

Long COVID and the pathophysiological mechanisms of cardiovascular damage

Dlhý COVID a patofyziologické mechanizmy kardiovaskulárneho poškodenia

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

Puzserova A, Balis P, Dobrodenkova S, Potocka E, Kvandova M. **Long COVID and the pathophysiological mechanisms of cardiovascular damage.** Cardiology Lett. 2026;35(1):23–32

Abstract. Since 2019, SARS-CoV-2 infection has caused significant global morbidity and mortality. Following apparent recovery from acute COVID-19, many patients develop a chronic condition known as long COVID (LC), also referred to as post-COVID syndrome, which can persist for months to years, affect multiple organ systems, and represent a serious public health challenge. LC presents with highly heterogeneous symptoms and is diagnosed clinically due to the absence of specific biomarkers. The underlying pathophysiology is complex and incompletely understood, involving multiple mechanisms including viral persistence, immune dysregulation, microthrombus formation, endothelial dysfunction, and gut dysbiosis. Cardiovascular damage related to LC may result both from the direct action of SARS-CoV-2 and from indirect mechanisms. Long COVID is now recognized as an organic post-acute infection syndrome characterized by demonstrable physiological disturbances, particularly endothelial dysfunction. Endothelial cells are crucial for maintaining vascular homeostasis and regulating blood flow, inflammation, and coagulation. SARS-CoV-2 disrupts these processes, causing inflammation, reduced tissue perfusion, hypercoagulability, and microthrombosis. Globally, tens of millions live with LC. Accurate diagnosis and management require validated biomarkers and systematic follow-up. Despite accumulating evidence of its biological basis, patients are often inappropriately referred to psychiatric care or receive inadequate medical attention. This insufficient approach may lead to reduced quality of life, progression of symptoms, and delays in necessary diagnostics and treatment. Fig. 1, Tab. 1, Ref. 50, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Keywords: case report – COVID-19 – endothelial dysfunction – long COVID – pathomechanisms – SARS-CoV-2

Púzserová A, Bališ P, Dobrodenková S, Potocká E, Kvandová M. **Dlhý COVID a patofyziologické mechanizmy kardiovaskulárneho poškodenia.** Cardiology Lett. 2026;35(1):23–32

Abstrakt. Infekcia vírusom SARS-CoV-2 od roku 2019 viedla k výraznej chorobnosti a úmrtnosti. U mnohých pacientov sa po zdanlivom zotavení z akútnej fázy objavil nový chronický stav známy ako dlhý COVID (angl. long COVID, LC), niekedy uvádzaný ako post-covidový syndróm, ktorý môže pretrvávať mesiace až roky a postihovať viaceré orgánové systémy. Ide o závažný problém verejného zdravia. Symptómy sú veľmi rôznorodé. Diagnóza LC sa stanovuje klinicky, pričom zatiaľ neexistuje špecifický biomarker. Patologické procesy spojené s LC sú komplexné, doposiaľ nie úplne objasnené a zahŕňajú množstvo mechanizmov vrátane pretrvávajúcej vírusovej infekcie, imunitnej dysregulácie, zvýšenej tvorby mikrotrombov, dysfunkcie endotelu či črevnej dysbiózy. Kardiovaskulárne poškodenie súvisiace s LC môže byť spôsobené priamym pôsobením SARS-CoV-2, ako aj nepriamo. Dlhý COVID je dnes uznávaný ako organický postakútny infekčný syndróm a je spojený s preukázateľnými fyziologickými poruchami, najmä s dysfunkciou endotelu. Endotelové bunky majú kľúčovú úlohu pri udržiavaní cievnej homeostázy a regulácii prietoku krvi, zápalu a zrážania. Pri infekcii SARS-CoV-2 dochádza k endotelovej dysfunkcii, ktorá je asociovaná so zápalom, zníženým prekrvením tkanív, zvýšenou zrážanlivosťou krvi a rozvojom mikrotrombov. Na celom svete s týmto stavom žijú desiatky miliónov ľudí, pričom jeho diagnostika a manažment si vyžadujú biomarkery a systematické sledovanie. Napriek narastajúcemu počtu publikovaných dôkazov o biologickej a patofyziologickej podstate LC sú pacienti neraz nesprávne indikovaní na psychiatrickú starostlivosť, respektíve sa im nevenuje primeraná odborná pozornosť. Tento nedostatočný prístup môže viesť k zníženiu kvality života, progresii symptómov a oneskoreniu potrebnej diagnostiky a liečby. Obr. 1, Tab. 1, Lit. 50, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: COVID-19 – endotelová dysfunkcia – kazuistika – long COVID – patomechanizmy – SARS-CoV-2

Infekcia vyvolaná novým koronavírusom 2 (SARS-CoV-2), ktorá je príčinou koronavírusového ochorenia 2019 (COVID-19), bola prvýkrát hlásená v decembri 2019 v Číne a predstavuje životohrožujúce vírusové infekčné ochorenie. V marci 2020 vyhlásila Svetová zdravotnícka organizácia globálnu pandémiu. Pandémia v súčasnosti vstúpila do svojho siedmeho roku, pričom spôsobila značnú chorobnosť a úmrtnosť na celom svete, vyžiadala si viac než 7 miliónov obetí a priniesla nové medicínske aj spoločenské výzvy. U niektorých pacientov sa pozoroval nový „syndróm“, ktorý sa vyvinul po zdanlivom zotavení sa z akútnych príznakov COVID-19 a bežne sa nazýva dlhý COVID (LC, anglicky long COVID alebo Post-Acute Sequelae of COVID-19/PASC). Dlhý COVID predstavuje súbor post-akútnych a dlhodobých zdravotných následkov spôsobených infekciou vírusom SARS-CoV-2. Celkový výskyt LC v bežnej populácii sa odhaduje na 6 – 7 % u dospelých a približne 1 % u detí, pričom predstavuje závažnú krízu verejného zdravia, ktorá zaťažuje zdravotné systémy a národné ekonomiky. LC je ochorenie postihu-

júce jeden alebo viacero orgánových systémov vrátane kardiovaskulárneho systému. Symptómy môžu pretrvávať týždne až roky po nástupe príznakov a môžu sa časom meniť (1 – 3). LC je súbor zdravotných problémov, ktoré môžu pretrvávať alebo vzniknúť aj s odstupom času po akútnom ochorení COVID-19 (3).

