczas opublikowano jedynie nieliczne doniesienia dotyczące obrazowania zmian aparatu paznokciowego w przebiegu łuszczycy. W

codziennej praktyce, ocena łuszczykowych zmian paznokci ograniczona jest głównie do wskaźników klinicznych. Dzięki stosunkowo łatwej dostępności, ultrasonografia wysokiej częstotliwości, dotychczas sporadycznie wykorzystywana w badaniach nad łuszczycą, może stać się użyteczną metodą nie tylko w ocenie zmian paznokci i otaczających struktur, ale również w ocenie skuteczności stosowanego leczenia oraz prognozowania ciężkości przebiegu choroby.

Celem naukowym przedstawionych prac była ocena poszczególnych struktur anatomicznych aparatu paznokciowego chorych na łuszczycę z zajęciem paznokci przy użyciu ultrasonografii wysokiej częstotliwości oraz ocena użyteczności ultrasonografii, jako metody obrazującej te struktury. Ze względu na brak opracowanych standardów ultrasonograficznego badania aparatu paznokciowego, po wielokrotnej analizie uzyskanych obrazów, określiłam miejsca pomiarów struktur anatomicznych. We wszystkich badaniach użyłam głowicy liniowej o zmiennej częstotliwości od 12-48 MHz, wykorzystując ostatecznie częstotliwość 24 MHz. Badanie struktur paznokci jest nowatorską metodą badania ultrasonograficznego. Publikacje w tym zakresie są sporadyczne i oparte o badania ultrasonograficzne z użyciem niższych częstotliwości. Ustalenie właściwej (optymalnej) częstotliwości wymagało wielokrotnych badań porównawczych celem opracowania najlepszej metodyki badania, osiągnięcia najlepszego obrazowania drobnych struktur anatomicznych z odpowiednią głębokością penetracji fali ultradźwięków.

Praca nr 1. Ultrasound assessment of changes in nails in psoriasis and psoriatic arthritis.

Celem badania była ultrasonograficzna ocena nasilenia zmian w obrębie paznokci rąk u chorych z łuszczycą z zajęciem paznokci oraz ocena związku ocenianych ultrasonograficznie zmian morfologicznych z wybranymi czynnikami klinicznymi. Badanie objęło łącznie 99 osoby w tym 69 chorych na łuszczycę (38 z łuszczycą zwykłą i 31 z łuszczykowym zapaleniem stawów) z obecnymi zmianami łuszczykowymi co najmniej jednego paznokcia ręki i 30 osób bez łuszczycy i łuszczykowego zapalenia stawów. Ocenie ultrasonograficznej poddano łącznie 988 paznokci. W badaniu ultrasonograficznym zajętych paznokci stwierdzono istotnie zwiększoną grubość blaszek, łożyska i macierzy paznokci u obu grup chorych w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniu palców bez obecnych zmian paznokci u chorych na łuszczycę i ŁZS grubość łożyska paznokci była również zwiększona w porównaniu z grupą kontrolną. Grubości płytek, łożyska i macierzy

paznokci u pacjentów z obecnymi zmianami o typie onycholizy i hiperkeratozy (współistniejącymi lub obecnymi osobno) były istotnie większe niż w przypadku zmian wyłącznie o charakterze naporstkowania (odpowiednio, $p=0,007$, $p=0,035$, $p=0,023$). W badaniu paznokci z obecnym wyłącznie objawem naporstkowania stwierdzono zwiększenie grubości macierzy w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,018$). We wszystkich badanych palcach chorych na ŁZS, grubość łożyska wzrastała z czasem trwania zapalenia stawów ($r=0,399$, $p=0,022$) i korelowała z ilością obrzękniętych stawów ($r=0,278$, $p=0,041$) lecz nie z ilością bolesnych stawów ani aktualną aktywnością choroby. Wzmoczone unaczynienie, ocenione przy użyciu metody PD, w obszarze macierzy paznokcia u chorych z obu grup obserwowano z podobną częstotliwością- w łuszczycy wzmoczony sygnał PD w obszarze macierzy paznokcia stwierdzono w 30% palców z paznokciami łuszczycowymi i 13% palców z paznokciami bez zmian klinicznych, w ŁZS odpowiednio w 34% i 12% palców ze zmianami paznokci i bez zmian. Istotnie częściej stwierdzano wzmoczony sygnał PD w obszarze łożyska u chorych na ŁZS (w 32,5% palców) niż w łuszczycy (w 24% palców), ($p=0,031$). U chorych z łuszczycą paznokci cechy wzmoczonego ukrwienia w obszarze łożyska obserwowano odpowiednio w 31% palców z zajęciem paznokci i 10% palców i bez zmian paznokciowych i częstość ta była zbliżona do obserwowanej w badaniu macierzy, natomiast u chorych na ŁZS, wzmoczone unaczynienie łożyska paznokci stwierdzono odpowiednio w 45% i 18% palców z zajęciem paznokci i bez. Dodatkowo, we wszystkich badanych palcach chorych na ŁZS, grubość łożyska wzrastała z czasem trwania zapalenia stawów ($r=0,399$, $p=0,022$) i korelowała z ilością obrzękniętych stawów ($r=0,278$, $p=0,041$) lecz nie z ilością bolesnych stawów ani aktywnością choroby.

