

Endothelial dysfunction as a key pathomechanism of long COVID: a potential therapeutic target

Endotelová dysfunkcia ako kľúčový patomechanizmus dlhého COVID-u: potenciálny terapeutický cieľ

Angelika Púzserová¹, Peter Bališ¹, Silvia Dobrodenková², Enikő Potocká³, Miroslava Kvandová¹

¹Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, v. v. i., Bratislava, Slovakia, ²Travel Health Clinic, Bratislava, Slovakia, ³ADOS CHARITAS, Michalovce, Slovakia

Púzserová A, Bališ P, Dobrodenková S, Potocká E, Kvandová M. **Endothelial dysfunction as a key pathomechanism of long COVID: a potential therapeutic target.** Cardiology Lett. 2025;34(5–6):270–282

Abstract. Long COVID (LC) refers to the spectrum of long-term health consequences caused by SARS-CoV-2 infection. It includes persistent or new symptoms lasting months to years after the initial infection. Multiple organ systems can be affected, including the cardiovascular system. The pathophysiology of LC is complex and multifactorial, involving viral persistence, immune system dysregulation, endothelial dysfunction, oxidative stress, gut dysbiosis, coagulation disorders, inflammatory processes, and other factors. The endothelium, a key regulator of vascular homeostasis, plays a central role in LC pathophysiology. Endothelial dysfunction leads to altered vascular permeability, inflammation, and coagulation abnormalities, and is considered one of the main mechanisms behind persistent symptoms and multi-organ complications in LC patients. Markers of endothelial activation and damage, such as P-selectin, ICAM-1, VCAM-1, and syndecan-1, may serve as potential diagnostic biomarkers for LC and indicators of cardiovascular risk. Moreover, persistent oxidative stress and inflammation drive ongoing symptoms and impaired vascular function. Current therapies mainly target viral replication and inflammation, while novel strategies focusing on endothelial dysfunction offer promising potential to prevent cardiovascular and multi-organ sequelae in LC. Further research into endothelial dysfunction mechanisms, biomarker identification, and suitable experimental models is essential to improve diagnosis, enable personalized treatments, and reduce LC's public health impact. Fig. 2, Ref. 65, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Keywords: biomarkers – COVID-19 – endothelial dysfunction – endothelium – long COVID – SARS-CoV-2

Púzserová A, Bališ P, Dobrodenková S, Potocká E, Kvandová M. **Endotelová dysfunkcia ako kľúčový patomechanizmus dlhého COVID-u: potenciálny terapeutický cieľ.** Cardiology Lett. 2025;34(5–6):270–282

Do redakcie došlo dňa 23. septembra 2025; prijaté dňa 4. novembra 2025

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. RNDr. Angelika Púzserová, PhD., Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, v. v. i., Sienkiewiczova 1, 813 71 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: angelika.puzserova@savba.sk

Abstrakt. Dlhý COVID (LC, z angl. Long COVID) označuje súhrn dlhodobých zdravotných následkov spôsobených infekciou SARS-CoV-2. Predstavuje súbor pretrvávajúcich alebo nových symptómov po infekcii SARS-CoV-2, ktoré môžu trvať mesiace až roky. Postihnutých môže byť viacero orgánových systémov, vrátane kardiovaskulárneho. Patofyziológia LC je komplexná a multifaktoriálna, zahŕňa vírusovú perzistenciu, dysreguláciu imunitného systému, endotelovú dysfunkciu, oxidačný stres, črevnú dysbiózu, koagulačné poruchy, zápalové procesy a ďalšie faktory. Endotel, ako kľúčový regulátor vaskulárnej homeostázy, má zásadnú úlohu pri patofyziológii LC, pričom jeho dysfunkcia vedie k zmene vaskulárnej priepustnosti, zápalu a koagulačným poruchám. Endotelová dysfunkcia sa považuje za jeden z hlavných mechanizmov, ktorý môže vysvetliť pretrvávajúce symptómy a multiorgánové komplikácie u pacientov s LC. Markery endotelovej aktivity a poškodenia, vrátane P-selektínu, ICAM-1, VCAM-1 a syndekánu-1, môžu slúžiť ako potenciálne diagnostické biomarkery LC a indikátory rizika kardiovaskulárnych komplikácií. Pretrvávajúci oxidačný stres a zápal sú tiež kľúčovými faktormi pretrvávajúcich symptómov a narušenej vaskulárnej funkcie. Súčasné terapeutické prístupy sa zameriavajú predovšetkým na blokovanie vírusovej replikácie a zápalu, kým nové stratégie cieliace na endotelovú dysfunkciu by mohli predstavovať sľubnú cestu prevencie kardiovaskulárnych a multiorgánových následkov pri LC. Výskum mechanizmov endotelovej dysfunkcie, identifikácia biomarkerov a vývoj vhodných modelov sú nevyhnutné na zlepšenie diagnostiky, personalizovanej liečby a zníženie záťaže LC na verejné zdravie. Obr. 2, Lit. 65, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: biomarkery – COVID-19 – endotel – endotelová dysfunkcia – long COVID – SARS-CoV-2

COVID-19 je život ohrozujúce vírusové ochorenie spôsobené novým koronavírusom SARS-CoV-2. Dlhý COVID (LC, z angl. Long COVID) označuje súhrn dlhodobých zdravotných následkov spôsobených infekciou SARS-CoV-2. Je klasifikovaný ako post-akútny infekčný syndróm a predstavuje významnú záťaž pre verejné zdravie. Milióny ľudí, ktorí prekonali infekciu SARS-CoV-2, vrátane dospelých aj detí, žijú s týmto stavom (1). Ide o komplexnú, multisystémovú poruchu, ktorá môže postihnúť takmer každý orgánový systém, vrátane kardiovaskulárneho systému, a môže byť vážne invalidizujúca (1, 2). Existuje viacero definícií LC (1). Podľa definície Svetovej zdravotníckej organizácie post-covidový stav (nepoužíva termín LC) sa definuje ako pokračovanie alebo vznik nových symptómov tri mesiace po začiatkovej infekcii SARS-CoV-2, pričom tieto symptómy trvajú aspoň dva mesiace a nie je možné ich vysvetliť inou diagnózou (1, 3). Podľa definície Národných akadémií vied, inžinierstva a medicíny USA (NASEM) je LC chronický stav, ktorý vzniká po infekcii SARS-CoV-2, pretrváva najmenej tri mesiace a môže mať kontinuálny, relabujúci-remitujúci alebo progresívny priebeh, pričom postihuje jeden alebo viac orgánových systémov (1). Ťažkosti presahujúce

akútnu fázu infekcie môžu postihnúť kohokoľvek naprieč celým vekovým spektrom (1). Post-covidové ťažkosti sa môžu vyskytnúť u každého, kto bol infikovaný vírusom SARS-CoV-2. Ťažkosti sa môžu vyskytnúť aj u ľudí, ktorí mali mierny alebo bezpríznakový priebeh ochorenia. Viac než 85 % dlhodobo postihnutých tvoria pacienti, ktorí neboli hospitalizovaní počas akútnej infekcie. Najväčšia skupina postihnutých sa nachádza v produktívnom veku a objavujú sa aj také prejavy, ktoré závažným spôsobom obmedzujú ich každodenné vykonávanie bežných činností (1, 2). S dlhým COVID-om sa spája viac ako 200 symptómov. Najčastejšie hlásenými klinickými príznakmi sú ponáhľavá nevoľnosť, únava, ťažkosti so sústredením, poruchy pamäti, bolesti hlavy, palpitácie, bolesti na hrudníku, závrate, poruchy spánku, dýchavičnosť, kašeľ, poruchy čuchu a chuti, nadúvanie, zápcha, hnačka, bolesti brucha, horúčka, bolesti svalov a kĺbov, pocity brnenia, kožné vyrážky a zmeny menštruačného cyklu (1).

Na rozvoji dlhého COVID-u sa podieľa niekoľko mechanizmov, vrátane vírusovej perzistencie, imunitnej dysregulácie, črevnej dysbiózy a endotelovej dysfunkcie (2). Mnohé literárne zdroje upozorňujú na spojitosť me-

dzi infekciou SARS-CoV-2 a vznikom kardiovaskulárnych komplikácií, ako aj na zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení po prekonaní infekcie (4, 5).

Patofyziologické mechanizmy pri dlhom COVID-e

Mechanizmy spájajúce COVID-19 s rozvojom kardiovaskulárnych ochorení v post-akútnej fáze nie sú úplne objasnené. Etiológia LC je pravdepodobne multifaktoriálna a zahŕňa vírusovú perzistenciu, dysreguláciu imunitného systému s možnou reaktiváciou latentných vírusov, tvorbu mikrotrombov, endotelovú dysfunkciu, črevnú dysbiózu, systémovú fibrózu, autoimunitnú reakciu a poruchy autonómneho nervového systému (6).