Milióny ľudí, ktorí prekonali infekciu SARS-CoV-2 – dospelí aj deti – žijú s týmto chronickým stavom, ktorý môže byť závažne oslabujúci a výrazne obmedzovať každodenné vykonávanie bežných činností. V uplynulých rokoch sa naše poznanie o LC výrazne prehĺbilo, tento stav však zostáva do veľkej miery neobjasnený. Po celé roky neexistovala univerzálne akceptovaná definícia LC, a to pre novosť tohto ochorenia a jeho rôznorodý klinický obraz (1, 3, 4).

Podľa definície Národných akadémií vied, inžinierstva a medicíny USA (NASEM, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) z roku 2024 je LC chronický stav súvisiaci s infekciou SARS-CoV-2 a pretrvávajúca minimálne tri mesiace ako kontinuálny, opakujúci

sa s obdobím remisie, alebo ako progresívne ochorenie, ktoré postihuje jeden alebo viacero orgánových systémov (3). Táto definícia zaraďuje LC medzi širšiu skupinu chronických stavov súvisiacich s infekciami. Pričom táto definícia nie je statická, NASEM odporúča jej revíziu v prípade nových vedeckých poznatkov alebo pokroku v diagnostických a terapeutických postupoch.

Ewing et al. (5) zdôrazňujú, že do definície, prípadne ako samostatná klinická kategória, by malo byť zahrnuté poškodenie funkčnej kapacity, znížená tolerancia záťaže, novovzniknuté alebo zhoršenie už existujúcich ochorení, abnormality v klinických parametroch alebo nálezoch zobrazovacích vyšetrení, ako aj iné identifikovateľné systémové patologické stavy, bez ohľadu na prítomnosť či neprítomnosť sprievodných symptómov. LC sa prejavuje rôznymi spôsobmi a môže zasiahnuť akýkoľvek orgánový systém. Môže sa vyvinúť po asymptomatickej, miernej aj ťažkej infekcii SARS-CoV-2. Predchádzajúce infekcie nemuseli byť ani rozpoznané. Môže ísť o stav, ktorý pretrváva od akútnej fázy infekcie, alebo sa môže objaviť oneskorene – týždne až mesiace po zdanlivom úplnom zotavení z COVID-19. Môže postihnúť kohokoľvek, bez ohľadu na zdravotný stav, sociálno-ekonomický status, vek, pohlavie, sexuálnu orientáciu, rasu, etnickú príslušnosť či geografickú polohu (2, 3). Nie každý je však vystavený rovnakému riziku (rizikové faktory: ženské pohlavie, opakovaná infekcia, ťažší priebeh infekcie, Ehlersov-Danlosov syndróm, a iné), pričom LC môže vzniknúť u každého (3, 6 – 8).

Opakovaná infekcia môže spustiť nový výskyt LC (*de novo*) alebo zhoršiť jeho priebeh (9, 10). Po akútnej fáze COVID-19 sa riziko vzniku príznakov, ktoré pretrvávajú aj po začiatočnom ochorení, odhaduje na 15 % na jednotlivca pri každej infekcii (5). Príznaky môžu byť mierne až závažné, môžu ustupovať v priebehu mesiacov alebo pretrvávajú celé mesiace či roky, pričom mnohí pacienti s LC pociťujú symptómy už od začiatku roka 2020 (2, 3).

Títo ľudia sa sťažujú najmä na opakujúcu sa únavu alebo svalovú slabosť, dýchavičnosť, poruchy spánku a úzkosť alebo depresiu (11). V juhoafrickom registri (South African Long COVID/PASC Registry) u 845 pacientov boli najvýznamnejšími komorbiditami hypertenzia, hypercholesterolémia (dyslipidémia), kardiovaskulárne ochorenia a diabetes mellitus 2. typu (T2DM) (12). Najčastejšie hlásenými dlhotrvajúcimi symptómami v tomto registri boli únava, mozgová hmla, strata

koncentrácie a zábudlivosť, dýchavičnosť, ako aj bolesti kĺbov a svalov. S LC však bolo spojených viac ako 200 príznakov naprieč viacerými orgánovými systémami. Medzi ďalšie hlásené klinické príznaky patria: zhoršenie stavu po námahe (post-exertional malaise), ťažkosti so sústredením, poruchy pamäti, bolesti hlavy, búšenie srdca, bolesť na hrudníku, závraty pri vstávaní (pocit na omdlenie), kašeľ, problémy s chuťou a čuchom, nadúvanie, zápcha, hnačka, bolesť brucha, horúčka, pocity „mravčenia“ (pins-and-needles), kožná vyrážka a zmeny v menštruačnom cykle (3, 13, 14). Príznaky po infekcii COVID-19 sú teda veľmi rôznorodé a často zahŕňajú pretrvávajúce kardiálne ťažkosti (15).

Symptómy zaznamenané u niektorých pacientov s LC vykazujú mnohé podobnosti s tými, ktoré sa vyskytujú pri chronických ochoreniach vrátane myalgickej encefalomyelitídy/syndrómu chronickej únavy (ME/CFS), syndrómu posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS) a syndrómu aktivácie žírnych buniek (MCAS, Mast Cell Activation Syndrome) (12). V **tabuľke 1** uvádzame dve stručné kazuistiky.

