

Kúpeľná rehabilitácia a cielená energetická, antioxidačná terapia pacientov s post-COVID-19 syndrómom

Prof. RNDr. Anna Gvozdjaková, DrSc.¹, Mgr. Marián Jendrichovský, PhD.², MUDr. Eleonóra Kovalčíková, MPH²

¹Komenského Univerzita v Bratislave, Lekárska fakulta, Farmakobiochemické laboratórium III. Internej kliniky, Bratislava

²Sanatórium Dr. Guhra, n.o., Tatranská Polianka, Vysoké Tatry

Európska asociácia kúpeľov (ESPA) pripravila virtuálny seminár, zameraný na kúpeľnú rehabilitáciu pacientov s post-COVID-19 syndrómom. Slovensko reprezentovala MUDr. Janka Zálešáková, predsedníčka Asociácie slovenských kúpeľov. V súčasnom období sa zameriava na post-COVID-19 liečebný rehabilitačný pobyt viacerých kúpeľných zariadení na Slovensku, ku ktorým patria Sanatórium Dr. Guhra, n.o., Tatranská Polianka, Kúpele Nový Smokovec – Hotel Palace, Slovenské kúpele Piešťany, Bardejovské kúpele, Turčianske Teplice - Liečebný dom AQUA, Kúpele Číž, Kúpele Brusno, Červený kláštor – Smerdžonka.

Prakt. lekár., 2021;11(2):96-98

Z histórie koronavírusov

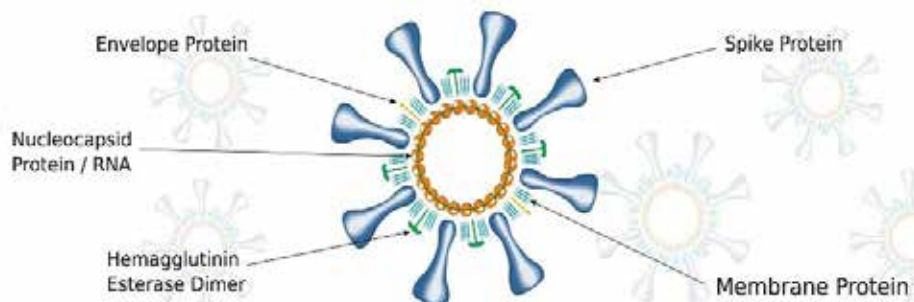
Dňa 17. novembra 2019, *South China Morning Post* oznámila, že prvý prípad ochorenia novým koronavírusom mohol byť u 55-ročnej osoby, ktorú nazvali „patient zero“ z Wuhan, provincie Hubei v Číne. Od oznámenia prvého prípadu ochorenia do 15. decembra 2019 bolo evidovaných 27 prípadov nového koronavírusu, 20. decembra 2019 ich počet vzrástol na 60 prípadov a 13. marca 2020 bolo zaznamenaných približne 180 000 prípadov ochorenia. Jedenásteho marca 2020 WHO vyhlásila stav pandémie. COVID-19 je tretia svetová infekcia novým koronavírusom.

V roku 2003 bol nový koronavírus, ktorý pochádzal z juhovýchodnej Číny, nazvaný SARS koronavírus, ktorého prejavom bol závažný akútny respiračný syndróm (SARS). V roku 2012 ďalší vírus pochádzal zo Stredného východu, ktorý bol nazvaný MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Koncom roka 2019 nový vírus SARS-CoV-2 (závažný akútny respiračný syndróm koronavírus 2) spôsobil sériu pneumónií vo Wuhan (Hubei, Čína). Ochorenie spôsobené vírusom SARS-CoV-2, WHO nazvala „COVID-19“ (**CO**rona **VI**rus **D**isease **2019**).