Kardiovaskulárne poškodenie v dôsledku infekcie SARS-CoV-2 zahŕňa aj endotelovú dysfunkciu (6). Endotelová dysfunkcia je centrálnym patomechanizmom pri akútnom COVID-19 a bola identifikovaná ako kľúčový patogénny mechanizmus aj v patogenéze LC. Rastúci počet štúdií tiež poukazuje na význam erytrocytových abnormalít, abnormálnych koagulačných procesov, nadmerného zápalu a oxidačného stresu u LC pacientov (7, 8).

Kardiovaskulárne poškodenie počas akútnej fázy infekcie môže byť spôsobené alebo priamo toxicitou vírusu, alebo nepriamo dysreguláciou zápalových a imunitných odpovedí (9, 10).

Eberhardt et al. (11) preukázali, že SARS-CoV-2 infikuje koronárne cievy v srdci, pričom pôsobí na makrofágy v aterosklerotických plakoch. Následkom toho vyvoláva zápal plaku, ktorý je schopný spustiť akútne kardiovaskulárne komplikácie a zvýšiť dlhodobé riziko kardiovaskulárnych ochorení. Pretrvávajúce vírusu SARS-CoV-2 v organizme môže spustiť dysreguláciu imunitného systému, čo vedie k nadmernej produkcii zápalových cytokínov a abnormálnemu poškodeniu endotelu. Tento proces môže následne vyústiť do chronického zápalu, vaskulárneho poškodenia, hyperkoagulability, tvorby mikrotrombov a multiorgánových symptómov (12).

Vírusové proteíny a/alebo RNA SARS-CoV-2 boli identifikované v rôznych štruktúrach kardiovaskulárneho systému, vrátane endotelu (6, 9). U niektorých pacientov s COVID-19 sa zistili aj autoprotílátky namierené proti proteínom endotelových buniek (6). Aktuálny výskum

teda poukazuje na kľúčovú úlohu cievneho endotelu v komplexnej patofyziológii LC.

Endotel a endotelová dysfunkcia

Cievny endotel tvorí rozhranie medzi tkanivami a krvným obehom a udržiava normálny prietok krvi. Pri fyziologických podmienkach sú endotelové bunky schopné reagovať na množstvo hemodynamických a humorálnych stimulov produkciou širokého spektra mediátorov, ktoré regulujú vaskulárny tonus, bunkovú adhéziu, koaguláciu, proliferáciu buniek hladkého svalstva a zápal cievnej steny (10).

Pri fyziologických podmienkach, vo svojom homeostatickom stave endotel odoláva neželanému zrážaniu krvi, vazokonstrikcii a zápalu a zachováva selektívne bariérové funkcie (10, 13). Pokojová endotelová bunka využíva viacero mechanizmov, vrátane antikoagulačných heparán-sulfátových proteoglykánov, ktoré jej umožňujú odolávať trombóze (zrážaniu krvi) a podporovať fibrinolýzu (elimináciu zrazeniny). Oxid dusnatý (NO) a prostacyklín produkovaný endotelom bránia agregácii krvných doštičiek a podporujú vazodilatáciu. Povrchový proteín trombomodulín viaže trombín a paradoxne tejto zvyčajne prokoagulačnej molekule dodáva antikoagulačné vlastnosti tým, že mu umožňuje aktivovať proteín C. Aktivovaný proteín C následne proteolyticky inaktivuje koagulačné faktory Va a VIIIa. Pokojový endotel taktiež podporuje fibrinolýzu expresiou aktivátorov plazminogénu na svojom povrchu (13).

Endotelové bunky vystielajú vnútornú vrstvu krvných ciev a udržiavajú zdravie mikro- a makrociev tým, že rozpoznávajú patogény alebo signály nebezpečenstva a vylučujú vazoaktívne molekuly (napríklad vazodilatačné a vazokonstrikčné), ktoré sú nevyhnutné na udržiavanie homeostázy tkanív (10). Endotel reguluje cievny tonus, cirkuláciu krvných buniek, cievnu priepustnosť, zápal a hemostázu tým, že udržiava jemnú rovnováhu medzi vazodilatačnými a vazokonstrikčnými, proproliferáčnymi a antiproliferáčnymi, protrombotickými a antitrombotickými, prooxidačnými a antioxidačnými, fibrinolytickými a antifibrinolytickými, ako aj prozápalovými a protizápalovými reakciami (10). Pri fyziologických podmienkach si endotel zachováva antioxidačné, protizápalové a antitrombotické vlastnosti (10). Endotelová dysfunkcia

sa považuje za skorý znak aterosklerózy a prediktor budúcich kardiovaskulárnych príhod. V súvislosti s kardiovaskulárnymi komplikáciami môže endotelová dysfunkcia podporovať chronický zápal a chorobné procesy, ako trombózu a aterosklerózu (10).

Funkcia endotelu sa môže rýchlo zmeniť z homeostatického stavu na potenciálne patogénnu obranu. V reakcii na prozápalové cytokíny, uvoľňované napríklad pri vírusovej sepe, môže endotel produkovať tkanivový faktor – silný prokoagulant – a inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1), ktorý zabraňuje rozpadu krvných zrazenín. Mnohé endotelové bunky uvoľňujú von Willebrandov faktor (vWF), kľúčový mediátor tvorby trombu. Prozápalové cytokíny tiež stimulujú endotelové bunky k zvýšeniu vlastnej produkcie cytokínov a expresii adhézných molekúl, ktoré viažu leukocyty, ako aj chemoatraktantov lákajúcich zápalové bunky k prechodu endotelom (13).

Zápal môže ďalej spôsobovať vazokonstrikciu. V prítomnosti superoxidového aniónu, produkovaného aktivovanými leukocytmí, môže endogénny vazodilatátor NO vytvárať vysoko prooxidačný peroxynitrit, ktorý podporuje poškodenie tkaniva. Tiež silný vazokonstrikčný endotelín, produkovaný endotelovými bunkami, môže zosilňovať zápal (13).

Je známe, že viaceré vírusy spôsobujúce hemoragické horúčky, napríklad dengue, ebola, Marburg, Lassa, žltú zimnicu, ale aj vírus chrípky, cytomegalovírus a koronavírusy, ovplyvňujú endotel (2). Stále viac dôkazov naznačuje, že infekcia SARS-CoV-2 postihuje pľúcne aj mimopľúcne cievy a vedie k endotelovej dysfunkcii (endotelitída, endoteliitída a endotelopatia), ktorá je jednotným kľúčovým mechanizmom v patogenéze COVID-19 (10, 14). U hospitalizovaných pacientov s COVID-19 sa prejavila znížená dilatácia sprostredkovaná prietokom, čo tiež naznačuje endotelovú dysfunkciu (15). COVID-19 sa preto považuje aj za ochorenie endotelu, pričom pri kardiovaskulárnych komplikáciách má jeho dysfunkcia zásadnú úlohu (10). Endotelová dysfunkcia tak môže sprostredkovať negatívny vplyv SARS-CoV-2 na kardiovaskulárne zdravie.

Varga et al. (9) zistili priamu vírusovú infekciu endotelových buniek a difúzny zápal endotelu s bunkovou smrťou endotelových a zápalových buniek pri pitve pacientov s COVID-19. Zistenia naznačujú, že infekcia SARS-CoV-2 uľahčuje vznik endotelitídy vo viacerých

orgánoch ako priamy dôsledok prítomnosti vírusu a zápalovej reakcie hostiteľa, čo môže vysvetľovať systémové narušenie mikrocirkulačných funkcií v rôznych cievnych riečiskách a ich klinické prejavy u pacientov s COVID-19 (9). Stahl al. (16) našli vo veľkom množstve sa vyskytujúce a zdanlivo neporušené vírusové častice v endoteli čreva u 43-ročného muža približne 8 týždňov po začiatkovej infekcii SARS-CoV-2, keď už vírus nebol detekovateľný v dýchacích cestách ani v krvi. Histologické vyšetrenie v tejto prípadovej štúdii odhalilo ťažkú endotelitídu a viacnásobné mikrotromby vo venóznom riečisku (16). Zdokumentovaná bola aj perzistencia vírusu v penilnom tkanive odobratom pacientom, ktorí podstúpili operáciu zavedenia penilnej protézy pre ťažkú erektilnú dysfunkciu. U mužov s anamnézou COVID-19 sa pritom zistilo zvýšené riziko erektilnej dysfunkcie, pravdepodobne v dôsledku endotelovej dysfunkcie (17). Infekcia endotelových buniek alebo pericytov môže viesť k závažnej mikro- aj makrovaskulárnej dysfunkcii a v kombinácii s hyperreaktivitou imunitného systému môže destabilizovať aterosklerotické plaky a vysvetliť vznik akútnych koronárnych syndrómov (4).

