

Aspekty kliniczne i immunologiczne chorych z hidradenitis suppurativa

1. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rozprawa doktorska oparta jest o cykl trzech monotematycznych artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed i uwzględnionych na liście Journal Citation Reports oraz znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN). Artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały zaakceptowane do publikacji w międzynarodowych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu (Impact Factor – IF) 10,3 oraz punktacji MEiN 340 punktów. We wszystkich artykułach jestem pierwszym i wiodącym autorem.

W badaniach będących podstawą pierwszej i drugiej publikacji cyklu dokonano analizy mikrobiomu przyzębia oraz oceniono częstość występowania zapalenia przyzębia w grupie pacjentów z hidradenitis suppurativa (HS).

Do pierwszego badania zostało włączonych 55 pacjentów chorujących z powodu HS oraz odpowiadająca im liczba zdrowych pacjentów stanowiących grupę kontrolną.

W drugim badaniu spośród grupy pacjentów z HS wyselekcjonowano 30 osób, u których wykluczono zapalenie przyzębia – stanowili oni pierwszą grupę badaną. Kolejną grupę badaną stanowiło 30 pacjentów z zapaleniem przyzębia bez innych chorób współistniejących. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób bez obciążeń zdrowotnych.

Od pacjentów włączonych do badania zostały zebrane dane demograficzne, wywiad w kierunku używania produktów zawierających nikotynę, dane dotyczące chorób towarzyszących oraz dotychczasowych sposobów leczenia.

Zaawansowanie HS zostało ocenione za pomocą dwóch powszechnie używanych skal: Hurleya oraz IHS4 (ang. International HS Severity Scoring System). U każdego pacjenta przeprowadzono badanie periodontologiczne, podczas którego oceniano obecność zapalenia przyzębia oraz jego nasilenie. Ponadto pobrano próbki poddziąsłowej płytki bakteryjnej w celu wykonania badań mikrobiologicznych. Do oceny bakteriologicznej wykorzystano test PET Test® plus (MIP Pharma, Niemcy). Test oparty na reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR) umożliwił określenie ilościowe całkowitej liczby bakterii w kieszonce (TBC) oraz jakościowe i ilościowe poszczególnych z dziewięciu kluczowych periopatogenów (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*,

Peptostreptococcus micros, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium nodatum*, *Capnocytophaga gingivalis* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*).

W pierwszym badaniu wykazano zwiększoną częstość występowania zapalenia przyzębia w grupie pacjentów z HS w porównaniu z grupą kontrolną (45,5% w porównaniu z 14,5%, $p < 0,001$). W grupie osób z HS stwierdzono wyższe wartości TBC ($2,8 \times 10^8$) w porównaniu z pacjentami w grupie kontrolnej ($1,6 \times 10^8$) ($p < 0,05$). Dodatkowo u pacjentów z HS częściej izolowano bakterie *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. micros*, *F. nucleatum* i *C. gingivalis* ($p < 0,01$) w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie występowania *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* i *E. nodatum* w obu badanych grupach. Nasilenie HS oceniane zarówno w skalach Hurleya, jak i IHS4 nie wykazało istotnego związku z TBC i ilością patogenów przyzębia.

W drugim badaniu średnia liczba kopii TBC była wyższa w obu grupach badanych, tj. u pacjentów z HS (bez *periodontitis*) i zapaleniem przyzębia (bez HS) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej ($p=0,04$). Wszystkie badane bakterie periopatogenne z wyjątkiem *A. actinomycetemcomitans* były izolowane statystycznie istotnie częściej w obrębie płytki poddziąsłowej u pacjentów z HS, jak i *periodontitis* w porównaniu do grupy kontrolnej. Najczęściej izolowanym patogenem w grupie HS (70%) i w grupie z zapaleniem przyzębia (86,7%) była *T. denticola*, natomiast w grupie kontrolnej najczęstszym drobnoustrojem była *C. gingivalis* (33,2%). Ponownie nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy TBC i liczbą poszczególnych periopatogenów a ciężkością HS.

W ostatniej z cyklu pracy, będącej pracą poglądową, omówiono patogenezę HS oraz powiązania tego schorzenia z innymi jednostkami chorobowymi zaliczanymi do tetrady mieszka włosowego (FOT). Zespół ten wraz z HS tworzą trądzik skupiony, rozwarstwiające zapalenie skóry głowy i torbiel pilonidalna. Patogeneza tych chorób jest wieloczynnikowa i nie została jeszcze w pełni wyjaśniona, niemniej poszczególne jej elementy wydają się być wynikiem połączonej stymulacji wrodzonego i nabytego mechanizmu odpornościowego. Wszystkie te schorzenia mają wiele wspólnych cech patogenetycznych i klinicznych, ale wykazują także wiele różnic. Elementy FOT należy traktować jako odrębne jednostki wymagające indywidualnego podejścia i traktowania.