V súčasnosti však neexistuje žiadny biomarker, ktorý by jednoznačne potvrdil prítomnosť tohto stavu, a diagnóza sa stanovuje na základe klinického posúdenia. Keďže iné ochorenia môžu byť súčasťou klinického obrazu, LC sa neurčuje výlučne *per exclusionem* (3). Existuje pritom len málo odporúčaní a chýba formálne vzdelávanie pre zdravotníckych pracovníkov, ktoré by im pomohlo pri klinickom hodnotení a manažmente pacientov s LC (5).

Zmena zdravotného stavu môže zahŕňať nielen objavenie sa symptómov a známk ochorenia, ale aj zníženú schopnosť vykonávať bežné denné aktivity alebo potrebu vynaložiť väčšie úsilie na ich udržanie v porovnaní s predcovidovým stavom. Zhoršenie úrovne energie, kognitívnych funkcií, zmien nálady, spánku, sociálnych interakcií a znížená tolerancia záťaže sú všetko dôležité ukazovatele. Druhým diagnostickým krokom býva zvyčajne posúdenie možných zmien v oblasti kardiovaskulárneho, respiračného, metabolického, endokrinného, renálneho alebo neurologického zdravia, keďže každý z týchto systémov – jednotlivu alebo v kombinácii – môže byť u pacientov s LC postihnutý (5).

Je dobre známe, že COVID-19 nepostihuje iba dýchací systém, ale vedie k systémovému ochoreniu. Kardiovaskulárne poškodenie spôsobené infekciou SARS-CoV-2

Tabuľka 1 Reprezentatívne príklady dlhého COVID-u

Pacient 1

„Neviem ani omaľovánku vyfarbiť, cítim sa kognitívne nefunkčná....nedokážem čítať, nedokážem sa sústrediť, unaví ma aj bežný rozhovor. Neviem si ani uvariť čaj, lebo nedokážem dlhšie stáť. Covid mi zobral úplne všetko a neviem či budem môcť niekedy ešte normálne žiť.“

Pacientka 1 je 17-ročná študentka, doposiaľ v podstate zdravá, s anamnézou občasných migrén. Pravidelne neužívala žiadne lieky, navštevovala 1. ročník obchodnej akadémie, aktívne športovala (cvičenie, plávanie, cyklistika) a žila plnohodnotným životom. Nebola očkovaná proti COVID-19. Prvé ochorenie COVID-19 prekonala v marci 2022 s horším priebehom, po ktorom pretrvával kognitívny deficit (bola „spomalená“) v trvaní 2 – 3 mesiacov. V roku 2023, vo veku 15 rokov, prekonala infekciu opäť, tentoraz už s miernym priebehom. Približne po mesiaci sa však objavili intenzívne migrenózne bolesti hlavy, k nim sa postupne pridružila výrazná únava, tachykardia, poruchy koncentrácie („brain fog“) a nespavosť. Na spánok jej bol nasadený prothazin, pri ktorom došlo k miernemu zlepšeniu stavu; po približne roku liečby sa dokázala aspoň čiastočne vrátiť do školy (na niekoľko hodín týždenne). Po vysadení lieku nastúpilo rapidné zhoršenie zdravotného stavu, rozvinuli sa depresívne a úzkostné symptómy, poruchy videnia, trvalé závraty („pocit ako na vode“) v sede aj v ľahu, cefalea, zväčšené krčné lymfatické uzliny, pálenie slizníc a intolerancia viacerých jedál a liekov. Pacientka postupne stratila schopnosť vykonávať aj základné samoobslužné činnosti, nevládala sa sama najesť. Zo zdravotných dôvodov musela definitívne ukončiť štúdium a ostala doma bez možnosti pracovného uplatnenia aj bez nároku na zdravotné poistenie.

Pri vyšetrení bol v sede zaznamenaný pulz 97/min. Pri NASA lean teste (zjednodušený NASA test) nebola schopná prejsť priamo z ľahu do stoja; aj cez posadenie bol rozdiel pulzovej frekvencie výrazne patologický – 47 úderov/min (94 → 141/min). Na základe klinického obrazu jej bola stanovená diagnóza long COVID, dysautómia s POTS a neurozápal (suspekcia hyperaktívacie mikrogliie a mastocytov).

Pre intoleranciu liekov je možné terapiu zavádzať len postupne a v minimálnych dávkach. Po nasadení ketotifenu, ivabradínu a po zavedení konzervatívnych opatrení došlo k miernemu zlepšeniu stavu. Pacientku opatrujú rodičia; sama vyjadruje výrazné obavy z budúcnosti a veľmi by si želala návrat do školy a k plnohodnotnému životu ako pred ochorením.

Komentár autorov:

Počas posledných dvoch rokov absolvovala viaceré vyšetrenia. Vyšetrenie likvoru v r. 2025 bolo negatívne. Neurologická zhoršovanie stavu opakovane pripisovala larvovanej depresii – v tom čase už pacientka takmer nevládala chodiť a na vyšetrenie prišla na vozíku. Imunologická stav opisuje ako „zaseknutie medzi chorým a zdravým“. Kardiologické vyšetrenie bolo bez významného nálezu; pri opakovanej konzultácii kardiológ odporučil, aby sa pacientka ohľadom liečby ivabradínom obrátila na pracovisko, ktoré liek pôvodne indikovalo.