Hlavné symptómy LC môžu byť tiež spôsobené zníženým prekrvením tkanív v dôsledku mikrovaskulárnych porúch, vrátane endotelovej dysfunkcie (18). Štúdia LOCHINVAR tiež poukazuje na potenciálne dlhodobé kardiovaskulárne riziko u pacientov, ktorí prekonali COVID-19, čo sa prejavilo zvýšeným krvným tlakom a narušenou vazodiláciou závislou od endotelu 12 mesiacov po infekcii (19).

Interakcia medzi SARS-CoV-2 a endotelom spúšťa teda sériu udalostí vrátane endotelovej dysfunkcie, zvýšenej produkcie cytokínov, zápalu, trombózy, zvýšenej priepustnosti a vaskulitídy (13, 20).

Zápal, koagulačné poruchy a oxidačný stres

Ako bolo uvedené vyššie, narušená funkcia endotelu je základom multiorgánových komplikácií COVID-19 (13). Endotelové bunky pritom plnia kľúčovú úlohu v patogenéze nielen COVID-19, ale aj LC.

Vírus SARS-CoV-2 môže spôsobiť uvoľňovanie rôznych cytokínov a chemokínov imunitným systémom, čo vedie k rozsiahlej endotelovej dysfunkcii (21). Infekcia SARS-CoV-2 vyvoláva zápal v endotelových bunkách

mikrociev viacerých orgánov, vrátane pľúc a srdca (9). Zistilo sa, že markery endotelového zápalu – interleukín 6 (IL-6), tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-15 – boli zvýšené v pľúcach pacientov s COVID-19, ktorí ochoreniu podľahli (22). Koncentrácie IL-6, TNF- α a IL-1 u pacientov s LC boli zvýšené tiež počas dlhšieho obdobia (21). Dôležitou súčasťou závažného COVID-19 je teda vírusom vyvolaná endotelitída, ktorá vedie k narušeniu normálnej funkcie endotelu, čo iniciuje aj stav zlyhania normálnej fyziológie zrážania (23). Výrazný zápal s endotelitídou tak môže viesť k diseminovanej intravaskulárnej koagulácii (DIC) a trombóze malých aj veľkých ciev s následnou nekrózou alebo infarktmi tkaniva (21). Predpokladá sa, že endotelová dysfunkcia prispieva k vaskulárnemu zápalu spojenému s COVID-19, koagulopatiou a pľúcnym fibrinóznym mikrotrombom v alveolárnych kapilárach (7).

Medzi zápalom a trombózou existuje úzka súvislosť, pričom zápalový stav podporuje koaguláciu. Tieto procesy majú kľúčové molekulárne mechanizmy (13). Narušením normálnych funkcií endotelu môže trombóza komplikovať mnohé závažné infekcie, vrátane infekcie vírusom SARS-CoV-2 (13). Protrombotický fenotyp a DIC, pozorované pri ochorení COVID-19, taktiež poukazujú na prítomnosť endotelovej dysfunkcie (15). Navyše, Pretorius et al. (7) našli v plazmatických vzorkách pacientov s LC amyloidné mikrozrazeniny rezistentné proti fibrinolýze. Okrem trombóz vo väčších cievach môžu dôležitú úlohu v kardiovaskulárnej patológii plniť teda aj mikrotromby, avšak mechanizmus koagulopatie spojenej so SARS-CoV-2 zatiaľ nie je dostatočne objasnený (24). Akútna infekcia COVID-19 je tiež charakterizovaná dysregulovanými cirkulujúcimi zápalovými biomarkermi, poškodenými erytrocytmi a značným ukladáním mikrozrazenín v pľúcach (7). Počas COVID-19 bola, v závislosti od závažnosti stavu, zaznamenaná dysregulácia hladín P-selektínu, fibrinogénu, D-diméru a vWF, čo môže viesť k hyperkoagulácii alebo nadmernému krvácaniu a trombocytopénii (25).

P-selektín, tiež známy ako CD62P, plní dôležitú úlohu pri modulácii interakcií medzi krvnými bunkami a endotelovými bunkami. Nachádza sa konštitutívne v α -granulách krvných doštičiek a Weibel-Paladeho telieskach endotelových buniek. V ľudskej plazme je prítomný vo forme rozpustného P-selektínu (sP-selektínu), ktorý je alternatívne zostrihaný a chýba mu transmembránová

doména. Ako membránový receptor P-selektín pôsobí ako adhézný receptor na podporu pohybu tzv. rolling a emigráciu leukocytov v miestach zápalu. Zvýšená hladina solubilného sP-selektínu môže tiež odrážať aktiváciu a poškodenie endotelových buniek, ako aj aktiváciu krvných doštičiek (25). Vysoké hladiny cirkulujúceho P-selektínu boli spojené s väčšou závažnosťou priebehu COVID-19, čo naznačuje zvýšenú aktiváciu endotelu a trombocytov vo vaskulárnom systéme (26). Zvýšené hladiny trombocytárneho (27) a cirkulujúceho P-selektínu (28) boli zaznamenané aj u pacientov s LC. Výskum Yamga et al. (28) identifikoval P-selektín ako významný biomarker odlišujúci pacientov s pretrvávajúcimi symptómami od kontrolných subjektov, čo potvrdzuje jeho súvislosť s pretrvávajúcou endotelovou a trombocytárnou aktiváciou pri LC.

Ako už bolo uvedené vyššie, Pretorius et al. (7) ukázali, že plazma pacientov s COVID-19 obsahuje veľké množstvo amyloidných mikrozrazenín. Amyloidné mikrozrazeniny predstavujú malé usadeniny amyloidných proteínov, ktoré sa môžu hromadiť v tkanivách. Amyloidné fibrily vznikajú v dôsledku nesprávneho skladania (tzv. misfoldingu) určitých proteínov, ktoré následne vytvárajú nerozpustné fibrilárne štruktúry. Tieto fibrily sa ukladajú najmä v extracelulárnych priestoroch orgánov a tkanív, a ich nadmerné hromadenie je charakteristické pre stav známy ako amyloidóza. Fibrínové (fibrinogénne) amyloidové mikrozrazeniny a hyperaktivácia krvných doštičiek sa pozorovali u juhoafrických pacientov s ochorením COVID-19, ako aj u pacientov s LC (7, 23). Vzhľadom na to, že krvné zrazeniny môžu blokovať mikrokapiláry a tým inhibovať výmenu kyslíka, čo môže vysvetliť symptómy pri LC, Pretorius et al. (7) skúmali, či pretrvávajúce symptómy u pacientov s LC môžu súvisieť s prítomnosťou pretrvávajúcich cirkulujúcich plazmatických mikrozrazenín, ktoré sú odolné proti fibrinolýze. Autori preukázali, že krvné doštičky pacientov s LC sú tiež hyperaktivované a nadmerne sa zhlukujú. Taktiež poukázali na významné zlyhanie fibrinolytického procesu počas akútneho COVID-19 i u pacientov s LC s pretrvávajúcimi symptómami. Plazma pacientov s LC obsahovala značné množstvo anomálnych (amyloidných) mikrozrazenín, podobných tým od pacientov s akútnym COVID-19. Tieto mikrozrazeniny obsahovali fibrín spolu s mnohými ďalšími proteínmi. Výsledky ukázali, že plazmatické proteíny vo vzorkách plazmy (bez trombocytov)

od pacientov s COVID-19 i LC sú veľmi odolné proti rozkladu v prítomnosti trypsínu. Najvýraznejšie zmeny v proteomickej analýze sa týkali cirkulujúcich proteínov súvisiacich so zrážaním krvi. Autori zaznamenali významné zvýšenie fibrinogénových reťazcov, ako aj iných proteínov akútnej fázy, ako sú sérový amyloid A4 (SAA4) a alfa-2-antiplazmín (α 2AP). Poukázali na významný nárast α 2AP u pacientov s LC v porovnaní so zdravými kontrolami (nefajčiarmi bez kardiovaskulárnych ochorení alebo koagulopatií) a tiež v porovnaní s pacientmi s akútnym COVID-19. Zaujímavým zistením bola teda súčasná prítomnosť perzistentných amyloidných mikrozrazenín a patologického fibrinolytického systému u pacientov s LC. Mikrozrazeniny sa prejavili aj pri iných chronických zápalových ochoreniach a ich amyloidný charakter priamo vysvetľuje ich odolnosť proti fibrinolýze (7). Mechanizmy koagulopatie pri LC však nie sú úplne objasnené.