Obserwacje te mogą wskazywać na istotną rolę w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów procesu zapalnego w łożysku paznokcia. Dodatkowo, w obu grupach chorych, w badaniu palców bez zmian łuszczycowych paznokci wzmoczenie przepływu w PD w łożysku i macierzy obecne było częściej w porównaniu z grupą kontrolną, co może sugerować wczesny, rozwijający się stan zapalny w obrębie aparatu paznokciowego i być może wyprzedzać pojawienie się klinicznych zmian paznokci.

Praca nr 2. Distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy in patients with nail psoriasis.

Celem kolejnego badania była ultrasonograficzna ocena występowania entezopatii ścięgna prostownika palca w obrębie dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk u

chorych z łuszczycą paznokci. Badanie objęło łącznie 102 osoby w wieku 30-64 lat, w tym 72 chorych na łuszczycę z zajęciem paznokci (41 chorych na łuszczycę bez zapalenia stawów i 31 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów) oraz 30 osób z grupy kontrolnej. Łącznie zbadano 1014 paznokci. W obu grupach chorych grubość ścięgien prostowników palców była istotnie większa niż w grupie kontrolnej. U chorych na łuszczycowe zapalenie stawów grubość ścięgien prostowników była większa niż u chorych z łuszczycą bez choroby stawów ($p=0,022$). Badane paznokcie ze zmianami łuszczycowymi oceniono ultrasonograficznie pod względem morfologicznym, zgodnie z klasyfikacją proponowaną przez Wortsman i wsp.: typ I- lokalne hiperechogeniczne zmiany blaszki wewnętrznej, typ II- zatarcie granicy blaszki wewnętrznej, typ III- płytki faliste, typ IV- całkowite zniszczenie obu blaszek paznokci. Wśród chorych na łuszczycę, grubość ścięgna prostownika palca była największa w najczęściej występującym tu typie II, ($p=0,023$). W grupie chorych z zapaleniem stawów nie stwierdzono różnicy w grubości ścięgna prostownika w przypadkach obecnych zmian typu II, III i IV, ale grubość ścięgna różniła się istotnie między typem I i pozostałymi typami z zajęciem wewnętrznej blaszki paznokcia ($p=0,011$). Po grupowaniu wszystkich chorych według klinicznych manifestacji zmian łuszczycowych paznokci, grubość ścięgna prostownika palca nie różniła się w przypadku zmian o typie onycholizy i hiperkeratozy (współistniejących lub obecnych osobno) w obu grupach i była istotnie większa niż w przypadku zmian wyłącznie o charakterze naporstkowania (odpowiednio $p=0,043$ i $p=0,027$). Entezopatie w obu grupach chorych stwierdzano częściej w palcach z zajęciem paznokci. Wzmoczone unaczynienie, jeden z objawów klinicznie jawnego lub subklinicznego zapalenia, ocenione przy użyciu metody PD w obszarze badanych przyczepów ścięgniastych, w łuszczycy stwierdzono w 25% palców z paznokciami łuszczycowymi i 15% palców z paznokciami bez zmian łuszczycowych ($p=0,043$). U chorych na ŁZS, pomimo, że zmiany o charakterze entezopatii uwidoczono podobnie często w badanych palcach z zajęciem paznokci i bez (68% vs 56%, $p>0,05$), to wzmoczone unaczynienie w obszarze przyczepów ścięgniastych prostowników palców w stawach DIP częściej obserwowano w przypadku współistnienia zmian paznokci (odpowiednio 49% vs. 28%, $p=0,031$). Ponadto, wzmoczone unaczynienie u chorych z łuszczycą i ŁZS związane było z obecnością wysięków w okolicy ścięgna prostownika palców. Po uwzględnieniu w analizie regresji wszystkich badanych zmiennych, ustalono czynniki, które miały łącznie największy wpływ na grubość ścięgna prostownika palca w stawie DIP u badanych chorych. Wpływ na grubość ścięgna wśród wszystkich osób z łuszczycą bez zapalenia stawów miała grubość łożyska paznokcia, czas