Charakteristika SARS-CoV-2

Vírus SARS-CoV-2 je známy ako najväčší RNA vírus s pozitívnym vláknom a veľkosťou genómu 30 – 32 kb, jeho mutácia prebieha veľkou rýchlosťou. Ochorenie COVID-19, spôsobené SARS-

Obrázok 1. Štruktúra vírusu SARS-CoV-2 (zdroj internet)



CoV-2 vírusom, postihuje nielen seniorov s komorbiditou, ale v poslednom období aj mladšie vekové skupiny. Štruktúra vírusu SARS-CoV-2 je na obrázku 1.

Vírus SARS-CoV-2 obsahuje povrchové proteíny a väzbu vírusu „spike protein“ na ACE2 (enzým 2 konvertujúci angiotenzín), infikuje hostiteľa. SARS-CoV-2 v hostiteľovi spôsobuje akútny zápalový proces, indukciu nadmernej tvorby prozápalových cytokínov, tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) a interleukínov (IL-6 a IL-1β). Tento stav sa nazýva „cytokínová búrka“, ktorá vedie k zlyhaniu viacerých orgánov, ako sú pľúca, srdce, obličky a gastrointestinálny trakt. Niektorí pacienti s ochorením COVID-19 môžu byť bez príznakov, prípadne sa u nich vyskytujú ľahké príznaky, alebo je ochorenie sprevádzané vážnymi príznakmi, ako je horúčka, kašeľ, dýchavica, zimnica, triaška, celková únava, bolesť hlavy a svalov, strata chuti a čuchu, prípadne vracanie. Ťažký priebeh COVID-19 zahŕňa poškodenie pľúc, ktoré môže viesť k zlyhaniu respirač-

ho systému a k smrti pacienta. K častým komplikáciám ochorenia COVID-19 patrí kardiomyopatia, arytmie, trombóza, pľúcna embólia, šok a multiorgánové zlyhanie. Pacienti s ťažkými príznakmi ochorenia COVID-19 sú liečení v nemocničných zariadeniach.

Post-COVID-19 syndróm

Po ukončení akútnej liečby ochorenia COVID-19 pacienti už nie sú infekční, avšak mnohé z príznakov ochorenia pretrvávajú aj niekoľko týždňov. K hlavným príznakom patrí celková únava, slabosť, vyčerpanosť, bolesti hlavy, svalov, kĺbov, dusivý kašeľ, strata chuti a čuchu, prípadne redukcia hmotnosti, poruchy spánku, pamäte, depresie, citlivosť na zvuk a svetlo. Tieto príznaky ochorenia sa nazývajú **post-COVID-19 syndróm**. Častejší výskyt dlhodobého pretrvávajúceho príznakov po SARS-CoV-2 vírusovej infekcie sa vyskytuje u starších pacientov s diabetes mellitus, obezitou, kardiovaskulárnymi chorobami, chronickou chorobou pľúc a rakovinou.

Mechanizmy účinku koronavírusov na subcelulárnej úrovni

V súčasnom období je dôležité získať hlbšie poznatky o mechanizmoch účinku koronavírusu na subcelulárnej úrovni, cielej terapii a vlastnostiach aktívnych látok, ktoré by mohli preventívne pomôcť, alebo zmierniť príznaky patológie ochorenia COVID-19.

Cieľom vírusových proteínov môže byť mitochondrie, ktoré sú hlavným zdrojom tvorby energie pre organizmus, nachádzajú sa takmer vo všetkých eukaryotických bunkách. Sú dôležité z hľadiska regulácie metabolizmu cukrov, aminokyselín a mastných kyselín. Mitochondrie sú dynamické štruktúry. Dynamika mitochondrií je riadená procesmi, ktoré regulujú morfológiu mitochondrií. Patrí sem štiepenie mitochondrií (*fision*), proces, ktorý je dôležitý pre odstránenie starých alebo poškodených mitochondrií. Poškodené mitochondrie sa odstraňujú procesom, ktorý sa nazýva *mitofágia*. Pôsobením fúzneho proteínu (*fussion*) sa tvorí malý počet veľkých a predĺžených mitochondrií. Stratou mitochondriálneho fúzneho proteínu dochádza k fragmentácii mitochondrií, pri ktorej sa transportuje DRP-1 proteín z cytozolu na vonkajšiu membránu mitochondrií a uvoľnený cytochróm c z mitochondrií do cytoplazmy vedie k apoptóze. Proteíny vírusu potrebujú mitochondrie pre svoje vlastné prežitie a replikáciu. Mitochondrie reagujú na vírusovú infekciu pôsobením mitochondriálneho antivírusového signálneho proteínu (MAVS). Tento proteín je spojený s vonkajšou membránou mitochondrií, sprostredkuje aktiváciu proteínu NF- κ B (nuclear factor kappa B) a indukciu interferónov v reakcii na vírusovú infekciu.