Page et al. (29) preukázali, že pridanie purifikovaného ľudského SAA v koncentráciách zodpovedajúcich miernej reakcii akútnej fázy do krvi podporuje aglutináciu erytrocytov, ako aj aktiváciu a agregáciu trombocytov. SAA je vysoko lipofilný proteín a pravdepodobne interaguje s fosfolipidmi na povrchu trombocytov (analogicky s HDL). Zistilo sa, že purifikovaný SAA môže indukovať tvorbu amyloidných fibrínových fibríl, čo naznačuje, že cirkulujúci SAA sa môže viazať na rozpustné a cirkulujúce molekuly plazmy, ako je fibrinogén, a spôsobiť amyloidogénne štrukturálne zmeny. Výsledky Page et al. (29) poukazujú na to, že SAA sa môže priamo viazať na fibrín(ogén) a ovplyvňovať koaguláciu podporou tvorby amyloidu vo fibríne(ogéne), ako aj ovplyvňovaním trombocytov.

Predisponujúce rizikové faktory a komorbidity spojené s horšou prognózou akútneho COVID-19 zahŕňajú kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus (DM), arteriálnu hypertenziu, obezitu a onkologické ochorenia (7). Niektoré štúdie poukazujú na to, že mnohé chronické zápalové ochorenia, vrátane diabetes mellitus 2. typu (T2DM), môžu byť sprevádzané alebo zhoršené koagulopatiami, ktoré sa prejavujú tvorbou anomálnych zrazenín amyloidného charakteru (30). Experimentálne práce uskutočnené *in vitro* preukázali, že aj plazma zdravých jedincov je schopná vytvárať podobné amyloidné zrazeniny, ak je vystavená malým množstvám bakteriálneho lipopolysacharidu (LPS) pochádzajúceho

z gramnegatívnych baktérií alebo kyseliny lipoteichoovej z grampozitívnych baktérií. Tieto látky môžu indukovať polymerizáciu fibrinogénu do formy s výrazne zvýšeným obsahom β -listov (v prítomnosti trombínu), čo je charakteristické pre amyloidné štruktúry. Predpokladá sa preto, že mikrobiálna zložka môže plniť úlohu vo vývoji T2DM, keďže pridaním proteínu viažuceho lipopolysacharid (LBP) do plazmy pacientov s T2DM sa významne znížila tvorba týchto anomálnych zrazenín. Navyše, T2DM je sprevádzaný chronickým zápalom s nejasným a nevyriešeným pôvodom. Je známe, že črevné dysbiózy a atopobiózy (známe ako „deravé črevo“ alebo „leaky gut“) prispievajú k patogenéze mnohých metabolických ochorení, vrátane obezity, inzulínovej rezistencie, T2DM, DM 1. typu a kardiovaskulárnych ochorení (31). Zvýšená črevná permeabilita a črevné baktérie môžu byť zdrojom LPS v cirkulácii, ktorý prispieva k systémovému zápalu nízkeho stupňa (30). Otázkou zostáva, ktorý spúšťač alebo faktor v patogenéze LC predstavuje stimul pre tvorbu amyloidných mikrozrazenín, pričom mikrobiálna dysbióza, podobne ako pri T2DM, môže plniť dôležitú úlohu (30).

Laubscher et al. vyvinuli dva skórovacie systémy – na hodnotenie trombocytovej aktivácie (platelet grading system) a na hodnotenie zrážanlivosti krvi (clotting grading system). Ich kombináciou získali skóre, ktoré využili na určenie závažnosti ochorenia COVID-19 (32). Pretorius et al. (23) aplikovali tento skórovací systém na hodnotenie závažnosti LC, pričom všetkých 80 pacientov z juhoafrického Long COVID Registra vykazovalo hyperaktivitu trombocytov a prítomnosť amyloidných mikrozrazenín. Autori navrhujú využitie tohto skórovacieho systému ako jednoduchú a nákladovo efektívnu diagnostickú metódu na včasnú identifikáciu pacientov s LC.

Keďže ide o relatívne nové zistenia, je potrebné ich ďalej potvrdiť a potenciálne terapeutické implikácie overiť v kontrolovaných klinických štúdiách.

Okrem toho, oxidačný stres ovplyvňuje všetky aspekty, ako zápal, endotelovú dysfunkciu, neurozápal, narušenie sekrécie neurotransmiterov a vznik koagulopatií, ktoré sú zodpovedné za pretrvávajúce symptómy LC (33). Môže byť zásadnou príčinou imunitného, endotelového a neurologického poškodenia počas priebehu LC (33).

Oxidačný stres vyvolaný počas akútnej infekcie často pretrváva a moduláciou alfa-adrenergického signálneho procesu môže narušiť funkciu sympatického

nervového systému. Ovplyvňuje prekrvenie koronárnych a mozgových tepien a prispieva k rozvoju kardiovaskulárnych komorbidít zaznamenaných u pacientov s LC (34).

Okrem toho sa u pacientov s LC zistila endotelová dysfunkcia indukovaná oxidačným stresom, ktorej výskyt koreloval so závažnosťou akútnej infekcie, najmä s pľúcnym poškodením (35). Navyše, výskyt endotelovej dysfunkcie môže byť ovplyvnení pohlavím – ženy môžu byť chránené pred endotelovou dysfunkciou vďaka svojej genetickej a hormonálnej výbave (35). Na druhej strane, v medzinárodnej multicentrickej (prospektívnej) štúdii CARTESIAN bolo ochorenie COVID-19 spojené so zrýchleným cievny starnutím, a to najmä u žien (36). Je preto potrebný ďalší výskum na objasnenie týchto súvislostí. Významnú úlohu môže zohrávať aj vek. Keďže oxidačný stres je jedným z kľúčových faktorov pri rozvoji LC, zlyhávanie antioxidantnej obrany ako dôsledok fyziologického starnutia môže vysvetliť zvýšený výskyt LC u starších ľudí a pacientov s už existujúcimi kardio-metabolickými ochoreniami, kde je známe, že oxidačný stres a nedostatočná antioxidantná odpoveď súvisia so zníženou expresiou a/alebo aktiváciou antioxidantných enzýmov (37). Zvýšená produkcia reaktívnych kyslíkových foriem (ROS) po SARS-CoV-2 infekcii vedie k dlhodobému poškodeniu endotelových buniek, zníženiu dostupnosti NO a narušenej vazodilatácii sprostredkovanej prietokom (10).

Je potrebné zdôrazniť, že jednotlivé patomechanizmy endotelovej dysfunkcie sú vzájomne prepojené a často prebiehajú súbežne. Uvedené členenie má preto predovšetkým didaktický charakter a slúži na lepšie pochopenie komplexných dejov spojených s dlhým COVID-om.

Markery endotelovej dysfunkcie

Integrita endotelových buniek je výrazne ovplyvnená „cytokínovou búrkou“ vyvolanou COVID-19. Táto búrka môže spustiť prechod endotelových buniek na mezenchymálny typ (38), pri ktorom dochádza k strate špecifických endotelových markerov a získaniu mezenchymálneho alebo myofibroblastického fenotypu, čo prispieva k rozvoju fibrózy v dôsledku tvorby aktivovaných myofibroblastov (39). Haffke et al. (40) preukázali prítomnosť endotelovej dysfunkcie a zmenené endo-

telové biomarkery u pacientov s LC. Okrem toho je u pacientov s COVID-19 narušený endotelový glykokalyx – mikroštruktúra z proteoglykánov a glykoproteínov na povrchu endotelových buniek (41–43). Toto narušenie umožňuje interakciu angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2 – receptor pre vstup SARS-CoV-2) so spike proteínom vírusu SARS-CoV-2 (44). Pričom neporušená štruktúra glykokalyxu by mohla SARS-CoV-2 odpudzovať (10). Plazma pacientov s COVID-19 podporuje degradáciu glykokalyxu a redoxnú nerovnováhu v endotelových bunkách, pričom liečba nízkomolekulárnym heparínom môže toto narušenie potenciálne inhibovať (41). U pacientov s COVID-19 boli hladiny syndekanu-1 (SDC-1), markera degradácie endotelového glykokalyxu, zvýšené, čo tiež odráža endotelovú dysfunkciu (10). U pacientov po prekonaní COVID-19 sa zvýšené hladiny SDC-1 zistili aj v priemere 88 dní po nástupe príznakov v porovnaní so zdravými kontrolami, zatiaľ čo rozdiel v porovnaní s hladinami SDC-1 u hospitalizovaných pacientov počas akútneho ochorenia (45) sa nezistil. Preto by liečba zameraná na udržanie integrity endotelového glykokalyxu mohla byť sľubným terapeutickým nástrojom pri zvládaní COVID-19 (10) a LC. „Cytokínová búrka“ vyvolaná COVID-19 môže okrem narušenia integrity endotelových buniek tiež ovplyvniť funkciu bariéry moduláciou spojovacích proteínov (VE-kadherín, ZO-1, β -katenín a proteíny medzibunkových spojení), čo vedie k extravazácii zápalových a imunitných buniek (46). Toto potvrdzuje aj štúdia Yang et al. (47), ktorá dokumentovala významnú indukciu cytokínov, chemokínov a adhezívnych molekúl (ako TNF- α , IL-1 β , MCP-1, CXCL1, ICAM-1, VCAM-1) v ľudských endotelových bunkách mozgového mikrocievneho systému infikovaných SARS-CoV-2, čo naznačuje aktiváciu vaskulárneho endotelu v mozgu. Infekcia SARS-CoV-2 zvýšila priepustnosť hematoencefalickej bariéry prostredníctvom downregulácie a remodelácie medzibunkových tesných spojovacích proteínov. Zároveň zvýšila expresiu génov spojených so zápalovými signálnymi dráhami (napríklad NF- κ B a signálna dráha receptorov podobných NOD) (47).