trwania choroby skóry oraz grubość macierzy. W grupie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów czynnikami istotnie związanymi ze zwiększeniem grubości badanych ścięgien były czas trwania łuszczycy i czas trwania zapalenia stawów, grubość łożyska paznokcia, stężenie CRP oraz liczba obrzękniętych stawów.

Istotnym wydaje się brak związku między grubością ścięgna, a grubością blaszek paznokci i klinicznym nasileniem zmian, co w praktyce może oznaczać, że nasilenie morfologicznych zmian płytek paznokciowych nie musi związane ze wzmożonym ryzykiem rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów i dodatkowo uzasadnia poszukiwanie metod obrazowania i oceny głębszych struktur anatomicznych.

Praca nr 3. Effect of methotrexate in the treatment of interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy in patients with nail psoriasis.

W kolejnej, zamykającej cykl publikacji wykorzystano badanie ultrasonograficzne do oceny wpływu leczenia metotreksatem na rozwój entezopatii w miejscu przyczepu ścięgna prostownika do dystalnego paliczka stawu DIP ręki oraz zmian morfologicznych aparatu paznokciowego u chorych z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów z zajęciem paznokci. Przedstawiona praca jest pierwszym opublikowanym badaniem dotyczącym ultrasonograficznego obrazowania skuteczności metotreksatu w leczeniu entezopatii ścięgna prostownika i łuszczycy paznokci. Badanie objęło 32 osoby (19 chorych na łuszczycę i 13 chorych na ŁZS) z obecnymi łuszczycowymi zmianami paznokci i ultrasonograficznymi zmianami o charakterze entezopatii ścięgna prostownika palca w stawie DIP, w wieku od 34 do 57 lat. Łącznie zbadano 319 paznokci. U wszystkich osób w trakcie badania rozpoczęto i kontynuowano leczenie metotreksatem przez okres 6 miesięcy. U chorych na łuszczycę grubość ścięgna korelowała z grubością macierzy ($r=0.346$, $p=0.023$) oraz grubością łożyska ($r=0.285$, $p=0.034$), natomiast u osób chorych na ŁZS grubość ścięgna wykazywała związek z grubością łożyska ($r=0.401$, $p=0.011$). Wzmoczone unaczynienie ocenione przy użyciu metody PD w obszarze badanych przyczepów ścięgniastych w łuszczycy stwierdzono w 63% palców z paznokciami łuszczycowymi i 43% palców z paznokciami bez zmian klinicznych. W grupie z ŁZS oceniane zmiany o charakterze entezopatii uwidoczniło w 89% badanych palców z zajęciem paznokci i w 55% palców bez zmian paznokci. Po sześciu miesiącach leczenia metotreksatem, w obu grupach badanych chorych stwierdzono zmniejszenie grubości płytek paznokciowych, łożyska i macierzy. Nie stwierdzono ultrasonograficznej poprawy w zakresie odchyłeń