Pacient 2

„Po covide je všetko ináč. Čo sa týka mobility, fyzickej sily a každodennej výkonnosti som na tom viditeľne horšie ako moja 80-ročná babička. Niekedy mi práve ona pomáha s vecami v domácnosti, ktoré sú pre mňa náročné, napríklad vyvesiť bielizeň. Zvládnem sa v sede osprchovať raz za týždeň, umývanie vlasov obvykle plánujem na iný deň. Takisto aj mentálnu aktivitu musím vopred starostlivo plánovať a dávkovať. Keď to prežijem, celé telo je bolavé a slabé, takmer nemám silu ísť na WC alebo zjesť jedlo. Aj keď som celé dni len doma, väčšinu času na lôžku, bežné činnosti sú pre mňa také náročné, že sa mi chce na konci dňa zvracať od vyčerpania. Keď sa vidím v zrkadle alebo na fotkách sa takmer nespoznávam, prišla som o svalovú hmotu a pripadá mi ako kostra s natiahnutou kožou, aj v tvári.“

Pacientka 2 je 26-ročná fotografka a študentka. Pred ochorením bola zdravá, v roku 2013 prekonala infekčnú mononukleózu. Pred infekciou denne cvičila power jógu, niekoľkokrát týždenne behávala približne 7 km, pravidelne chodila na dlhé prechádzky a využívala bicykel ako bežný dopravný prostriedok.

Po prekonaní mierneho COVID-19 v roku 2022 sa objavili parestézie na celom tele, palpitácie, kolapsové stavy, výrazná únava a ponáhľavá nevoľnosť, poruchy spánku, subfebrilita, axilárna lymfadenopatia, nočný smäd, sucho v ústach a flu-like symptómy.

Absolvovala početné vyšetrenia u špecialistov, vrátane postcovidového centra v Hradci Králové a intervenčnej štúdie v Nemecku. Nálezy: EKG Holter: mnohopočetné výkyvy srdcovej frekvencie (70 – 130/min) počas pokojového dňa; reumatológ: pozitívne ANA, DFS pozitívny; kapilaroskopia nechťového lôžka (Nemecko): izolované torzie, mikrohemorágie, zvýšená dilatácia kapilár; prítomné anti-GPCR protilátky; imunológ: znížený počet NK buniek a cytotoxických T-lymfocytov; klinicky a geneticky potvrdený Ehlersov-Danlosov syndróm (EDS); DSQ-PEM skríning pozitívny, sila úchopu pri opakovaní výrazne znížená.

NASA lean testom bol potvrdený ťažký POTS, nedostatočne kompenzovaný ivabradínom; pri vynechaní liekov v deň testu bol rozdiel pulzov 61/min. Stanovené diagnózy: postcovidový syndróm, ME/CFS, dysautómia s POTS, endotelitída so štrukturálnymi zmenami kapilár, hypermobilita a EDS.

Stav sa napriek viacerým terapeutickým intervenciám nezlepšuje. Pacientka užíva ivabradín, ketotifén, kromoglykát a nízкодávkovaný naltrexon. Pred infekciou bola trikrát očikovaná proti COVID-19. Momentálne nezvláda ani jednoduché samoobslužné činnosti, väčšinu času je pripútaná na lôžko a odkázaná na starostlivosť matky.

Napriek tomu, že pri ME/CFS má stratu funkčnosti odhadovanú na 80 – 100 % oproti stavu pred ochorením, bol jej spočiatku priznaný len čiastočný invalidný dôchodok, ktorý jej následne odobrali. Po troch rokoch si našla kognitívne nenáročnú administratívnu prácu na menej ako polovičný úvazok; do bežného pracovného procesu, napríklad vo svojom odbore, by sa však nebola schopná vrátiť.

Komentár autorov:

Mnohí lekári jej symptómy a stav síce verili, ale tým to, žiaľ, aj končilo. Nemali záujem aktívne pomôcť ani rešpektovať informácie a zdroje, ktoré pacientka k téme spočiatku prinášala. Kvôli nechote a obavám predpisovať off-label lieky, ako napríklad ivabradín, bolo potrebné zmeniť kardiológa – známa jej odporučila lekára, ktorý „uznáva“ POTS. Najväčšou oporou, čo sa týka diagnostiky, odborných znalostí a umožnenia symptomatickej liečby, boli pre ňu súkromní lekári v zahraničí.

U lekárov sa bežne stretávala s predsudkami, neznalosťou a mylnými informáciami o PEM, dysautonomii a ME/CFS. Neurologička v posudkovej komisii ohľadom jej diagnóz (ME/CFS a POTS) uviedla, že „z neurologie tam toho veľa nie je“ a „dysautómia sa ťažko preukazuje a nedá liečiť“. Posudok z tejto komisie priznal najnižší možný stupeň invalidity s odporúčaním hospitalizácie na psychiatrii kvôli diagnostike.

Paradoxne sa s väčšími znalosťami, profesionálnym prístupom, aktívnym záujmom a aktuálnymi štúdiami v zahraničí stretla u mladých lekároch z oblasti gynekológie, genetiky a psychiatrie. Kvôli veľkému stresu, častej stigmatizácii a retraumatizácii, ktoré viedli k PEM, sa kontaktu so zdravotným systémom snaží pacientka vyhýbať.

Tieto prípadové vinety zahŕňajú dve pacientky, u ktorých bola stanovená diagnóza dlhý COVID. Každá z nich poskytla (v prípade 17-ročnej študentky aj jej zákonný zástupca) písomný súhlas so zdieľaním svojich osobných klinických skúseností a postrehov s cieľom prispieť k zvýšeniu povedomia o tomto ochorení.

anti-GPCR – autoprotilátky namierené proti receptorom viazaným na G-proteín (*G protein-coupled receptors*); DSQ-PEM – DePaul Symptom Questionnaire – Post-Exertional Malaise; EDS – Ehlersov-Danlosov syndróm; ME/CFS (myalgická encefalomyelitída/chronický únavový syndróm); POTS – syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie

môže zvyšovať mortalitu, morbiditu a invaliditu, a tým znižovať kvalitu života (**obrázok 1**). Dlhý COVID sa spája s viacerými nepriaznivými dôsledkami, pričom medzi najčastejšie novovzniknuté ochorenia patria kardiovaskulárne, trombotické a cerebrovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus (DM), ME/CFS a dysautómia – najmä POTS (16).