Aktivované endotelové bunky vykazujú up-reguláciu adhezívnych molekúl, ako sú ICAM-1 (medzibunková adhezívna molekula 1), VCAM-1 (vaskulárna adhezívna molekula 1) (10). Hladiny rozpustných foriem ICAM-1 (sICAM-1), VCAM-1 (sVCAM-1) a vaskulárneho adhezívneho proteínu-1 (VAP-1) boli u pacientov s COVID-19

zvýšené a menili sa počas progresie a regresie ochorenia, čo naznačuje, že tieto zápalové markery môžu slúžiť ako ukazovatele endotelovej zápalovej reakcie a dysfunkcie pri COVID-19 (10). Hladiny sICAM-1 boli vyššie u detí s anamnézou stredne ťažkej až ťažkej infekcie COVID-19 v porovnaní s predtým neinfikovanými kontrolami, pri mediánovom čase 6,8 mesiaca po akútnej infekcii (20). Až štvrtina detí v tejto skupine zaznamenala aspoň jeden symptóm (najmä únavu) LC (20). Dostupné informácie o vaskulárnom zdraví detí v súvislosti s LC sú však zatiaľ veľmi obmedzené (20).

Infekcia SARS-CoV-2 vedie tiež k uvoľňovaniu pro-angiogénnych faktorov, ako je vaskulárny endotelový rastový faktor A (VEGF-A) (10). Tvorba nových ciev v pľúcach pacientov s COVID-19 bola 2,7-násobne vyššia ako u pacientov s chrípkou A (subtyp H1N1) (48). COVID-19 sa spája so starnutím endotelových buniek, ktoré sprevádza zvýšená sekrécia prozápalových cytokínov, prokoagulačných faktorov a VEGF (10). Na druhej strane, u pacientov s LC sa zistila dlhodobá redukcia sublingválnej vaskulárnej denzity, najmä malých kapilár, v porovnaní so zdravými kontrolami 18 mesiacov po infekcii (49).

Štúdie taktiež ukázali, že samotný spike glykoproteín a nukleokapsidový proteín (NP) SARS-CoV-2 spôsobujú aktiváciu endotelových buniek, čo sa prejavuje zvýšenou expresiou cytokínov/chemokínov (10). Dostupné dôkazy naznačujú, že aktivácia endotelu je skorým znakom poškodenia viacerých orgánov u pacientov s COVID-19. Tiež sa ukázalo, že NP SARS-CoV-2 sa môže viazať na povrch neinfikovaných endotelových buniek, kde sa následne nadviažu protilátky proti NP, čo spúšťa klasickú dráhu komplementu a môže viesť k poškodeniu týchto buniek (50).

Okrem toho sa zistilo, že pacienti s COVID-19 mali pri prijatí do nemocnice vyšší počet cirkulujúcich endotelových buniek ako COVID-negatívne osoby (51). Navyše, cirkulujúce endotelové bunky infikované SARS-CoV-2 fungujú ako vektory šírenia vírusu tým, že vytvárajú zhľuky, ktoré migrujú do obehu a dosahujú vzdialené orgány. Tieto bunkové zhľuky a endotelová dysfunkcia môžu prispievať k rôznym tromboembolickým patológiám pozorovaným pri COVID-19 tým, že indukujú tvorbu intravaskulárnych mikrotrombov (52). Deplécia endotelových buniek na lumenálnej strane ciev tiež znižuje produkciu NO, čo vedie k zvýšenej kontraktile

a narušenej vazorelaxácii závislej od endotelu po infekcii SARS-CoV-2 (52).

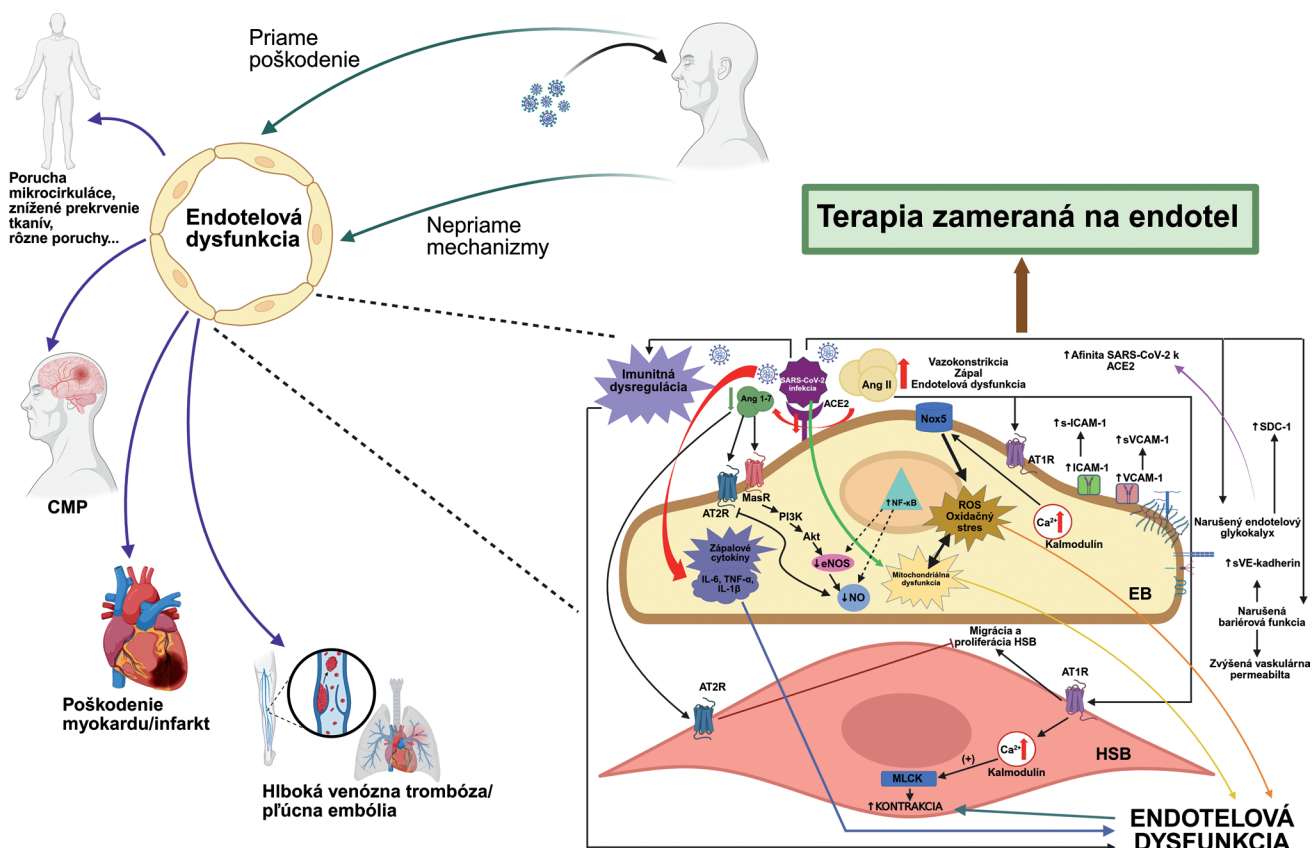
Oxidačný stres je dôležitým faktorom pri vývoji endotelovej dysfunkcie. Ako už bolo uvedené vyššie, pri ochorení COVID-19 sa prejavil zvýšený oxidačný stres, pričom je možná nadmerná produkcia mitochondriálnych ROS, ROS generovaných aktiváciou NADPH oxidázy, ako aj odpojením endotelovej syntázy oxidu dusnatého (eNOS) (10). Je nepopierateľné, že pri patogenéze LC má zápal a oxidačný stres kľúčovú úlohu. Medzi potenciálne diagnostické biomarkery LC boli navrhnuté napríklad IL-6, C-reaktívny proteín, TNF- α a transformačný rastový faktor beta (3). U pacientov s COVID-19 sa pozorovala korelácia medzi IL-6 ako markerom zápalu a oxidačným stresom. Navyše IL-1 β , vylučovaný monocytmi infikovanými SARS-CoV-2, čiastočne koreluje s peroxidáciou lipidov, teda s oxidatívnou degradáciou lipidov sprostredkovanou ROS. Oxidačný stres a zápalový stav pritom pretrvávajú aj po skončení akútnej fázy ochorenia (53). Predpokladá sa, že pretrvávajúci oxidačný stres a nadmerný zápal sú kľúčovými faktormi spájajúcimi akútnu fázu COVID-19 s rozvojom LC (33, 54).