obejmujących zmiany kostne (nadżerki i entezofity) oraz zwapnienia. W obu grupach leczenie metotreksatem związane było ze zmniejszeniem wzmożonego unaczynienia, ocenianym przy użyciu PD w miejscach badanych przyczepów ścięgniastych. U chorych na łuszczycę wzmożony sygnał PD obserwowano po leczeniu w 22% paznokci, podobnie w grupie z ŁZS w 22,5% paznokci. W grupie chorych bez zapalenia stawów leczenie metotreksatem związane było ze zmniejszeniem grubości ścięgna prostownika, natomiast u chorych na ŁZS nie stwierdzono takiego wpływu. Zmniejszone nasilenie klinicznych zmian paznokci po leczeniu metotreksatem, korelowało ze zmniejszeniem grubości ścięgna prostownika ($r=0.306$, $p=0.037$) u chorych na łuszczycę, jednak nie stwierdzono takiego związku u chorych z zapaleniem stawów. Po sześciu miesiącach leczenia metotreksatem u chorych na łuszczycę nadal grubość ścięgna związana była z grubością łożyska ($r=0.299$, $p=0.039$) i macierzy ($r=0.337$, $p=0.018$), ale nie stwierdzono zależności grubości ścięgna u chorych na ŁZS z innymi badanymi strukturami paznokcia. Może to być związane z częstszym występowaniem u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów zmian o charakterze przewlekłym, obejmującym, poza pogrubieniem ścięgna będącym wynikiem aktywnego procesu zapalnego, także przebudowę ścięgna z utratą budowy włóknkowej oraz obecność osteofitów i innych zmian kostnych w miejscach przyczepu. Takie zmiany o charakterze utrwalonym mogły nie być podatne na działanie metotreksatu, w przeciwieństwie do nieutrwalonych zmian zapalnych w łuszczycy.

Przedstawione badanie może uzasadniać stosowanie metotreksatu u chorych z łuszczycowym zajęciem paznokci jako leku potencjalnie hamującego rozwój stanu zapalnego w obrębie ścięgna prostownika, lecz nie wpływającego na przewlekłe entezopatie.

Wnioski

Przedstawione wyniki mogą wskazywać na związek stanu zapalnego zlokalizowanego w łożysku paznokcia z rozwojem łuszczycowego zapalenia stawów. Nie wykazano zależności grubości płytki paznokciowej z grubością ścięgna prostownika, co wskazuje na ograniczenie badania przedmiotowego paznokci w ocenie ryzyka rozwoju ŁZS. Natomiast w obu badanych grupach chorych grubość ścięgna prostownika palca korelowała z grubością łożyska, a wśród chorych na łuszczycę także z grubością macierzy. Po sześciu miesiącach leczenia metotreksatem u chorych na łuszczycę grubość ścięgna uległa zmniejszeniu i nadal związana była z grubością łożyska i macierzy. U chorych na

Łuszczycowe zapalenie stawów leczenie metotreksatem skutkowało zmniejszeniem grubości łożyska i macierzy, ale nie wpłynęło na grubość ścięgna prostownika. Może to być tłumaczone częstszym występowaniem u tych chorych zmian o charakterze przewlekłym. Wyniki naszego badania mogą potwierdzać rolę zmian w aparacie paznokciowo-ścięgnistym w rozwoju zapalenia stawów w przebiegu łuszczycy paznokci i wskazywać na zasadność wykonywania badań ultrasonograficznych paznokci u chorych na łuszczycę bez zapalenia stawów, celem bezpośredniej oceny opisywanych zmian anatomicznych aparatu paznokciowego, jako potencjalnych czynników prognozujących rozwój ŁZS oraz odpowiedzi na leczenie.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Sumaryczna ocena mojego dorobku wynosi na dzień 06.03.2019 :

IF: 28,885; MNiSW: 364 (po doktoracie IF: 28,221; MNiSW: 349)

Po wyłączeniu przedstawionego osiągnięcia naukowego wynosi:

IF 16,597; MNiSW:294 (po doktoracie IF: 15,933; MNiSW: 279)

Mój dotychczasowy dorobek naukowy, z wyłączeniem cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, obejmuje łącznie 27 prac (25 po doktoracie), w tym:

7 prac oryginalnych (5 jako pierwszy autor)

17 prac przeglądowych (14 jako pierwszy autor)

3 prace kazuistyczne (1 jako pierwszy autor)

Jestem autorem i współautorem 11 prezentacji zjazdowych (w tym trzech na konferencjach międzynarodowych).

Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi 20, index Hirscha 3 (w/g Google Scholar, na dzień 06.03.2019)

Głównym obszarem moich zainteresowań od początku mojej pracy naukowej są czynniki związane z rozwojem łuszczycowego zapalenia stawów. Opublikowane przeze mnie badania związane z wpływem stanu zapalnego w łuszczycowym zapaleniu stawów na masę mięśniową i gęstość mineralną kości, wskazują na istotny problem rozwoju sarkopenii i zaburzeń mineralizacji kości u chorych na ŁZS w grupach kobiet i mężczyzn (Krajewska-Włodarczyk M, Samborski W. **Comparison of bone mineral density in male patients with**

psoriatic arthritis and seronegative rheumatoid arthritis. Forum Reumatologiczne. 2018, 4 (1), s. 4-9); Krajewska-Włodarczyk M, Samborski W. **Ocena występowania sarkopenii u kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w wieku 50-75 lat.** Forum Reumatologiczne. 2016, 2 (4), s. 199-205; Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Changes in body composition and bone mineral density in postmenopausal women with psoriatic arthritis.** Reumatologia. 2017, 55 (5), s. 215-221;). W łuszczycowym zapaleniu stawów, rzadziej niż w reumatoidalnym zapaleniu stawów opisywane są zaburzenia mineralizacji kości. Rzadko również obiektem badań zaburzeń mineralizacji kości są mężczyźni. W naszym badaniu obejmującym mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, gęstość mineralna w obrębie szyjki kości udowej u chorych na obwodową postać ŁZS była podobna jak wśród mężczyzn z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a zaburzenia mineralizacji związane były z czasem trwania zapalnej choroby stawów. Niewiele jest również dostępnych badań analizujących budowę ciała chorych z przewlekłymi zapaleniami stawów i dotyczą one głównie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów, podobnie do chorych na RZS, mogą doświadczać w związku z chorobą osłabienia siły mięśniowej i zmniejszenia sprawności ruchowej. W kolejnym badaniu przeprowadzonym na grupie 145 kobiet, przy wykorzystaniu wskaźników ALM i SMI, sarkopenię rozpoznaliśmy odpowiednio u 12,9% i 44,4% chorych na łuszczycowe zapalenie stawów- dwukrotnie częściej niż u kobiet z chorobą zwyrodnieniową stawów i kobiet zdrowych. W grupie chorych na ŁZS obniżenie wskaźników ALM i SMI związane było z czasem trwania łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. W trzecim badaniu, wśród 51 badanych kobiet chorych na ŁZS obecność sarkopenii wiązała się istotnym wzrostem występowania zaburzeń mineralizacji kości (72,7% vs 41,3 u chorych bez zmniejszenia masy tkanki mięśniowej). Zarówno ubytek masy mięśniowej i gęstości mineralnej kości w przytoczonych badaniach nie były związane z aktualną aktywnością wykładników stanu zapalnego, ani z wielkością wskaźnika DAS28, co uzasadniać może wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych u chorych niezależnie od aktywności choroby.

Stanowi przewlekłego zapalenia związanego z łuszczycowym zapaleniem stawów powszechnie towarzyszą, niedoceniane w codziennej praktyce klinicznej objawy, takie jak zmęczenie i zaburzenia snu. Cytokiny prozapalne, poza obwodowym działaniem prozapalnym lub przeciwzapalnym, pełnią również funkcję sygnałową w centralnym układzie nerwowym na drodze neuronalnej i humoralnej. Związane z zaburzeniami snu i zmęczeniem osłabienie i brak motywacji, mogą dodatkowo prowadzić do utraty zatrudnienia, izolacji społecznej i obniżenia