Podsumowując, hidradenitis suppurativa jest ciężką, przewlekłą jednostką chorobową, której dokładne podłoże patogenetyczne pozostaje nie do końca wyjaśnione. Wyniki prac zawartych w rozprawie doktorskiej wskazują na zwiększoną częstość występowania dodatkowych schorzeń w tej grupie chorych, takich jak zapalenie przyzębia oraz pozostałych składowych FOT, co warunkuje potrzebę interdyscyplinarnego podejścia do pacjenta.

Podkreślają również konieczność prowadzenia dalszych badań mających na celu lepsze poznanie mechanizmów warunkujących rozwój tej jednostki chorobowej.

2. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

The doctoral dissertation consists of a series of three monothematic articles published in international scientific journals indexed in the MEDLINE database and included in the Journal Citation Reports by Web of Science list, as well as in the list of scientific journals of the Ministry of Education and Science (MEiN). The total impact factor (IF) of the articles included in the doctoral dissertation is 10.3, and the MEiN score is 340 points. In all articles, I am the first and lead author.

The research underlying the first and second publications of the series analyzed the periodontal microbiome and assessed the incidence of periodontitis in a group of patients with hidradenitis suppurativa (HS).

The first study included 55 patients suffering from HS and a corresponding number of healthy control patients.

In the second study, 30 patients were selected from the group of HS patients in whom periodontitis was excluded: they constituted the first study group. The next study group consisted of 30 patients with periodontitis without other comorbidities. The control group consisted of 30 people with no health problems.

Demographic data, history of use of nicotine-containing products, data on comorbidities and previous treatment methods were collected from patients included in the study.

The severity of HS was assessed using two commonly used scales: Hurley and IHS4 (International HS Severity Scoring System). Each patient underwent a periodontal examination, during which the presence of periodontitis and its severity were assessed. Additionally, samples of subgingival bacterial plaque were taken for microbiological tests. The PET Test® plus test (MIP Pharma, Germany) was used for bacteriological evaluation. The real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test allowed for the quantitative determination of the total bacterial count (TBC) and the qualitative and quantitative assessment of the nine key periopathogens (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium nodatum*, *Capnocytophaga gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*).

The first study showed an increased incidence of periodontitis in the group of patients with HS compared to the control group (45.5% vs 14.5%, $p < 0.001$). Higher TBC values were found in the HS group (2.8×10^8) compared to patients in the control group (1.6×10^8) ($p < 0.05$).

Additionally, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. micros*, *F. nucleatum* and *C. gingivalis* were more frequently isolated in HS patients ($p < 0.01$) compared to the control group, while no significant difference was found in the occurrence of *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* and *E. nodatum* in both study groups. The severity of HS assessed by both the Hurley and IHS4 scales did not show any relationship with TBC and the number of periodontal pathogens.

In the second study, the average copy-count number of total bacteria was significantly higher in both HS and periodontitis patients compared to healthy controls ($p = 0.04$). All tested periopathogenic bacteria, except *A. actinomycetemcomitans*, were isolated statistically significantly more often in the subgingival plaque in patients with HS and periodontitis compared to the control group. The most frequently isolated pathogen in the HS group (70%) and in the periodontitis group (86.7%) was *T. denticola*, while in the control group the most common microorganism was *C. gingivalis* (33.2%). There was no relationship between TBC as well as the quantity of particular periopathogens and the severity of HS.

The last work in the series, which is a review work, discusses the pathogenesis of HS and the relationship between this disease and other disorders included in the follicular occlusion tetrad (FOT). This syndrome together with HS constitutes acne conglobata, dissecting cellulitis and pilonidal cyst. The pathogenesis of these diseases is multifactorial and has not yet been fully elucidated; however, its individual elements seem to be the result of combined stimulation of the innate and adaptive immune mechanisms. All these diseases have many common pathogenetic and clinical features, but they also show many differences. FOT elements should be treated as separate units requiring individual approach and treatment.

In conclusion, hidradenitis suppurativa is a severe, chronic disease whose pathogenesis is not fully understood. The results of the work included in the doctoral dissertation indicate an increased incidence of concomitant diseases such as periodontitis and other FOT elements in this group of patients and the need for an interdisciplinary approach to the patient. They also emphasize the need to conduct further research to better understand the mechanisms that determine the development of HS.