Možno zhrnúť, že patomechanizmy akútnej COVID-19 infekcie v kardiovaskulárnom systéme zahŕňajú priamu vírusovú toxicitu, intracelulárny vstup vírusu prostredníctvom ACE2 a moduláciu glykokalyxu, zmenu signalizačnej dráhy ACE2 smerom k aktivácii škodlivého angiotenzínu II/receptor pre angiotenzín typu 1 (Ang II/AT1R) systému, aktiváciu prozápalových proteínov a dereguláciu imunitného systému, vznik hyperzápalového prostredia a „cytokínovej búrky“, rozvoj hyperkoagulopatie, endotelovej dysfunkcie a poškodenia (**obrázok 1**), ako aj srdcovú fibrózu a remodeláciu srdca (10). Mechanizmy zodpovedné za následný rozvoj LC zahŕňajú vírusovo špecifické patomechanizmy popísané vyššie, narušenú imunitnú reakciu a vznik oxidačného stresu a zápalom sprostredkované bunkové poškodenie ako reakciu na akútnu infekciu, ako aj očakávané následky po prekonaní kritického ochorenia.

Hoci sa súčasná liečba LC zameriava predovšetkým na blokovanie vírusovej replikácie a tlmenie zápalu, novšie terapeutické prístupy cielené na endotelovú dysfunkciu môžu predstavovať sľubnú stratégiu prevencie kardiovaskulárnych a iných komplikácií (**obrázok 2**). Niekoľko terapií zameraných na endotel, ako sú hypolipidemiká (statíny), hypoglykemiká (metformín, inhibítory SGLT2),

antikoagulačné látky (heparín), antihypertenzíva (ACE inhibitory/sartany), antioxidanty (vitamín C, flavonoidy), protizápalové liečivá (glukokortikoidy, tocilizumab, anakinra, kolchicín, JAK inhibítory) a ďalšie látky (blokátory

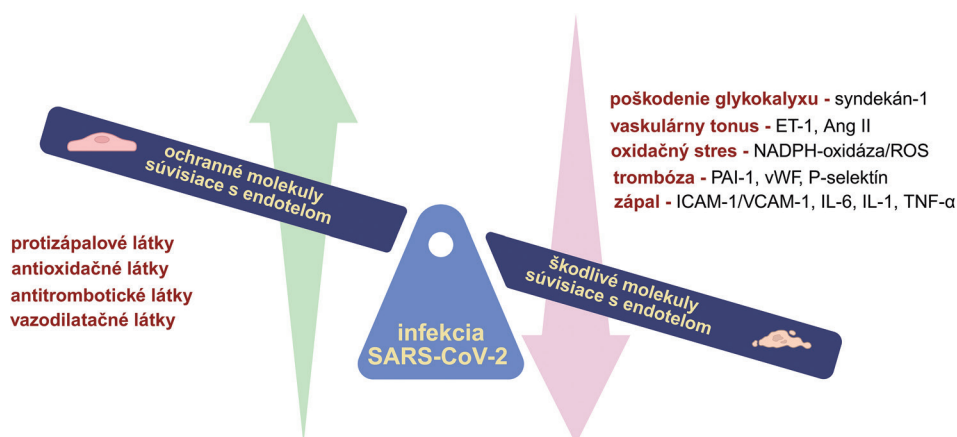
receptorov pre ET-1, agonisty ACE2, L-arginín, donory NO, fluvoxamín, tradičná čínska medicína, senolytiká) majú potenciál zlepšiť endotelovú dysfunkciu u pacientov s COVID-19 (10), a pravdepodobne aj u pacientov s LC.



Obrázok 1 Infekcia SARS-CoV-2 a endotelová dysfunkcia

Schéma znázorňuje priame a nepriame poškodenie endotelu po infekcii SARS-CoV-2, vrátane väzby vírusu na receptor ACE2 na povrchu endotelových buniek (EB), čo narušuje rovnováhu renín-angiotenzínového systému. Zvýšená hladina angiotenzínu II (Ang II) vedie k aktivácii receptorov AT1R, podporujúc vazokonstrikciu, zápal a oxidačný stres, kým znížená hladina angiotenzínu 1-7 (Ang 1-7) znižuje aktiváciu receptorov AT2R, ktoré sú ochranné a podporujú vazodilatáciu a protizápalové účinky. Aktivácia NADPH oxidázy (Nox5) vedie k zvýšenej produkcii reaktívnych foriem kyslíka (ROS), ktoré môžu aktivovať transkripčný faktor NF- κ B, čo následne stimuluje tvorbu zápalových cytokínov, vrátane IL-6, TNF- α a IL-1 β . Znížená aktivita eNOS vedie k poklesu tvorby oxidu dusnatého (NO), čo zhoršuje vazodilatačné a protizápalové vlastnosti endotelu. Infekcia SARS-CoV-2 spôsobuje mitochondriálnu dysfunkciu, zvýšenú vaskulárnu permeabilitu (prejavené zvýšením sVE-kadherínu), narušenie endotelového glykokalyxu (prejavené zvýšením hladín SDC-1), a zvýšenú expresiu adhézných molekúl ICAM-1 a VCAM-1 na povrchu endotelu (prejavené zvýšením sICAM-1 a sVCAM-1). Tieto procesy podporujú migráciu a proliferáciu hladkosvalových buniek (HSB), kontrakciu cievej steny a vznik mikrocirkulačných porúch, ktoré prispievajú k zníženému prekrveniu tkanív, trombóze a orgánovému poškodeniu (napríklad ischemickej cievej mozgovej príhode [CMP], myokardiálnemu infarktu či hlbokaj žilovej trombóze/pľúcnej embólii). Terapia zameraná na endotel predstavuje perspektívny prístup, ktorého cieľom je obnova normálnej endotelovej funkcie prostredníctvom modulácie zápalu, oxidačného stresu a vaskulárnej reaktivity.

ACE2 – angiotenzín konvertujúci enzým 2; Ang II – angiotenzín II; Ang 1-7 – angiotenzín 1-7; AT1R – receptor typu 1 pre angiotenzín; AT2R – receptor typu 2 pre angiotenzín; CMP – cievná mozgová príhoda; EB – endotelová bunka; eNOS – endotelová syntáza oxidu dusnatého; HSB – cievná hladkosvalová bunka; ICAM-1 – medzibunková adhezívna molekula 1; IL-6 – interleukín 6; IL-1 β – interleukín 1 β ; MasR – Mas receptor; MLCK – kináza ľahkého reťazca myozínu; NF- κ B – jadrový faktor kappa B; NO – oxid dusnatý; NOX5 – NADPH oxidáza 5 (nikotínamid-adenín-dinukleotid fosfát oxidáza 5); ROS – reaktívne formy kyslíka; SDC-1 – syndekán-1; sICAM-1 – rozpustná medzibunková adhezívna molekula 1; sVCAM-1 – rozpustná vaskulárna adhezívna molekula 1; sVE-kadherín – rozpustný vaskulárny endotelový kadherín; TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor alfa; VCAM-1 – vaskulárna adhezívna molekula 1



Obrázok 2 Kľúčové terapeutické ciele endotelovej dysfunkcie pri dlhom COVID-e. Infekcia SARS-CoV-2 narušuje rovnováhu medzi endotelovými ochrannými a poškodzujúcimi molekulami, čo vedie k rozvoju endotelovej dysfunkcie. Znížená produkcia protizápalových, antioxidačných, antitrombotických a vazodilatačných mediátorov je sprevádzaná zvýšenou aktiváciou dráh podporujúcich oxidačný stres, zápal, vazokonstrikciu a trombózu. Tieto zmeny prispievajú k pretrvávajúcej endotelovej aktivácii, mikrovaskulárnemu poškodeniu a následnej orgánovej dysfunkcii. Uvádzame iba vybrané látky/mechanizmy.

Ang II – angiotenzín II; ET-1 – endotelín 1; ICAM-1 – medzibunková adhezívna molekula 1; IL-6 – interleukín 6; IL-1 – interleukín 1; NADPH oxidáza – nikotínamid-adenín-dinukleotid fosfát oxidáza; PAI-1 – inhibítor aktivátora plazminogénu 1; ROS – reaktívne formy kyslíka; TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor alfa; VCAM-1 – vaskulárna adhezívna molekula 1; vWF – von Willebrandov faktor

Vzhľadom na narastajúci počet pacientov s LC je potreba účinnej a bezpečnej liečby veľmi aktuálna (2). Preto sú nevyhnutné ďalšie štúdie, ktoré by umožnili lepšie pochopenie patomechanizmov narušenej endotelovej homeostázy u pacientov s LC.