jakości życia warunkowanego chorobą. Tylko kilka opublikowanych badań dotychczas dotyczyło nasilenia zmęczenia i zaburzeń snu w łuszczycowym zapaleniu stawów. W moich pracach opisywałam mechanizmy, które mogą być związane z rozwojem zmęczenia i zaburzeń snu, z podkreśleniem roli przewlekłego stanu zapalnego, wybrane metody pomiaru oraz związek występowania zmęczenia i zaburzeń snu z klinicznymi aspektami łuszczycowego zapalenia stawów (Krajewska-Włodarczyk M. **Zmęczenie jako objaw przewlekłego zapalenia w chorobach reumatycznych.** Hygeia Public Health. 2017, 52 (2), s. 119-125; Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Fatigue - an underestimated symptom in psoriatic arthritis.** Reumatologia. 2017, 55 (3), s. 125-130). Występujące powszechnie, a mimo to często niedoceniane zaburzenia snu i przewlekłe zmęczenie u chorych na łuszczykowe zapalenie stawów były przedmiotem moich kolejnych badań (Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis.** Reumatologia. 2018, 56 (5), s. 301-306; Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Severity of fatigue as a potential factor forecasting the appearance of arthritis in psoriatic patients.** Advances in Dermatology and Allergology. ADA-01077-2018-03; doi. 10.5114/ada.2019.83629). Zaburzenia snu i zmęczenie w przedstawionych badaniach występowały u chorych na ŁZS istotnie częściej niż u osób z łuszczycą. Interesującym może być fakt, że zmęczenie u chorych na ŁZS pojawiała się często wraz z początkiem zapalenia stawów i nie ulegało istotnemu nasileniu wraz z czasem trwania choroby, co może wskazywać na zmęczenie, jako czynnik prognozujący wystąpienie choroby stawów u osób z łuszczycą.

Łuszczykowe zapalenie stawów, poza objawami dotyczącymi układu kostno-szkieletowego, związane jest m.in. ze wzrostem częstości występowania chorób układu sercowo naczyniowego. W pracy dotyczącej ryzyka sercowo- naczyniowego u młodych chorych na łuszczycę i łuszczykowe zapalenie stawów (Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Higher risk of future cardiovascular events among patients with psoriatic arthritis compared to psoriatic patients between the ages of 30-50.** Open Dermatology Journal. 2018, 12, s. 5- 11), stwierdziliśmy istotny wzrost takiego ryzyka u chorych z obu badanych grup, w porównaniu z populacją ogólną. Istotnie wyższe ryzyko stwierdzone zostało w grupie chorych na ŁZS w porównaniu z chorymi bez zapalenia stawów, co może wskazywać na wpływ przewlekłego ogólnoustrojowego zapalenia na rozwój chorób układu krążenia w tej grupie osób. Ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego i chorób układu krążenia jest hiperykemia. U osób chorych na łuszczycę,

wzrost stężenia kwasu moczowego, będący częściowo efektem szybkiego namnażania się komórek naskórka w blaszkach łuszcycowych, dodatkowo może pogłębiać współistniejące zaburzenia metaboliczne. W naszym badaniu (Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Bałdyga E, Placek W. **Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis**. *Current Science* 2017, 114 (7), s. 1-1), obejmującym aż 322 osoby chore na łuszczycę (w tym 91 chore na ŁZS), związek stężenia kwasu moczowego z nasileniem zmian skórnych ocenionych wskaźnikiem PASI stwierdziliśmy jedynie w grupie chorych kobiet, a dodatkowo przy współistnieniu zapalenia stawów ze stężeniem CRP. W grupie chorych mężczyzn nie stwierdzono takiej zależności, chociaż hiperurykemia była w tej populacji stwierdzana znacznie częściej. Takie wyniki mogą wskazywać z jednej strony na większe trudności w kontrolowaniu hiperurykemii u chorych na łuszczycę mężczyzn, z drugiej natomiast na możliwe nasilenie łuszcycowych zmian skórnych związane z wysokim stężeniem kwasu moczowego opisane w pracy przeglądowej: Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Placek W. **Wpływ hiperurykemii na skórę**. *Przeгляд Dermatologiczny*. 2017, 104 (1), s. 40-49. W kolejnej pracy przeglądowej: Krajewska-Włodarczyk M, Stompór T. **Osteoporoza i kalcyfikacja naczyń w reumatoidalnym zapaleniu stawów- rola osteoprotegeryny i sklerostyny**. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2017, 43 (253), s. 41-47, podjęliśmy próbę analizy związku metabolizmu tkanki kostnej z kalcyfikacją naczyń w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Powszechnie wiadomo, że spośród wielu aspektów klinicznych związanych z przebiegiem ŁZS i RZS, zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej i nasilone zmiany miażdżycowe w naczyniach oraz ich powikłania, istotnie wpływają na pogorszenie rokowania. Chociaż osteoporoza i choroby sercowo- naczyniowe wydają się przebiegać niezależnie, coraz większa ilość dowodów wskazuje na powiązanie między układem kostnym i naczyniowym. Szlak Wnt/ β -katenina jest jednym z kluczowych regulatorów metabolizmu kostnego i prawdopodobnie uczestniczy w kalcyfikacji naczyń, lecz jego rola w tym procesie nie jest dostatecznie poznana. W wielu badaniach stwierdzano wysokie stężenia osoczowe sklerostyny współistniejące z nasiloną kalcyfikacją naczyń. Nie jest jednak wiadomo, czy blokująca osteoblastogenezę sklerostyna aktywnie uczestniczy w rozwoju kalcyfikacji, czy jest jedynie jej odzwierciedleniem. Rozważania te stały się początkiem trwającego obecnie badania, w którym jestem współbadaczem, dotyczącego oceny kalcyfikacji naczyń u kobiet chorych na zapalne i niezapalne choroby stawów z oceną zależności gęstości mineralnej kości i stężenia sklerostyny z prędkością fali tętna, prowadzonego w Katedrze Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego UWM w ramach grantu UWM.

