

**mgr Paweł Kozłowski**

**Ocena markerów uszkodzenia śródbłonka  
i rozwoju autoimmunizacji po zakażeniu SARS-CoV-2  
u osób nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne.**

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepela

Zakład Medycyny Laboratoryjnej  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny  
Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 2024 r.

## Streszczenie w języku polskim

W listopadzie 2019 roku w chińskim mieście Wuhan pojawiły się przypadki zakażenia układu oddechowego spowodowane nowym koronawirusem SARS-CoV-2 (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Chorobę, która rozwija się w wyniku zakażenia nazwano COVID-19 (ang. coronavirus disease of 2019), a w maju 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła stan pandemii ze względu na szybkie rozprzestrzenianie się wirusa i lawinowy wzrost liczby zakażeń. Od początku pandemii do marca 2023 roku odnotowano ponad 700 milionów zakażeń i prawie 7 milionów zgonów z powodu choroby COVID-19. Równocześnie zaczęły pojawiać się doniesienia o pozapłucnych manifestacjach choroby oraz odległych powikłaniach zakażenia wirusem SARS-CoV-2. W patomechanizmie tych powikłań szczególną uwagę zwracają zarówno wywołane przez zakażenie uszkodzenie komórek śródbłonna jak również rozwój procesów autoimmunizacyjnych. Obydwa te zjawiska, które w perspektywie czasu mogą prowadzić do istotnych problemów zdrowotnych w populacji, wymagają pogłębionych badań ze względu na liczbę potencjalnie dotkniętych nimi osób. W pierwszym okresie pandemii uwaga środowiska naukowego skupiona była głównie na chorych, u których przebieg COVID-19 był ciężki. Jednocześnie zakażeniu ulegały także osoby generalnie zdrowe, nieobciążone czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. U osób, które przechorowały COVID-19 rozpoznawano przedłużające się dysfunkcje zdrowotne niezwiązane z żadną inną chorobą niż COVID-19. Takie powikłania nazwano „long COVID”. Szacuje się, że na „long COVID” może chorować nawet 45% pierwotnie zakażonych wirusem SARS-CoV-2. W tych szacunkach uwzględnia się przede wszystkim osoby z uprzednio potwierdzonym zakażeniem, z ciężkim lub umiarkowanym przebiegiem choroby. Należy również pamiętać, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może przebiegać łagodnie lub nawet bezobjawowo. Zasadne stało się więc badanie, czy przebyte zakażenie wirusem SARS-CoV-2 z umiarkowanym, łagodnym lub bezobjawowym przebiegiem u osób bez dodatkowych czynników ryzyka może prowadzić do przetrwałego uszkodzenia komórek śródbłonna i rozwoju procesów autoimmunizacyjnych.

Celem pracy jest pogłębienie wiedzy na temat wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na komórki śródbłonna oraz rozwój autoimmunizacji u osób, które nie są obciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Do badań włączono grupę 294 honorowych dawców krwi. Rygorystyczne kryteria kwalifikacji przed donacją krwi pozwoliły na zakwalifikowanie do badania osób nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka. Zakwalifikowanych do badania dawców zbadano na obecność przeciwciał przeciwko białku N wirusa SARS-CoV-2 jako markera przebytego zakażenia. Na podstawie wyników dawców podzielono na grupę badaną (osoby z obecnymi przeciwciałami)  $n=215$  oraz grupę kontrolną (osoby z nieobecnymi przeciwciałami)  $n=79$ . W każdej grupie ocenie poddano stężenie wybranych markerów uszkodzenia śródbłonka i glikokaliksu (VCAM-1, ICAM-1, selektyna E, syndekan 1) oraz wykonano badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko  $\beta 2$ -glikoproteinie I.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, iż u ozdowieńców nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, w czasie nie krótszym niż 6 miesięcy od zakażenia, obserwuje się cechy przetrwałego uszkodzenia śródbłonka. ozdowieńcy charakteryzowali się wyższym stężeniem E-selektyny (1754 pg/ml vs 1633 pg/ml,  $p=0.0135$ ) i niższym stężeniem syndekanu-1 (692 pg/ml vs 934 pg/ml,  $p=0.0082$ ) niż osoby niechorujące na COVID-19. Badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwko  $\beta 2$ -glikoproteinie I nie wykazały większej częstości ich występowania u ozdowieńców w porównaniu do grupy kontrolnej.

Powyższe wyniki pozwoliły na sformułowanie wniosku, iż osoby nieobciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka po przebyciu infekcji wirusem SARS-CoV-2 mogą być narażone na rozwój chorób związanych z przetrwałym uszkodzeniem komórek śródbłonka. Jednocześnie wyniki pracy nie wykazały zwiększonego ryzyka rozwoju procesów autoimmunizacyjnych, w tym tych prowadzących do zakrzepicy, u badanych ozdowieńców. Wobec ogromnej liczby osób które przebyły zakażenie wirusem SARS-CoV-2, zmienności samego wirusa, wprowadzenia szczepień ochronnych, a także złożonej natury schorzeń autoimmunizacyjnych, z punktu widzenia zdrowia publicznego konieczne jest pogłębianie badań i poszerzanie wiedzy na temat opisywanych zjawisk.