Odborníci sa zhodujú, že pacientov je potrebné vypočúť, dôkladne vyšetriť a poskytnúť im primeranú podporu (5). Starostlivosť by mala byť prispôbena individuálnym potrebám každého pacienta, so zreteľom na jeho anamnézu a výsledky fyzikálneho vyšetrenia. Ako efektívny prístup sa ukazuje spolupráca multidisciplinárneho tímu (5). Cieľom tejto práce je šíriť kľúčové informácie o LC, týkajúce sa predovšetkým jeho definície a hlavných patofyziologických mechanizmov.

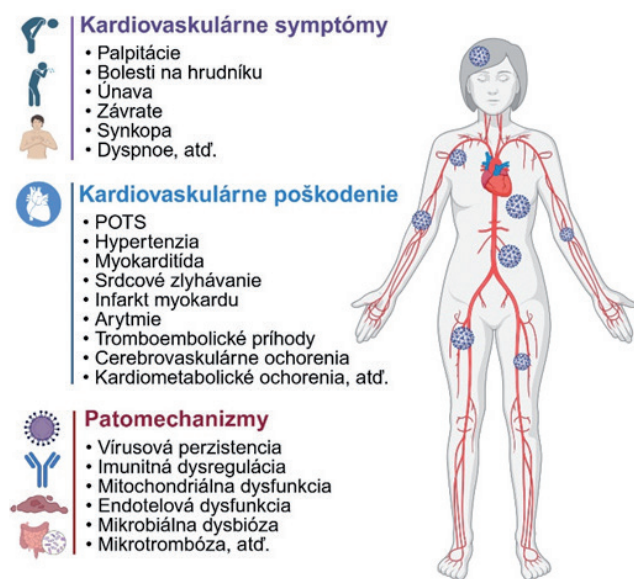
Patofyziologické mechanizmy pri dlhom COVID-e

Mechanizmy, ktoré podmieňujú asociáciu medzi ochorením COVID-19 a rozvojom kardiovaskulárnych ochorení

v postakútnej fáze, doposiaľ nie sú komplexne objasnené. Napriek tomu sa súčasný výskum LC intenzívne sústreďuje na viaceré potenciálne patofyziologické procesy. Na kardiovaskulárnom prejave akútnej infekcie SARS-CoV-2 sa pravdepodobne podieľa viacero patomechanizmov, vrátane imunitne mediováných odpovedí, ischémie, hypoxie vyplývajúcej z nerovnováhy medzi dodávkou a spotrebou kyslíka, ako aj trombotických procesov (17 – 19).

O príčinách LC existuje viacero teórií, pričom jeho etiológia je pravdepodobne multifaktoriálna a jednotlivé patomechanizmy sa môžu navzájom prekrývať. Zahŕňajú pretrvávajúcu vírusovú infekciu (vírusovú perzistenciu), ktorá prispieva k pretrvávajúcemu zápalu a imunitnej odpovedi, dysreguláciu imunitného systému – s reaktiváciou latentných vírusov (napríklad herpesvírusov ako Epstein-Barrovej vírus či ľudský herpesvírus 6), alebo aj bez nej – tvorbu mikrotrombov (mikrozrazenín), endotelovú dysfunkciu, črevnú dysbiózu, systémovú fibrózu, autoimunitnú reakciu a poruchy autonómneho nervového systému (8, 14, 16).

Kardiovaskulárne poškodenie počas akútnej fázy infekcie môže byť spôsobené alebo priamo toxicitou vírusu, alebo dysreguláciou zápalových a imunitných



Obrázok 1 Kardiovaskulárne symptómy, poškodenie a patomechanizmy pri dlhom COVID-e

odpovedí, čo vedie k tzv. cytokínovej búrke (20). Viaceré štúdie preukázali, že SARS-CoV-2 je schopný spôsobiť kardiovaskulárne poškodenie priamym aj nepriamym spôsobom. Dva hlavné patomechanizmy kardiovaskulárneho poškodenia teda môžu byť: priama cytotoxicita sprostredkovaná vírusom a nepriame nadmerné imunitné reakcie organizmu na infekciu.

Ako už bolo uvedené, na patofyziológii LC sa podieľa viacero mechanizmov vrátane imunitnej dysregulácie, mitochondriálnej a endotelovej dysfunkcie. Patofyziologické mechanizmy LC sa však stále objasňujú a je nepravdepodobné, že by jediný mechanizmus dokázal vysvetliť široké a rôznorodé spektrum príznakov a ochorení postihujúcich rôzne orgánové systémy. Dlhý COVID pravdepodobne predstavuje ochorenie s viacerými podtypmi, z ktorých každý môže mať svoje vlastné rizikové faktory, biologické mechanizmy, priebeh ochorenia a rozdielnu odpoveď na liečbu. Je pravdepodobné, že mnohé faktory formujú imunitnú odpoveď hostiteľa počas akútnej fázy infekcie SARS-CoV-2 a môžu spustiť patomechanizmy, ktoré napokon vedú k vzniku rôznych fenotypov LC (2).

Úzky vzťah medzi ochorením COVID-19 a kardiovaskulárnymi komplikáciami vyvoláva významné obavy. Pacienti s už existujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami sú vystavení zvýšenému riziku nepriaznivého priebehu

ochorenia COVID-19. Navyše, samotný vírus sa spája so závažnými kardiovaskulárnymi komplikáciami, ktoré môžu pretrvávajúť aj dlho po uzdravení z akútneho ochorenia (18, 21).

Vírusová perzistencia, autoimunita

Pretrvávajúce riziko kardiovaskulárnych príhod a ochorení sa predpokladá v dôsledku viacerých faktorov vrátane pretrvávania vírusu v organizme, poškodenia myokardu alebo prebiehajúcich imunologických a zápalových procesov (22). Príznaky LC sa spájali s pretrvávajúcou prítomnosťou SARS-CoV-2 a vírusová perzistencia bola detegovaná vo viacerých tkanivových vzorkách (23, 24).