Opublikowane przeze mnie prace przeglądowe dotyczące dysbiozy przewodu pokarmowego, w szczególności jelit, związanej z występowaniem chorób reumatycznych (Krajewska-Włodarczyk M. **Mikrobiom przewodu pokarmowego w układowych chorobach tkanki łącznej**. Przegląd Lekarski. 2017, 74 (2), s. 84-88, Krajewska-Włodarczyk M. **The role of the human microbiom in the pathogenesis of rheumatoid arthritis - a literature review**. Wiadomości Lekarskie. 2017, 70 (4), s. 798-803), miały służyć zebraniu materiału potrzebnego do przeprowadzenia własnych badań nad mikrobiomem jelitowym w łuszczycowym zapaleniu stawów. Niewiele jest danych dotyczących mikrobiomu jelitowego u chorych z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów. Dysbioza może być więc wynikiem przewlekłej choroby zapalnej, lecz może być również, co niezwykle istotne, modyfikowalnym czynnikiem patogenetycznym. W celu przeprowadzenia badań mikrobiomu jelitowego w grupie młodych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i porównanie wyników z wynikami uzyskanymi wśród chorych na łuszczycę oraz wśród osób zdrowych, nawiązałam współpracę z Katedrą Mikrobiologii Uniwersytetu Warmińsko- Mazurskiego oraz z dwoma ośrodkami reumatologii dziecięcej. Badanie prowadzone jest na grupie 80 osób w wieku od 13 do 30 lat. Młody wiek badanych ma częściowo ograniczać wpływ czynników środowiskowych na mikrobiom jelitowy, takich jak wielokrotnie prowadzone terapie antybiotykowe, a jednocześnie ograniczać niekorzystny, długotrwały wpływ czynników związanych ze wzrostem ryzyka zachorowania na łuszczycę, w tym stosowania używek. W opisywanym badaniu wykorzystywana jest technika iCHIP (insertional chromatin immunoprecipitation) umożliwiająca hodowlę bakterii w ich naturalnym środowisku, co pozwala na identyfikację drobnoustrojów, które nie wzrastają w warunkach laboratoryjnych na sztucznym podłożu. Analiza metagenomiczna mikrobiomu jelitowego w przedstawionym projekcie oparta jest o zaawansowane metody obejmujące izolację DNA mikroorganizmów, pomiary stężenia DNA oraz metodę metagenomowego sekwencjonowania, w tym analizę sekwencji wysoce konserwatywnego locus bakteryjnego DNA- genu 16S rRNA i identyfikację gatunków mikroorganizmów przez porównanie rozpoznanych sekwencji 16S rRNA z sekwencjami zgromadzonymi w dostępnych bazach danych. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetyki Warmińsko- Mazurskiej Izby Lekarskiej.