Vplyv vírusov na metabolizmus mitochondrií

Mnoho vírusov ovplyvňuje dynamiku a metabolizmus mitochondrií, moduluje bioenergetiku mitochondrií, mitochondriálny membránový potenciál, permeabilitu mitochondriálnych iónov, indukuje tvorbu reaktívneho kyslíka, mení regulačnú aktivitu Ca²⁺ a spôsobuje oxidačný stres v hostiteľských bunkách.

Vírusy môžu modulovať apoptózu a mitochondriálnu antivírusovú imunitu, môžu meniť intracelulárnu distribúciu mitochondrií, môžu spôsobiť prežitie mitochondriálnej DNA hostiteľa pre ich prežitie v bunke.

Vírusová infekcia aktivuje imunitné bunky na tvorbu energie prevažne glykolýzou. Na začiatku vírusových infekcií sa zlepšuje funkcia elektrón transportného respiračného reťazca mitochondrií na úrovni komplexu I, avšak s pokračujúcim vplyvom infekcie dochádza k redukcii funkcií komplexu I a II, čo má za následok deficit tvorby ATP (adenozín trifosfát) cestou oxidačnej fosforylácie.

Vírusy môžu modulovať metabolizmus mitochondrií hostiteľa rôznymi spôsobmi. Ľudský cytomegalovírus herpes vírus (HCMV) urýchľuje glykolýzu, priamo zvyšuje biogénu mitochondrií a spotrebu kyslíka mitochondriami. Vírus herpes simplex typu 1 (HSV-1) indukuje Krebsov cyklus. Infekcia vírusom hepatitídy C (HCV) zvyšuje oxidáciu mastných kyselín v mitochondriách. Infekcia vírusom Sindbis spôsobuje zmeny bioenergetiky mitochondrií, ktoré sa podieľajú na molekulárnom mechanizme encefalitídy. Vírusový proteín chrípky A sa zameriava na mitochondrie, vedie k mitochondriálnej fragmentácii a strate mitochondriálneho membránového potenciálu. Vírus dengue inhibuje proteín DRP 1 a indukuje zníženú tvorbu veľkých a predĺžených mitochondrií. Mitochondrie majú ústrednú úlohu v primárnych obranných mechanizmoch hostiteľa proti vírusovým infekciám.

SARS-CoV vírus je veľký jednovláknový RNA vírus. Vírusový genóm kóduje osem ORF proteínov. ORF-3a a ORF-8a spúšťajú bunkovú apoptózu; ORF-7a aktivuje NF- κ B; ORF-3b reguluje expresiu niekoľkých cytokínov a chemokínov; ORF-6 znižuje tvorbu IFN; ORF-8b indukuje syntézu bunkovej DNA. Proteín ORF-9b sa zabuduje do vonkajšej membrány mitochondrie, mení morfológiu mitochondrií hostiteľských buniek, predlžuje mitochondrie a narušuje antivírusovú signalizáciu mitochondrií. SARS-CoV ORF-9b manipuluje funkcie mitochondrií hostiteľskej bunky.

Vírusové infekcie indukujú tvorbu reaktívnych druhov kyslíka (ROS), ktoré

kontrolujú replikáciu, pretože rôzne vírusy sú schopné modulovať antioxidačné enzýmy. Zvýšená tvorba ROS môže prispieť k zmenám bioenergetiky mitochondrií. Presný patobiochemický mechanizmus účinku vírusu SARS-CoV-2 na bioenergetiku mitochondrií nie je známy. Predpokladáme, že vírus SARS-CoV-2 by mohol ovplyvňovať dynamiku a metabolizmus mitochondrií, podobne ako SARS-CoV.

Cieľom vírusu SARS-CoV-2 môže byť koenzým Q₁₀

Koenzým Q₁₀ (CoQ₁₀), kľúčová zložka respiračného reťazca mitochondrií, ktorý je lokalizovaný vo vnútornej membráne mitochondrií, prenáša elektróny z komplexu I a II na komplex III. CoQ₁₀ má kľúčový význam v tvorbe ATP cestou oxidačnej fosforylácie mitochondrií. Primárny zdroj CoQ₁₀ je endogénna biosyntéza v endoplazmatickom retikule z tyrozínu, fenylalanínu a vitamínov C, B2, B6 B9, B12 a v plazme sa transportuje pomocou lipoproteínov s nízkou hustotou. V súčasnosti je známych deväť génov, ktoré sú potrebné na endogénu biosyntézu CoQ₁₀, ktoré sa nazývajú „gény COQ“: COQ2 (koenzým Q2 – polyprenyl-transferáza); COQ4 (koenzým Q4); COQ6 (koenzým Q6 – monooxygenáza); COQ7 (koenzým Q7 – hydroxyláza); COQ8A (koenzým Q8A); COQ8B (koenzým Q8B); COQ9 (koenzým Q9); PDSS1 (prenyl difosfát syntáza, podjednotka 1); PDSS2 (prenyl difosfát syntáza, podjednotka 2).

Biosyntéza CoQ₁₀ zahŕňa rad metabolických reakcií, ako je metylácia, dekarboxylácia a hydroxylácia. Nízke hladiny CoQ₁₀ môžu byť spôsobené poškodením endogénnej syntézy CoQ₁₀ alebo mutáciou jedného alebo viacerých génov COQ alebo zvýšenými požiadavkami organizmu.

Redukcia hladín CoQ₁₀ v sére pacientov bola zistená pri viacerých chorobách, ako je akútna chrípka, u pacientov so septickým šokom. U pacientov, ktorí sú na terapii statínmi, nedostatok CoQ₁₀ môže indukovať dysfunkciu mitochondrií, únavu, myopatiu a myalgii. Priaznivý účinok CoQ₁₀ bol zistený u pacientov s fibromyaliou, ktorý sa prejavil znížením bolesti a únavy. Priaznivý

účinok CoQ₁₀ súvisí s jeho antioxidantnou aktivitou a moduláciou imunity u ľudí z hľadiska tvorby cytokínov mononukleárnymi bunkami periférnej krvi. Pôsobením CoQ₁₀ bola zistená znížená tvorba zápalových biomarkerov a cytokínov. CoQ₁₀ má anti-apoptický účinok, imunomodulačný, protizápalový efekt (redukuje TNF-alpha, IL-6 a CRP), má kardiovaskulárny účinok (zlepšuje vírusovú myokarditídu), má protektívny účinok na CNS, prechádza mozgovou-BBB bariérou, redukuje oxidačný stres.

Kúpeľná rehabilitácia a cieľná podporná terapia pacientov s post-COVID-19 syndrómom

Vzhľadom na pretrvávajúce zdravotné problémy pacientov s post-COVID-19 syndrómom, k podpornej cieľnej terapii pacientov patrí kúpeľná rehabilitácia ako aj cieľná podporná antioxidantná a bioenergetická terapia.

Kúpeľná rehabilitácia je predmetom záujmu Európskej Asociácie Kúpeľov, kúpeľných zariadení, vrátane Slovenska, so zameraním na špeciálnu rehabilitáciu pacientov s post-COVID-19 syndrómom. V Piešťanských kúpeľoch je vytvorené centrum hyperbarickej terapie OXYMED, v ktorom je pripravený špeciálny rehabilitačný program pre pacientov s post-COVID-19 syndrómom. Cieľom kúpeľnej rehabilitácie je redukovať príznaky

ochorenia. Účinkom hyperbarickej terapie silnejším tlakom kyslíka sa okysličujú bunky, regenerujú orgány, zvyšuje sa fyzická výkonnosť, pacienti sa skôr vrátia do bežného života.

Sanatórium Dr. Guhra, n.o. v Tatranskej Polianke je špecializované zariadenie pre respiračnú fyzioterapiu. V spolupráci s Mgr. Marianom Jendrichovským, PhD., špecialistom v oblasti respiračnej fyzioterapie na Slovensku a v Čechách, vytvorili individuálny liečebný post-covidový program, ktorý zahŕňa postupy novej respiračnej fyzioterapie, starostlivosť o psychickú pohodu, poradenstvo v oblasti výživy a vhodnej pohybovej liečby. Sanatórium Dr. Guhra, n.o. sa zameriava na rehabilitáciu pacientov s post-COVID-19 syndrómom, u ktorých pretrvávajú únava, dýchavičnosť, kašeľ a bolesť aspoň 6 týždňov po prekonaní SARS-CoV-2 infekcie. Sanatórium sa nachádza v nadmorskej výške 1005 m nad morom, v pásme lesa so suchým vzduchom, priaznivým slnečným žiarením, zníženým parciálnym tlakom kyslíka a tlakom vzduchu a s miernou, relatívne stabilnou dennou teplotou. K úspešnej rehabilitácii prispievajú aj uvedené klimatické podmienky Vysokých Tatier.

Predpokladáme, že kúpeľná rehabilitácia vo Vysokých Tatrách ako aj kombinácia kúpeľnej rehabilitácie s cieľnou bioenergetickou a antioxidantnou pod-

pornou terapiou ubichinolom (redukovaný koenzým Q₁₀), urýchli regeneráciu pacientov s post-COVID-19 syndrómom. Cieľná terapia zvýši tvorbu energie v organizme, fyzickú a psychickú aktivitu, imunitu, zníži oxidačný stres a prispeje k skoršiemu návratu pacientov do pracovného i súkromného života.

Literatúra

1. Gvozdjaková A, Klaučo F, Kucharská J, Sumbalová Z: Is mitochondrial bioenergetics and coenzyme Q10 the target of a virus COVID-19? *Brat Med J.* 2020; 121(11): 775-778.
2. Gvozdjaková A, Kucharská J, Sumbalová Z: Koenzým Q10 v zdraví a v chorobách. *HERBA, Bratislava, 2020, p.157.*
3. Moreno-Perez O, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
4. COVID-19 syndrom? *ERJ Open Res.* 2020; 6:00542-2020
5. Wu YC, Chen CS, Chan YJ: The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83:217-220.
6. Gvozdjaková A: *Mitochondrial Medicine.* Ed. A. Gvozdjaková, Springer, Netherlands. 2008, p. 408.
7. Gvozdjaková A. a kolektív: Mitochondriálna medicína a koenzým Q10. *HERBA, Bratislava, 2017; 228.*
8. Gvozdjaková A, Cornélissen G, Singh RB (eds): *Recent Advances in Mitochondrial Medicine and Coenzyme Q10.* NOVA, New York, USA, 2018, p. 418.
9. Venkatesan P: NICE guideline on long COVID. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00000-0)

Prof. RNDr. Anna Gvozdjaková, DrSc.

Komenského Univerzita v Bratislave
Lekárska fakulta, Farmakobiochemické
laboratórium III. Internej kliniky
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
anna.gvozdjakova@fmed.uniba.sk