Terapeutické možnosti zamerané na endotel

Klinické štúdie v súčasnosti skúmajú účinnosť rôznych terapií pri LC, vrátane antivirov, imunomodulátorov a liekov ovplyvňujúcich endotel. Terapeutické možnosti zamerané na endotelovú dysfunkciu pri LC sú predmetom výskumu a zahŕňajú predovšetkým lieky a intervencie, ktoré môžu modulovať túto dysfunkciu, oxidačný stres a zápalový stav endotelu. Ako bolo uvedené vyššie, medzi najčastejšie diskutované patria statíny, lieky blokujúce RAAS, imunomodulátory, antioxidanty a aktivátory AMPK, ktoré môžu zmierňovať oxidačný stres a zápal na úrovni endotelu (10, 55).

Statíny majú protizápalový a endotel ochraňujúci účinok, znižujú oxidačný stres a môžu zlepšiť vaskulárnu funkciu. Štúdie naznačujú, že môžu znižovať závažnosť symptómov a riziko komplikácií po COVID-19 (56, 57).

Modifikátory RAAS, vrátane inhibítorov ACE a blokátory receptorov pre angiotenzín II, môžu znižovať zápal a fibrózu, podporovať ochranu endotelu a zlepšovať hemodynamiku. Štúdie potvrdili bezpečnosť ich použitia počas COVID-19 a potenciálne prospešné účinky aj v LC (10, 21, 58).

Mikroživiny, ako vitamín C, vitamín D, selén a zinok, sa často používajú pri liečbe vírusových ochorení (59). Ich antioxidačné vlastnosti môžu prispieť k zníženiu oxidačného stresu a modulácii imunitnej odpovede. Napriek existencii rozporuplných údajov sa suplementácia viacerými vitamínmi a minerálmi odporúča na zníženie rizika infekcie vďaka ich „imunitu podporujúcim“ vlastnostiam. Ich nedostatok môže prispieť k oslabenej imunitnej odpovedi a v neposlednom rade aj k dlhšie pretrvávajúcim symptómom LC (60). Doposiaľ prebieha len niekoľko registrovaných klinických štúdií, ktoré hodnotia účinok rôznych doplnkov mikroživín na klinické výsledky pacientov s LC.

Aktivácia adenoínmonofosfátom-aktivovanej proteínkinázy (AMPK) môže zmierniť endotelovú dysfunkciu znížením oxidačného stresu a zápalu (61). V randomizovanej kontrolovanej štúdii podanie metformínu (aktivátora AMPK) do 7 dní od infekcie SARS-CoV-2 znížilo riziko

vzniku LC o 41 % (62). Retrospektívna kohortová analýza tiež ukázala, že pravidelné užívanie metformínu bolo spojené s nižším výskytom LC u dospelých s diabetom 2. typu (63). Na potvrdenie účinnosti aktivátorov AMPK u pacientov s LC, s diabetom aj bez neho, sú však potrebné ďalšie štúdie.

Ochranný účinok heparínu pri COVID-19 môže byť spojený najmä s jeho schopnosťou stabilizovať endotelový glykokalyx (10). Flavonoidy vykazujú protizápalové, antioxidantné a antitrombotické účinky a môžu podporovať regeneráciu endotelu, pričom ich priaznivý vplyv sa preukázal aj v súvislosti s infekciou COVID-19 a jej dlhodobými následkami (64, 65). Terapeutické možnosti zamerané na obnovu a podporu funkcie endotelu pri dlhom COVID-e predstavujú kľúčový prvok v manažmente tohto komplexného stavu.

Záver

Vplyv LC nie je obmedzený len na zdravie a kvalitu života jednotlivých pacientov. Vzhľadom na jeho vysokú prevalenciu a rozmanitosť klinických prejavov predstavuje závažnú krízu verejného zdravia, zaťažuje zdravotné systémy a národnú ekonomiku a ohrozuje pokrok v oblasti globálneho zdravia, vrátane dosahovania cieľov udržateľného rozvoja (2).

Napriek významnému pokroku v pochopení LC v uplynulých rokoch zostáva množstvo otázok otvorených, a ich objasnenie je prioritou; preto je nevyhnutný intenzívny multidisciplinárny výskum. Osobitná pozornosť by sa mala venovať identifikácii spoľahlivých biomarkerov, ktoré by umožnili lepšiu diagnostiku, stratifikáciu pacientov a monitorovanie účinnosti liečby (3, 6).

Endotelová dysfunkcia zohráva ústrednú úlohu v patogeneze LC. Vedie k narušeniu regulácie cievnej priepustnosti, koagulácie, redoxnej rovnováhy a zápalu – mechanizmov, ktoré sú vzájomne prepojené a spoločne vytvárajú komplexný patobiologický základ perzistujúcich symptómov. Zmenená funkcia endotelu tak predstavuje jeden z kľúčových článkov medzi akútnou infekciou SARS-CoV-2 a dlhodobými následkami ochorenia.

Z tohto dôvodu je nevyhnutné sústrediť sa na vývoj a validáciu endotelom-asociovaných biomarkerov, ktoré môžu zlepšiť manažment pacientov s LC a umožniť personalizovaný terapeutický prístup. Diagnostické testy

by mali zahŕňať hodnotenie integrity a funkcie endotelu, pričom je dôležité preklenúť rozdiel medzi výskumnými a klinicky dostupnými metódami (3).

Rozvoj cielenej podpory endotelovej funkcie, napríklad prostredníctvom modulácie vaskulárneho zápalu, obnovy redoxnej rovnováhy alebo úpravy zrážanlivosti krvi predstavuje perspektívny smer terapie LC. Ďalší pokrok v tejto oblasti by mohol významne prispieť k zlepšeniu kvality života pacientov a zníženiu záťaže pre zdravotné systémy.

Definovanie, diagnostikovanie, liečba a dôkladné porozumenie dlhému COVID-u patria medzi najvýznamnejšie vedecké a medicínske výzvy súčasnosti. Rozvoj vhodných bunkových a zvieracích modelov napodobňujúcich endotelovú dysfunkciu pri LC by mohol urýchliť identifikáciu nových liečiv zameraných práve na tieto patologické mechanizmy.

Podakovanie

Práca vznikla za finančnej podpory grantov VEGA 2/0123/24, APVV-22-0154, APVV-24-0225, grantu SASPRO 2 1368/03/02 programu Európskej únie pre výskum a inovácie Horizont 2020 v rámci grantovej zmluvy Marie Skłodowska-Curie č. 945478 a Návratovej projektovej schémy SAV pre rodičov po návrate z materskej a/alebo rodičovskej dovolenky (A. Púzszerová). Obrázky boli vytvorené pomocou BioRender.

Konflikt záujmov

Autori vyhlasujú, že neexistuje konflikt záujmov.

Literatúra

1. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on Examining the Working Definition for Long Covid. Long Covid Defined. *N Engl J Med* 2024;391:1746-1753.
2. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, et al. Long COVID science, research and policy. *Nat Med* 2024;30:2148-2164.
3. Ewing AG, Joffe D, Blitshteyn S, Brooks AES, Wist J, Bar-Yam Y, et al. Long COVID clinical evaluation, research and impact on society: a global expert consensus. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2025;24:27.
4. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666-1687.

5. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med* 2022;28:2117-2123.
6. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133-146.
7. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:172.
8. Kucharska J, Sumbalova Z, Rausova Z, Palacka P, Navas P, Lopez-Lluch G, et al. Benefit of mountain spa rehabilitation and ubiquinol treatment in patients with post-COVID-19 syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2023;124:89-96.
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1417-1418.
10. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin* 2023;44:695-709.
11. Eberhardt N, Noval MG, Kaur R, Amadori L, Gildea M, Sajja S, et al. SARS-CoV-2 infection triggers pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels. *Nat Cardiovasc Res* 2023;2:899-916.
12. Yang C, Zhao H, Espin E, Tebbutt SJ. Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID. *Lancet Respir Med* 2023;11:504-506.
13. Libby P. Endothelial inflammation in COVID-19. *Science* 2024;386:972-973.
14. Kruger A, Joffe D, Lloyd-Jones G, Khan MA, Šalamon Š, Laubscher GJ, et al. Vascular Pathogenesis in Acute and Long COVID: Current Insights and Therapeutic Outlook. *Semin Thromb Hemost* 2025;51:256-271.
15. Oliveira MR, Back GD, da Luz Goulart C, Domingos BC, Arena R, Borghi-Silva A. Endothelial function provides early prognostic information in patients with COVID-19: A cohort study. *Respir Med* 2021;185:106469.
16. Stahl K, Bräsen JH, Hoepfer MM, David S. Direct evidence of SARS-CoV-2 in gut endothelium. *Intensive Care Med* 2020;46:2081-2082.
17. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, et al. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. *World J Mens Health* 2021;39:466-469.
18. Koutsiaris AG, Karakousis K. Long COVID Mechanisms, Microvascular Effects, and Evaluation Based on Incidence. *Life Basel Switz* 2025;15:887.
19. Lip S, Tran TQB, Hanna R, Nichol S, Guzik TJ, Delles C, et al. Long-term effects of SARS-CoV-2 infection on blood vessels and blood pressure - LOCHINVAR. *J Hypertens* 2025;43:1057-1065.
20. Karaviti D, Charakida M, Dimopoulou D, Marmarinos A, Papadaki M, Maritsi D, et al. Long-term Effects of SARS-CoV-2 Infection on Children's Vasculature. *Pediatr Infect Dis J* 2025;44:792-797.
21. Shao HH, Yin RX. Pathogenic mechanisms of cardiovascular damage in COVID-19. *Mol Med Camb Mass* 2024;30:92.
22. Frisoni P, Neri M, D'Errico S, Alfieri L, Bonuccelli D, Cingolani M, et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α . *Forensic Sci Med Pathol* 2022;18:4-19.
23. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, Kotze MJ, Oladejo SO, Watson LR, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:148.
24. Akhtar Z, Trent M, Moa A, Tan TC, Fröbert O, MacIntyre CR. The impact of COVID-19 and COVID vaccination on cardiovascular outcomes. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol* 2023;25(Suppl A):A42-49.
25. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int J Mol Sci* 2020;21:5168.
26. Agrati C, Sacchi A, Tartaglia E, Vergori A, Gagliardini R, Scarabello A, et al. The Role of P-Selectin in COVID-19 Coagulopathy: An Updated Review. *Int J Mol Sci* 2021;22:7942.
27. Brambilla M, Fumoso F, Conti M, Becchetti A, Bozzi S, Mencarini T, et al. Low-Grade Inflammation in Long COVID Syndrome Sustains a Persistent Platelet Activation Associated With Lung Impairment. *JACC Basic Transl Sci* 2025;10:20-39.
28. Yamga E, Soulé A, Piché A, Emad A, Durand M, Rousseau S. Validation of ANG-1 and P-SEL as biomarkers of post-COVID-19 conditions using data from the Biobanque québécoise de la COVID-19 (BQC-19). *Clin Proteomics* 2023;20:44.
29. Page MJ, Thomson GJA, Nunes JM, Engelbrecht AM, Nell TA, de Villiers WJS, et al. Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation. *Sci Rep* 2019;9:3102.
30. Pretorius E, Page MJ, Engelbrecht L, Ellis GC, Kell DB. Substantial fibrin amyloidogenesis in type 2 diabetes assessed using amyloid-selective fluorescent stains. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:141.
31. Pretorius E, Mbotwe S, Kell DB. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) reverses the amyloid state of fibrin seen in plasma of type 2 diabetics with cardiovascular co-morbidities. *Sci Rep* 2017;7:9680.
32. Laubscher GJ, Lourens PJ, Venter C, Kell DB, Pretorius E. TEG®, Microclot and Platelet Mapping for Guiding Early Management of Severe COVID-19 Coagulopathy. *J Clin Med* 2021;10:5381.
33. Vollbracht C, Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol* 2022;13:899198.
34. DePace NL, Colombo J. Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiologic Effects on Multiple Systems. *Curr Cardiol Rep* 2022;24:1711-1726.
35. Ambrosino P, Calcaterra I, Molino A, Moretta P, Lupoli R, Spedicato GA, et al. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines* 2021;9:957.
36. Bruno RM, Badhwar S, Abid L, Agharazii M, Anastasio F, Bellien J, et al. Accelerated vascular ageing after COVID-19 infection: the CARTESIAN study. *Eur Heart J* 2025;ehaf430.

37. Izzo C, Vitillo P, Di Pietro P, Visco V, Strianese A, Virtuoso N, et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiovascular Aging and Cardiovascular Diseases. *Life Basel Switz* 2021;11:60.
38. Falleni M, Tosi D, Savi F, Chiumello D, Bulfamante G. Endothelial-Mesenchymal Transition in COVID-19 lung lesions. *Pathol Res Pract* 2021;221:153419.
39. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol* 2011;179:1074–1780.
40. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFs). *J Transl Med* 2022;20:138.
41. Potje SR, Costa TJ, Fraga-Silva TFC, Martins RB, Benatti MN, Almado CEL, et al. Heparin prevents in vitro glycocalyx shedding induced by plasma from COVID-19 patients. *Life Sci* 2021;276:119376.
42. Yamaoka-Tojo M. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2020;21:9712.
43. Stahl K, Gronska PA, Kiyan Y, Seeliger B, Bertram A, Pape T, et al. Injury to the Endothelial Glycocalyx in Critically Ill Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1178–1181.
44. Targosz-Korecka M, Kubisiak A, Kloska D, Kopacz A, Grochot-Przeczek A, Szymonski M. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci Rep* 2021;11:12157.
45. Vollenberg R, Tepas PR, Ochs K, Floer M, Strauss M, Rennebaum F, et al. Indications of Persistent Glycocalyx Damage in Convalescent COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Viruses* 2021;13:2324.
46. Rauti R, Shahoha M, Leichtmann-Bardoogo Y, Nasser R, Paz E, Tamir R, et al. Effect of SARS-CoV-2 proteins on vascular permeability. *eLife* 2021;10:e69314.
47. Yang RC, Huang K, Zhang HP, Li L, Zhang YF, Tan C, et al. SARS-CoV-2 productively infects human brain microvascular endothelial cells. *J Neuroinflammation* 2022;19:149.
48. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–128.
49. Osiaevi I, Schulze A, Evers G, Harmening K, Vink H, Kümpers P, et al. Persistent capillary rarefaction in long COVID syndrome. *Angiogenesis* 2023;26:53–61.
50. Fahoum J, Billan M, Varga JK, Padawer D, Britan-Rosich Y, Elgrably-Weiss M, et al. Transfer of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein to uninfected epithelial cells induces antibody-mediated complement deposition. *Cell Rep* 2025;44:115512.
51. Khider L, Gendron N, Goudot G, Chocron R, Hauw-Berlemont C, Cheng C, et al. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH* 2020;18:2391–2399.
52. Six I, Guillaume N, Jacob V, Mentaverri R, Kamel S, Boullier A, et al. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2022;23:6196.
53. Lage SL, Amaral EP, Hilligan KL, Laidlaw E, Rupert A, Namasivayan S, et al. Persistent Oxidative Stress and Inflammation Activation in CD14highCD16- Monocytes From COVID-19 Patients. *Front Immunol* 2021;12:799558.
54. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021;374:n1648.
55. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H, Sako A. The Significance of Endothelial Dysfunction in Long COVID-19 for the Possible Future Pandemic of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Biomolecules* 2024;14:965.
56. Bianconi V, Mannarino MR, Cosentini E, Figorilli F, Colangelo C, Cellini G, et al. The impact of statin therapy on in-hospital prognosis and endothelial function of patients at high-to-very high cardiovascular risk admitted for COVID-19. *J Med Virol* 2023;95:e28678.
57. Onorato D, Pucci M, Carpena G, Henry BM, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Protective Effects of Statins Administration in European and North American Patients Infected with COVID-19: A Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:392–399.
58. Zhang Y, Ba DM, Risher K, Liao D, Parent LJ, Ghahramani N, et al. Effects of ACE inhibitor/ARB therapy and long COVID on kidney disease: a retrospective cohort study using real-world data. *Clin Kidney J* 2024;17:sfae164.
59. Beran A, Mhanna M, Srour O, Ayesh H, Stewart JM, Hjouj M, et al. Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2022;48:167–177.
60. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020;12:236.
61. Kvandova M, Puzserova A, Balis P. Sexual Dimorphism in Cardiometabolic Diseases: The Role of AMPK. *Int J Mol Sci* 2023;24:11986.
62. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, Puskarich MA, Cohen K, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23:1119–1129.
63. Johnson SG, Abedian S, Stürmer T, Huling JD, Lewis V C, Buse JB, et al. Prevalent Metformin Use in Adults With Diabetes and the Incidence of Long COVID: An EHR-Based Cohort Study From the RECOVER Program. *Diabetes Care* 2024;47:1930–1940.
64. Frank N, Dickinson D, Garcia W, Liu Y, Yu H, Cai J, et al. Feasibility Study of Developing a Saline-Based Antiviral Nanoformulation Containing Lipid-Soluble EGCG: A Potential Nasal Drug to Treat Long COVID. *Viruses* 2024;16:196.
65. Matías-Pérez D, Antonio-Estrada C, Guerra-Martínez A, García-Melo KS, Hernández-Bautista E, García-Montalvo IA. Relationship of quercetin intake and oxidative stress in persistent COVID. *Front Nutr* 2023;10:1278039.