Pretrvávajúce vírusu SARS-CoV-2 môže spustiť dysreguláciu imunitného systému, ktorá vedie k zvýšenému uvoľňovaniu zápalových cytokínov a k poškodeniu endotelu. Tento proces môže napokon vyústiť do rozvoja chronického zápalu, vaskulárneho poškodenia, hyperkoagulability, mikrotrombózy a multiorgánových symptómov (23).

Medzi predpokladané mechanizmy patrí pretrvávajúce poškodenie spôsobené priamym napadnutím kardiomyocytov a endotelových buniek vírusom, ako aj jeho dlhodobé prežívanie v kardiovaskulárnom systéme (14, 25, 26). Prebiehajúci výskum zdôrazňuje kľúčovú úlohu cievneho endotelu v zložitej patofyziológii LC. Porucha kardiovaskulárneho systému zahŕňa endotelovú dysfunkciu a následné nadväzujúce účinky vrátane zvýšeného rizika hlbkej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a hemoragických komplikácií (16).

Viaceré štúdie zistili zvýšené hladiny autoprotilátok pri LC, vrátane autoprotilátok proti angiotenzín-konvertujúcemu enzýmu 2 (ACE2 – receptor pre vstup SARS-CoV-2), β 2-adrenoreceptoru, muskarínovému M2 receptoru, receptoru AT1 pre angiotenzín II (Ang II) a MAS receptoru pre angiotenzín 1-7 (16). U niektorých pacientov s COVID-19 boli identifikované aj autoprotilátky namierené proti proteínom tkanív vrátane proteínov cievneho endotelu, zložiek extracelulárnej matrix, koagulačných faktorov a trombocytov (16).

Výskum LC taktiež preukázal mitochondriálne abnormality (16). Prejavila sa aj smrť kardiomyocytov a iné zmeny ovplyvňujúce integritu myokardu, ako napríklad fibroadipózná prestavba, posun dezmozomálnych prote-

ínov, zmeny v expresii iónových kanálov kardiomyocytov či myokardiálna fibróza (27), čo vedie k arytmiickým následkom v akútnom aj postakútnom štádiu COVID-19 (28).

Úloha renín-angiotenzín-aldosterónového systému

Vírusová infekcia závisí od vstupu vírusu do bunky prostredníctvom už existujúcich mechanizmov hostiteľa. Bolo opísané, že za rozvoj kardiovaskulárnych komplikácií môžu byť zodpovedné určité patomechanizmy spustené enzýmom ACE2, ktorý je kľúčovou súčasťou renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS). RAAS je dôležitým regulátorom kardiovaskulárnej fyziológie. ACE2 katalyzuje premenu angiotenzínu II (Ang II), peptidu s rôznymi účinkami podporujúcimi rozvoj kardiovaskulárnych ochorení, na angiotenzín 1-7 (Ang 1-7), ktorý má opačné bunkové účinky a pôsobí ako antagonistu účinkov Ang II (29). Na jednej strane je Ang II dobre opísaný ako vazokonstriktor, ktorý zvyšuje sympatický tonus a aktivuje prozápalové dráhy, čo vedie k endotelovej dysfunkcii. Na druhej strane má Ang 1-7 prostredníctvom stimulácie receptorov pre angiotenzín typu 2 (AT2R) vazodilatačný účinok, inhibuje zápal a fibrózu a plní kardioprotektívnu úlohu (30). Význam ACE2 v kardiovaskulárnom systéme sa zakladá na negatívnej regulácii RAAS, ktorého aktivácia sa spája s rozvojom kardiovaskulárnych komorbidít, ako je hypertenzia, v dôsledku zvýšenej koncentrácie Ang II, Ang II-indukovanej vazokonstrikcie, retencie sodíka, indukcie oxidačného stresu, zápalu a rozvoja fibrózy (30, 31).

SARS-CoV-2 využíva na vstup do buniek ako hlavný receptor membránovo viazaný ACE2 (18, 29). Ďalším receptorom, ktorý vírus používa na vstup do buniek, je CD209L/L-SIGN. Okrem toho je vstup vírusu uľahčený interakciou medzi receptormi CD209L/L-SIGN a ACE2 (32). CD147 je ďalší potenciálny alternatívny receptor, ktorý SARS-CoV-2 môže využiť na vstup do buniek (33). Pred nadviazaním na ACE2 receptory musia byť vírusové spike proteíny aktivované bunkovými proteázami, konkrétne transmembránovou serínovou proteázou 2 (TMPRSS-2). Koronavírus preto pravdepodobne postihuje bunky, ktoré súčasne exprimujú ACE2 aj TMPRSS-2. Receptor ACE2 aj gén TMPRSS-2 sú exprimované na endotelových bunkách, čo tiež vysvetľuje, prečo infekcia vedie k rozsiahlej endote-

lovej dysfunkcii (34, 35). Receptor ACE2 na povrchu bunky sa po naviazaní na spike proteín SARS-CoV-2 internalizuje, čo vedie k downregulácii ACE2 receptorov (18, 36).

Pri akútnej infekcii SARS-CoV-2 plní ACE2 kľúčovú úlohu pri invázii kardiomyocytov a rozvoji systémového zápalu. Pitva srdca pacientov s COVID-19 preukázala zníženú expresiu ACE2. Bez akejkoľvek kompenzačnej reakcie môže toto zníženie viesť k posunu RAAS smerom k škodlivej osi indukovanej Ang II (37). Interakcia medzi spike proteínom SARS-CoV-2 a receptorom ACE2 teda vedie k downregulácii ACE2, čo má za následok lokálne zvýšenú koncentráciu Ang II a stimuláciu AT1 receptorov (AT1R). Vazokonstričný účinok Ang II je ešte výraznejší, keďže vazodilatačná os RAAS – ACE2/Ang 1-7/AT2R – je oslabená a expresia/aktivácia endotelovej syntázy oxidu dusnatého (eNOS) je znížená v dôsledku oxidačného stresu. Produkcia reaktívnych foriem kyslíka (ROS) je zvýšená v dôsledku poškodenia mitochondrií vyvolaného COVID-19 a aktivácie NADPH oxidázy (38). Súvislosť medzi zápalom a oxidačným stresom sa pritom pozorovala u pacientov s COVID-19. Stimulácia RAAS môže taktiež vyvolať prozápalové a profibrotické reakcie a prispieť ku kardiovaskulárnej remodelácii (39). Predpokladá sa tiež, že nedostatok tetrahydrobiopterínu (BH4) a oxidačný stres môžu byť zapojené u pacientov s LC (40).

ACE2 existuje v dvoch formách: ako transmembránový proteín a ako rozpustná forma (sACE2). Rozpustná forma sACE2 sa v tele nachádza vo veľmi nízkych koncentráciách, avšak tieto hladiny môžu byť zvýšené pri rôznych patologických stavoch, ako je hypertenzia a diabetes mellitus (41). SARS-CoV-2 naruša rovnováhu medzi ACE a ACE2 a aktivuje RAAS, čo vedie k progresii COVID-19 a LC, najmä u pacientov s komorbiditami, ako sú hypertenzia, diabetes mellitus a kardiovaskulárne ochorenia (42).

Vplyv RAAS a oxidačného stresu na symptómy LC a kardiovaskulárne prejavy si však ešte vyžaduje ďalší výskum.

Endotelová dysfunkcia, mikrotrombóza a zápal

Je známe, že rôzne vírusy majú potenciál ovplyvniť funkcie endotelu (43). Zistilo sa, že endotelové bunky sú priamym aj nepriamym preferenčným cieľom vírusu SARS-CoV-2 (25, 42, 44 – 46). Pri fyziologických podmienkach dokážu endotelové bunky reagovať na rôzne

hemodynamické a humorálne podnety produkciou širokého spektra mediátorov, ktoré regulujú vaskulárny tonus, adhérenciu imunitných buniek, zrážanie krvi, proliferáciu hladkých svalových buniek a zápal cievnej steny (44, 46, 47). V pokojovom stave vaskulárny endotel podporuje homeostázu prostredníctvom mechanizmov, ktoré odolávajú zrážaniu krvi, vazokonstrikcii a zápalu.

Komplikácie infekcie SARS-CoV-2 zdôrazňujú kľúčovú úlohu endotelových funkcií pri COVID-19. Predpokladá sa, že endotelová dysfunkcia prispieva k vaskulárnemu zápalu, koagulopatii a pľúcny fibrinóznym mikrotrombom v alveolárnych kapilárach spojeným s COVID-19 (11). Protrombotický stav pozorovaný pri COVID-19 tiež odráža prítomnosť endotelovej dysfunkcie (42). Pretorius et al. v roku 2021 (11) identifikovali amyloidné mikro-zrazeniny v plazme pacientov s LC, ktoré boli rezistentné voči fibrinolýze.

Mnohé štúdie zároveň potvrdili endotelovú dysfunkciu a poruchy koronárneho aj cerebrálneho prietoku krvi (16). Eberhardt et al. (26) 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.

Infekciu SARS-CoV-2 sprevádza uvoľňovanie viacerých prozápalových cytokínov, ako sú tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF-alfa), interleukín 6 (IL-6) a interleukín 1beta (IL-1beta), ktoré sú spojené s endotelovou dysfunkciou a zvýšenou vaskulárnou permeabilitou (48). Aktivácia prozápalových cytokínových dráh počas akútnej infekcie môže pretrvávajúť aj počas rekonvalescencie (48, 49), čo vedie k endotelovej dysfunkcii, smrti endotelových buniek, narušeniu tesných spojov a zvýšenej cievnej priepustnosti (50).

Tieto poznatky naznačujú, že endotelová dysfunkcia zohráva kľúčovú úlohu v patogeneze nielen COVID-19, ale aj dlhého COVID-u. Na objasnenie presných účinkov vírusu SARS-CoV-2 na funkciu endotelu sú však potrebné ďalšie štúdie.

Záver

Dlhodobé následky môžu nastať v dôsledku viacerých akútnych infekčných procesov spôsobených vírusmi alebo

baktériami (2). Dlhý COVID je komplexný a rôznorodý chronický stav, ktorý nemožno považovať za psychosomatické ochorenie. Ide o organický postakútny infekčný syndróm (označovaný aj ako PAIS – post-acute infection syndrome), sprevádzaný preukázateľnými fyziologickými dysfunkciami. Tieto poruchy však často nie sú spoľahlivo zachytiteľné bežnými lekáskymi diagnostickými testami (8).

Klinická manifestácia LC sa vyznačuje časovou variabilitou, heterogenitou prejavov a potenciálne výrazným vplyvom na kvalitu života postihnutých osôb (16). Rôzne prejavy pritom nemusia byť správne rozpoznané ako LC kvôli nedostatočnej informovanosti (5). V súčasnosti neexistuje jednotná a všeobecne prijatá definícia LC, čo negatívne ovplyvňuje výskum, diagnostiku, liečbu a práva pacientov (5).

Odhaduje sa, že od začiatku pandémie žije s LC viac než 400 miliónov ľudí na celom svete, pričom tento počet stále rastie (5). Veľký počet postihnutých jedincov s LC si vyžaduje dlhodobé sledovanie a podporu, ktorú je možné sprostredkovať prostredníctvom Long COVID registra (12), ktorý v súčasnosti na Slovensku chýba. Je tiež zrejmé, že existuje veľká potreba vyvinúť škálu validovaných, klinicky užitočných a ľahko dostupných diagnostických testov pre pacientov s LC (5). Panuje tiež jednotný konsenzus, že dopady infekcie SARS-CoV-2 na deti by mali byť jednou z hlavných priorít výskumu (5).

Rozsiahle postihnutie rôznych orgánových systémov zdôrazňuje kritickú potrebu multidisciplinárneho prístupu vo výskume aj liečbe LC, a poukazuje na schopnosť vírusu spôsobovať systémové poškodenia ďaleko za hranicami dýchacieho systému (5). Definovanie, diagnostikovanie, liečba a dôkladné porozumenie dlhému COVID-u a jeho dopadu na spoločnosť predstavujú jedny z najvýznamnejších vedeckých a medicínskych výziev našej doby.

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).

Autori ďakujú MUDr. Zuzane Bališovej za cenné rady. Obrázok bol vytvorený pomocou BioRender.

Konflikt záujmov

Autori vyhlasujú, že neexistuje konflikt záujmov.

Literatúra

1. Maltezu HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* 2021;9(5):497.
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. 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.
4. Gross RS, Thaweethai T, Kleinman LC, Snowden JN, Rosenzweig EB, Milner JD, et al. Characterizing Long COVID in Children and Adolescents. *JAMA* 2024;332:1174-1188.
5. 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.
6. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemat H, et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iran J Med Sci* 2021;46:428-436.
7. Ganesh R, Munipalli B. Long COVID and hypermobility spectrum disorders have shared pathophysiology. *Front Neurol* 2024;15:1455498.
8. Iwasaki A, Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. *Lancet Infect Dis* 2023;23:393-395.
9. Al-Aly Z, Topol E. Solving the puzzle of Long Covid. *Science* 2024;383(6685):830-832.
10. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med* 2022;28(12):2398-2405.
11. 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.
12. 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.
13. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-605.
14. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Postacute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Sept 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>
15. 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.
16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133-146.
17. Mitrani RD, Dabas N, Alfidhli J, Lowery MH, Best TM, Hare JM, et al. Long-term cardiac surveillance and outcomes of COVID-19 patients. *Trends Cardiovasc Med* 2022;32:465-475.
18. Dúbrava M, Jánošiová J, Koščálová A, Šuba J ml. Gerontokardiológia: COVID-19 / Gerontocardiology: COVID-19. *Cardiology Lett* 2020;29:293-302.
19. Hlivák P. COVID-19 – editoriál prezidenta SKS. *Cardiology Lett* 2020;29:69-72.
20. Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancina G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J Hypertens* 2021;39:1282-1292.
21. 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.
22. 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.
23. Yang C, Zhao H, Espín E, Tebbutt SJ. Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID. *Lancet Respir Med* 2023;11:504-506.
24. Vizslayová D, Sojka M, Dobrodenková S, Szabó S, Bilec O, Turzová M, et al. SARS-CoV-2 RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Long COVID. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8:20499361211048572.
25. Stahl K, Bräsen JH, Hoeper MM, David S. Direct evidence of SARS-CoV-2 in gut endothelium. *Intensive Care Med* 2020;46:2081-2082.
26. 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.
27. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-615.
28. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;17:1463-1471.
29. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318:H1084-1090.
30. Elshafei A, Khidr EG, El-Husseiny AA, Gomaa MH. RAAS, ACE2 and COVID-19; a mechanistic review. *Saudi J Biol Sci* 2021;28:6465-6470.
31. Coto E, Avanzas P, Gómez J. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Coronavirus Disease 2019. *Eur Cardiol* 2021;16:e07.
32. Amraei R, Yin W, Napoleon MA, Suder EL, Berrigan J, Zhao Q, et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN Act as Receptors for SARS-CoV-2. *ACS Cent Sci* 2021;7:1156-1165.

33. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:283.
34. 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.
35. Shao HH, Yin RX. Pathogenic mechanisms of cardiovascular damage in COVID-19. *Mol Med Camb Mass* 2024;30:92.
36. Gagliardi MC, Tieri P, Ortona E, Ruggieri A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. *Cell Death Discov* 2020;6:37.
37. 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.
38. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction: The Potential Role of Chronic Oxidative Stress. *Front Physiol* 2020;11:605908.
39. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:235-250.
40. Villaume WA. Marginal BH4 deficiencies, iNOS, and self-perpetuating oxidative stress in post-acute sequelae of Covid-19. *Med Hypotheses* 2022;163:110842.
41. Ranjbar T, Oza PP, Kashfi K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Nitric Oxide, and Hydrogen Sulfide at the Crossroads of Hypertension and COVID-19: Racial Disparities and Outcomes. *Int J Mol Sci* 2022;23:13895.
42. 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.
43. Mezoh G, Crowther NJ. Endothelial Dysfunction as a Primary Consequence of SARS-CoV-2 Infection. *Adv Exp Med Biol* 2021;1321:33-43.
44. Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, Formisano R, D'Anna SE, Bachetti T, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines* 2022;10:812.
45. Kondo Y, Larabee JL, Gao L, Shi H, Shao B, Hoover CM, et al. L-SIGN is a receptor on liver sinusoidal endothelial cells for SARS-CoV-2 virus. *JCI Insight* 2021;6:e148999.
46. 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.
47. Ambrosino P, D'Anna SE, Grassi G, Maniscalco M. Is It All about Endothelial Dysfunction? Focusing on the Alteration in Endothelial Integrity as a Key Determinant of Different Pathological Mechanisms. *Biomedicines* 2022;10:2757.
48. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, et al. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? *Nutrients* 2022;14:1625.
49. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, Borges NH, Godoy TM, Miggiolaro AFRDS, et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:2404-2407.
50. 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.