Kolejnym obszarem moich zainteresowań jest wykorzystanie komórek macierzystych (MSC) w leczeniu chorób reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem spondyloartropatii zapalnych. Jestem współautorem czterech prac przeglądowych, dotyczących możliwości zastosowania komórek macierzystych w chorobach stawów i skóry (Krajewska-Włodarczyk

M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Osowski A, Wojtkiewicz J. **Articular Cartilage Aging-Potential Regenerative Capacities of Cell Manipulation and Stem Cell Therapy.** International Journal of Molecular Sciences 2018, 19 (2), s. 1-25; Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Osowski A, Engelhardt P, Wojtkiewicz J. **Role of stem cells in pathophysiology and therapy of spondyloarthropathies - new therapeutic possibilities?** International Journal of Molecular Sciences. 2018, 19 (1), s. 1-18; Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kruszewska A, Banasiak Ł, Placek W, Maksymowicz W, Wojtkiewicz J. **Therapeutic potential of stem cells in follicle regeneration.** Stem Cells International. 2018, s. 1-16; Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kruszewska A, Placek W, Maksymowicz W, Wojtkiewicz J. **Stem cells as potential candidates for psoriasis cell-replacement therapy.** International Journal of Molecular Sciences. 2017, 18 (10), s. 1-16). Obiecujące wyniki badań z zastosowaniem komórek macierzystych w chorobach autoimmunologicznych, mogą wskazywać na potencjał terapeutyczny MSC w leczeniu spondyloartropatii zapalnych. Badanie prowadzone w ramach grantu UWM "Wpływ komórek macierzystych galarety Whartona na proces zapalny w przebiegu łuszczycy aparatu paznokciowego", w którym obecnie biorę udział, jest kontynuacją opisanych wcześniej badań, będących podstawą publikacji stanowiących przedstawione przeze mnie osiągnięcie naukowe. Leczenie łuszczycy paznokci, wiążącej się często z bólem i ograniczeniem funkcji palców, jest trudne i często mało skuteczne. Badanie ma na celu ocenę skuteczności terapii łuszczycowego zajęcia paznokci z użyciem komórek macierzystych, podawanych bezpośrednio do macierzy lub łożyska. Skuteczność leczenia, poza wskaźnikiem klinicznym mNAPSI, oceniana będzie przy pomocy badania ultrasonograficznego aparatu paznokciowego. Strukturami poddawany ocenie w badaniu są płytki paznokcia, łożysko, macierz oraz przyczep ścięgna prostownika palca w dystalnym stawie międzypaliczkowym. Od 2018 roku jestem również członkiem zespołu badawczego w wielośrodkowym badaniu „Zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych w leczeniu pacjentów chorujących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS, seronegatywne zapalenie stawów) oraz spondyloartropatie zapalne (SpA) z zajęciem stawów kolanowych, u których zastosowane wcześniej leczenie zachowawcze lub operacyjne nie przyniosło poprawy stanu klinicznego”. Projekt badania zakłada podawanie komórek macierzystych, pod postacią gotowego produktu leczniczego przygotowanego przez Polski Bank Komórek Macierzystych S.A., do zajętego stawu kolanowego w przypadku jednostawowej manifestacji MIZS, seronegatywnego zapalenia stawów i spondyloartropatii zapalnych. Ocena skuteczności terapii, oparta głównie na pomiarach w badaniach obrazowych (ultrasonografia, MRI) obejmuje także podmiotową ocenę dolegliwości stawu kolanowego

przy wykorzystaniu polskich wersji zmodyfikowanych skali i formularzy oceny subiektywnej. Badanie jest współfinansowane przez Polski Bank Komórek Macierzystych S.A. Wszystkie ośrodki biorące udział w badaniu dysponują zgodą Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie, nr 124/KBL/OIL/2018.

Efektem mojej pracy jako klinicysty jest również część dorobku składająca się z opublikowanych prac kazuistycznych m.in. dotyczących pozastawowych manifestacji spondyloartropatii zapalnych: ciężkich, wielopostaciowych zmian skórnych o wielomiejscowej lokalizacji w przebiegu reaktywnego zapalenia stawów (Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Cutaneous manifestation of reactive arthritis: Case report.** Polish Annals of Medicine 2015, 22, s. 132-135) oraz powikłań ocznych pod postacią zapalenia naczyńówki związanego z torbielowatym obrzękiem płamki, skutecznie leczonych adalimumabem (Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Wilczek D, Krajewska-Włodarczyk M, Placek W. **Plaque psoriasis and psoriatic arthritis associated with uveitis and cystoid macular edema treated with adalimumab: A case report and literature review.** Polish Annals of Medicine 2017, 24, s. 249-255).

Amstym 25.03.2019
.....
miejsowość, data

M. Kupała - (to eda) f
.....
podpis kandydat

** w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie*