



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υβριδικός τρόπος άσκησης έναντι μεθόδου Τηλε-άσκησης σε ασθενείς με long-post-COVID-19 συμπτώματα

Καλογιάννης-Κατσιούλης Περικλής
Πτυχιούχος Φυσικής Αγωγής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων

Σταύρου Θ. Βασίλειος, Κλινικός Εργοφυσιολόγος, Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας και Πνευμονικής Αποκατάστασης, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,

Μέλη Τριμελούς Επιτροπής

Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,

Δανιήλ Ζωή , Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,

Larissa 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



Hybrid mode of exercise versus tele-exercise in long- post - COVID-19 patients

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων	4
Κατάλογος Πινάκων	4
Κατάλογος Σχημάτων / διαγραμμάτων.....	4
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	5
Περίληψη.....	8
ABSTRACT	10
Εισαγωγή	11
Σκοπός	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
Κεφάλαιο 1. COVID-19	13
1.1 Εννοιολογικός ορισμός – Μηχανισμοί δράσης.....	13
1.2 Γενική συμπτωματολογία της νόσου COVID-19.....	16
1.3 Covid-19 και αναπνευστικό σύστημα	19
1.4 COVID-19 και καρδιαγγειακό σύστημα.....	22
1.5 COVID-19 και νευρικό σύστημα.	24
1.6 COVID-19 και μυϊκό σύστημα	26
1.7 COVID-19 και ποιότητα ζωής	28
1.8 Long COVID-19 και Post COVID-19 σύνδρομο	28
2. Αποκατάσταση σε Long Post COVID -19 ασθενείς.....	31
2.1 Άσκηση και ανοσοποιητικό σύστημα	32
2.2 Άσκηση και αντιμετώπιση των πνευμονολογικών επιπλοκών και μυοσκελετικών επιπτώσεων.....	33
2.3 Άσκηση και καρδιαγγειακή υγεία	33
2.4 Άσκηση και νευροψυχολογία.....	33
2. 5 Προγράμματα αποκατάστασης.....	34
2.5.1 Προγράμματα αποκατάστασης πριν την πανδημία COVID-19.....	34
2.5.2 Προγράμματα αποκατάστασης στην COVID -19 και μετά COVID-19 εποχή	36
2.5.3 Προγράμματα αποκατάστασης σε ασθενείς Long COVID -19 ή με σύνδρομο Post COVID -19	38
Κεφάλαιο 3.	40
Μεθοδολογία	40
3.1.Συμμετέχοντες.....	40

3.2 Κριτήρια αποκλεισμού	41
3.3 Σχεδιασμός μελέτης	42
3.4 Συλλογή δεδομένων	42
3.4.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά.	42
3.4.2 Σύσταση σώματος.	43
3.4.3 Οξειδωτικό στρες - αντιοξειδωτική ικανότητα.	43
3.4.4 Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού.	44
3.4.5 Ερωτηματολόγια	44
3.4.5.1 Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ύπνου (Pittsburg).....	44
3.4.5.2 Ερωτηματολόγιο Γνωστικής Λειτουργίας (MoCA)	45
3.4.6 Ικανότητα για άσκηση	46
3.4.6.1 6 λεπτή δοκιμασία βάδισης.	46
3.4.6.2 30s Sit-to-Stand	46
3.4.6.3 Χειροδυναμομέτρηση	47
3.5 Προγράμματα άσκησης.....	47
3.6 Στατιστική ανάλυση.....	48
Κεφάλαιο 4	50
Αποτελέσματα	50
4.1 Δοκιμασίες φυσικής κατάστασης.....	51
4.1.1. Δοκιμασία δύναμης χειρολαβής	51
4.1.2. Δοκιμασία 30s Sit-to-stand	51
4.1.3. Δοκιμασία 6MWD	52
4.1.4 Κόπωση στα κάτω άκρα και δύσπνοια	53
4.2 Αιμοδυναμικοί παράμετροι	54
Κεφάλαιο 5	56
Συζήτηση	56
Συμπεράσματα	59
Βιβλιογραφία	60

Κατάλογος Εικόνων

- Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του ιού SARS-CoV-2
- Εικόνα 2. Ο κύκλος ζωής του ιού SARS-CoV-2
- Εικόνα 3. Κλινικά συμπτώματα της νόσου COVID-19
- Εικόνα 4. Βλάβες του αναπνευστικού συστήματος από τον ιό SARS-CoV-2
- Εικόνα 5. Γραφική απεικόνιση παραγόντων που επηρεάζουν το μυϊκό σύστημα σε ασθενείς COVID-19
- Εικόνα 6. Πιθανά οφέλη της σωματικής άσκησης στην αντιμετώπιση των πιο συχνών συμπτωμάτων του συνδρόμου post COVID-19
- Εικόνα 7. Οι διάφοροι παράγοντες που εμπλέκονται στην τηλε-αποκατάσταση

Κατάλογος Πινάκων

- Πίνακας 1. Κλινικό εύρος ασθενών COVID-19
- Πίνακας 2. . Επιπλοκές σε ασθενείς COVID-19
- Πίνακας 3. Προγράμματα άσκησης ασθενών COVID-19
- Πίνακας 4. Δομή εξατομικευμένων προπονητικών συνεδριών
- Πίνακας 5. Σύσταση σώματος, οξειδωτικό στρες, ποιότητα ύπνου, γνωστικές και αναπνευστικές επιδόσεις, αποτελέσματα υβριδικού τρόπου άσκησης και ομάδας τηλε-άσκησης.
- Πίνακας 6. Αιμοδυναμικές παράμετροι μεταξύ των ομάδων πριν και στο τέλος της δοκιμασίας βάδισης 6 λεπτών (6MWT) κατά την έναρξη και μετά την περίοδο παρέμβασης 12 εβδομάδων σε ασθενείς μετά τον COVID-19

Κατάλογος Σχημάτων / διαγραμμάτων

- Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής
- Σχήμα 2. Μεταβολές στη δοκιμασία δύναμης χειρολαβής κατά την έναρξη και μετά την περίοδο άσκησης 12 εβδομάδων (μετά από 12 εβδομάδες) στις ομάδες υβριδικού τρόπου άσκησης και τηλε-άσκησης
- Σχήμα 3. Μεταβολές στη δοκιμασία 30s Sit-to-stand κατά την έναρξη και μετά την περίοδο άσκησης των 12 εβδομάδων (μετά από 12 εβδομάδες) στις ομάδες υβριδικού τρόπου άσκησης και τηλε-άσκησης.
- Σχήμα 4. Μεταβολές στην απόδοση της 6λεπτης απόστασης βάδισης (6MWD) κατά την έναρξη και μετά την περίοδο άσκησης παρέμβασης 12 εβδομάδων (μετά από 12 εβδομάδες) στις ομάδες υβριδικού τρόπου άσκησης και τηλε-άσκησης.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφία	Ελληνικός Όρος	Αγγλικός Όρος
Δchest	Διαφορά περιφέρειας θώρακα μεταξύ μέγιστης εισπνοής και εκπνοής.	Chest circumference difference between maximal inhalation and exhalation
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	Intensive Care Unit
ΤΑ	Τηλε - Άσκηση	Tele-Exercise
ΥΑ	Υβριδική Άσκηση	Hybrid Exercise
ΧΑΠ	Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
ACE2	ενζυμικό μετατροπέα της αγγειοτενσίνης 2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
ATS	Αμερικάνικη Εταιρεία Τραύματος	American Trauma Society
ARDS	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI	Δείκτης Μάζας Σώματος	Body Mass Index
BP	Πίεση αίματος	Blood Pressure
COVID-19	Νόσος κορονοϊού 2019	Coronavirus Disease 2019
DAD	Διάχυτη κυψελιδική βλάβη	Diffuse Arveolar Damage
d-ROMs	Επίπεδα δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου	Determination of reactive oxygen metabolites levels
ERS	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Τραύματος	European trauma Society
FEV1	Ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο	Forced Expiratory Volume in 1 st sec
FVC	Ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα	Forced Vital Capacity
HR	Καρδιακή συχνότητα	Heart Rate
IL	Ιντερλευκίνη	Interleukin
MERS	Αναπνευστικό σύνδρομο Μέσης Ανατολής	Middle Eastern Respiratory Syndrome
MERS-Cov-2	Κορωνοϊός αναπνευστικού συνδρόμου Μέσης Ανατολής	Middle Eastern Respiratory Syndrome- Coronavirus -2
METs	Μεταβολικά ισοδύναμα	Metabolic Equivalents
MoCA	Ερωτηματολόγιο γνωστικής αξιολόγησης του Μόντρεαλ	Montreal Cognitive Assessment
NT-proBNP	Νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
PAT	Αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος	Plasma Antioxidant Capacity
PEF	Μέγιστη εκπνευστική ροή	Peak Expiratory Flow
PSQI	Ερωτηματολόγιο ποιότητας	Pittsburgh Sleep Quality Index

	ύπνου του Πίτσμπουργκ	
RM	Το μέγιστο βάρος που ένας ενήλικας μπορεί να σηκώσει σε μια προσπάθεια με τη χρήση σωστής τεχνικής και που αποτελεί την ιδανική σταθερά αξιολόγησης της δύναμης	One Repetition Maximum
SARS	Σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-Cov-2	Κορωνοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου	Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus-2
6MWT	-λεπτή Δοκιμασία Βάδισης	6 Minutes Walking Test ⁶
SpO ₂	Κορεσμός Οξυγόνου	Oxygen Saturation
TE	Τηλε-άσκηση	Tele-Exercise
TMPRSS2	2 Διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2	Transmembrane Protease Serine

Ευχαριστίες

Περίληψη

Σκοπός: Να συλλέξουμε στοιχεία για το κατά πόσο ένα πρόγραμμα τηλε-άσκησης χωρίς επίβλεψη μέσω μιας διαδικτυακής πλατφόρμας είναι μια εφικτή εναλλακτική λύση έναντι μιας υβριδικής μεθόδου ,που συνδυάζει συνεδρίες άσκησης με ή/και χωρίς επίβλεψη, για τη βελτίωση διαφόρων κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με long-post-COVID-19 συμπτώματα.

Μεθοδολογία: 48 ασθενείς με ιστορικό post-COVID-19 χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: ομάδα υβριδικού τρόπου άσκησης (HEgroup: n=24, άνδρες: 75%, ηλικία: 60,0±10 έτη, ΔΜΣ: 30,5±4,0 kg/m²) και ομάδα τηλε-άσκησης (TEgroup: n=24, άνδρες: 70,85%, ηλικία: 58,7±9,5 έτη, ΔΜΣ: 27,9±4,9 kg/m²). Οι ασθενείς έλαβαν συνεδρίες άσκησης υπό επίβλεψη σε τοπικό κέντρο αποκατάστασης ή/και συνεδρίες άσκησης χωρίς επίβλεψη στο σπίτι τους. Και οι δύο ομάδες ασκήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες που παρέχονται στην πλατφόρμα του Unique Safe Tele-Exercise Project. Όλοι οι ασθενείς πραγματοποίησαν 3 προπονητικές συνεδρίες την εβδομάδα για τρεις μήνες. Οι δοκιμασίες φυσικής κατάστασης, η σύνθεση του σώματος, το οξειδωτικό στρες, η ποιότητα του ύπνου και η γνωστική κατάσταση καταγράφηκαν κατά την έναρξη και μετά από 12 εβδομάδες παρεμβάσεων. Μετρήθηκαν επίσης η κόπωση και η δύσπνοια των ποδιών και οι αιμοδυναμικές παράμετροι πριν και μετά το 6MWT.

Αποτελέσματα: Μετά από 12 εβδομάδες, και οι δύο ομάδες παρουσίασαν βελτιώσεις στη δύναμη χειρολαβής ,30s sit-to-stand, 6MWD και την αυτοαναφερόμενη δύσπνοια (μετά το 6MWT). Η ανάλυση έδειξε διαφορές μεταξύ των ομάδων μόνο για μία από αυτές τις παραμέτρους: η 6MWD για την ομάδα HE ήταν μεγαλύτερη από την ομάδα TE (80,9±7,3 m έναντι 54,8±7,1 m). Επιπλέον, στην αρχική μέτρηση και μετά από 12 εβδομάδες, η συστολική αρτηριακή πίεση που καταγράφηκε στο τέλος της 6MWT ήταν σημαντικά υψηλότερη για την ομάδα HE. Τέλος, μετά την περίοδο παρέμβασης υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη σύσταση σώματος (σωματικό λίπος, μυϊκή μάζα, σπλαχνικό λίπος, περιφέρεια λαιμού και θώρακα) και τους δείκτες πνευμονικής λειτουργίας (FVC και FEV1).

Συμπεράσματα: Η τηλε-άσκηση μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική επιλογή για τους ασθενείς μετά την κοίμηση 19 που δεν μπορούν να παρακολουθήσουν τις συνεδρίες αποκατάστασης πρόσωπο με πρόσωπο.

Λέξεις κλειδιά: COVID-19, post-COVID-19 σύνδρομο, long post-COVID-19 σύνδρομο, αποκατάσταση, υβριδικός τρόπος άσκησης , τηλε-άσκηση

ABSTRACT

Aim: To obtain evidence whether an unsupervised tele-exercise program via an online platform is a feasible alternative to a Hybrid mode of supervised and unsupervised exercise sessions in improving different clinical outcomes in patients recovering from COVID-19.

Material and Methods: 48 patients with a history of post-COVID-19 were randomly divided into two groups: Hybrid Mode of Exercise group (HE_{group}: n=24, Male: 75%, Age: 60.0±10 yrs, BMI: 30.5±4.0 kg/m²) and Tele-Exercise group (TE_{group}: n=24, Male: 70.85%, Age: 58.7±9.5 yrs, BMI: 27.9±4.9 kg/m²). Patients received supervised exercise sessions in a local rehabilitation facility and/or unsupervised exercise sessions in their home. Both groups exercised following the information provided on the Unique Safe Tele-Exercise Project platform. All patients performed 3 training sessions per week for three months. Physical fitness tests, body composition, oxidative stress, sleep quality and cognitive status were recorded in baseline and after 12 weeks of interventions. Leg fatigue and dyspnea and hemodynamic parameters before and after the 6MWT were also measured.

Results: After 12 weeks, both groups showed improvements in handgrip strength, 30s sit-to-stand, 6MWD and self-reported dyspnea (after the 6MWT). The analysis showed between-group differences for only one of these parameters: the 6MWD for the HE_{group} was greater than the TE_{group} (80.9±7.3 m vs 54.8±7.1 m). Moreover, in the baseline measurement and after 12-weeks, systolic blood pressure recorded at the end of the 6MWT was significantly higher for the HE_{group}. Finally, after the intervention period there were differences between the groups in terms of body composition (body fat, muscle mass, visceral fat, neck and chest circumference) and lung function indices (FVC and FEV₁).

Conclusions: Tele-exercise can be an alternative option for post-COVID 19 patients who cannot attend in face-to-face rehabilitation sessions.

Key words: COVID-19, post-COVID-19 syndrome, long post-COVID-19 syndrome, rehabilitation, hybrid mode of exercise, tele-exercise.

Εισαγωγή

Στις 31 Δεκεμβρίου 2019 περιγράφηκε για πρώτη φορά στην περιοχή της Γιουχάν της Κίνας, μια νέα οξεία αναπνευστική λοίμωξη και άτυπη πνευμονία που δύναται να εξελιχθεί σε σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome) και η οποία προκαλείται από έναν κορωνοϊό τύπου β (SARS-CoV-2). Τον Μάρτιο του 2020 ο παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε την έναρξη της πανδημίας η οποία επίσημα έληξε στις 5 Μαΐου 2023 κατατάσσοντας την νόσο COVID-19 πλέον, σε ενδημική που δεν παρουσιάζει στοιχεία ανησυχίας για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο . Κατά τη διάρκεια αυτών των τριών ετών εκατομμύρια ανθρώπων νόσησαν και δυστυχώς εκατομμύρια χάσανε τη ζωή τους . Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού υγείας στις 31.05.2023 οι επιβεβαιωμένες μολύνσεις παγκοσμίως από τον ιό SARS-CoV-2 ήταν 768.364.883 και οι θάνατοι από τον ίδιο ιό 6.938.353. Στη χώρα μας τα αντίστοιχα νούμερα είναι 6.067.218 επιβεβαιωμένες μολύνσεις και 36.969 θάνατοι.

Από τους ασθενείς COVID-19 ένα ποσοστό 10-20% μετά την οξεία φάση εμφάνισης της νόσου θα βιώσουν μια περίοδο ενός ή και περισσότερων μηνών, με συμπτώματα όπως κόπωση , δυσφορία, δύσπνοια, πονοκεφάλους και πολλές άλλες νευρογνωστικές διαταραχές που περιγράφονται όπως ομίχλη εγκεφάλου και αδυναμία να ανταποκριθούν στα καθήκοντά τους καθημερινά,(Greehalgh και συν.,2020), (Baig και συν., 2020). Οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν άγχος , κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου, σύγχυση ή εκνευρισμό (Pfefferbaum και North, 2020). Η παραπάνω κατάσταση καθορίστηκε ως μετα-COVID-19 σύνδρομο (post- COVID-19 syndrome) και είναι αυτή που θα απασχολήσει την ιατρική κοινότητα ακόμη και αν οι νέες μολύνσεις είναι μηδενικές και πετύχουμε την πλήρη εμβολιαστική κάλυψη όλου του πληθυσμού της γης (Jimeno-Almazan και συν., 2021).

Σκοπός

Η παρούσα μελέτη έχει σαν στόχο την επιλογή τρόπου άσκησης ατόμων με long-post- COVID-19 για τη βελτίωση των μορφολογικών χαρακτηριστικών τους, της πνευμονικής λειτουργίας τους , της ποιότητας ύπνου, της φυσικής τους κατάστασης και της γνωστικής τους λειτουργίας.

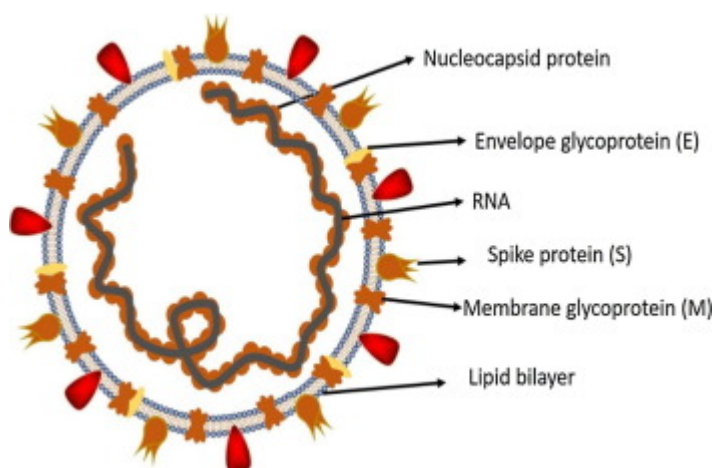
Προσδοκούμε ότι μετά από 12 εβδομάδες άσκησης η βελτίωση των παραπάνω παραμέτρων θα είναι ίδιες τόσο στο πρόγραμμα της υβριδικής μεθόδου άσκησης όσο και στο κατ'οίκον πρόγραμμα τηλε-άσκησης που πραγματοποιείται χωρίς επίβλεψη μέσω διαδικτυακής πλατφόρμας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. COVID-19

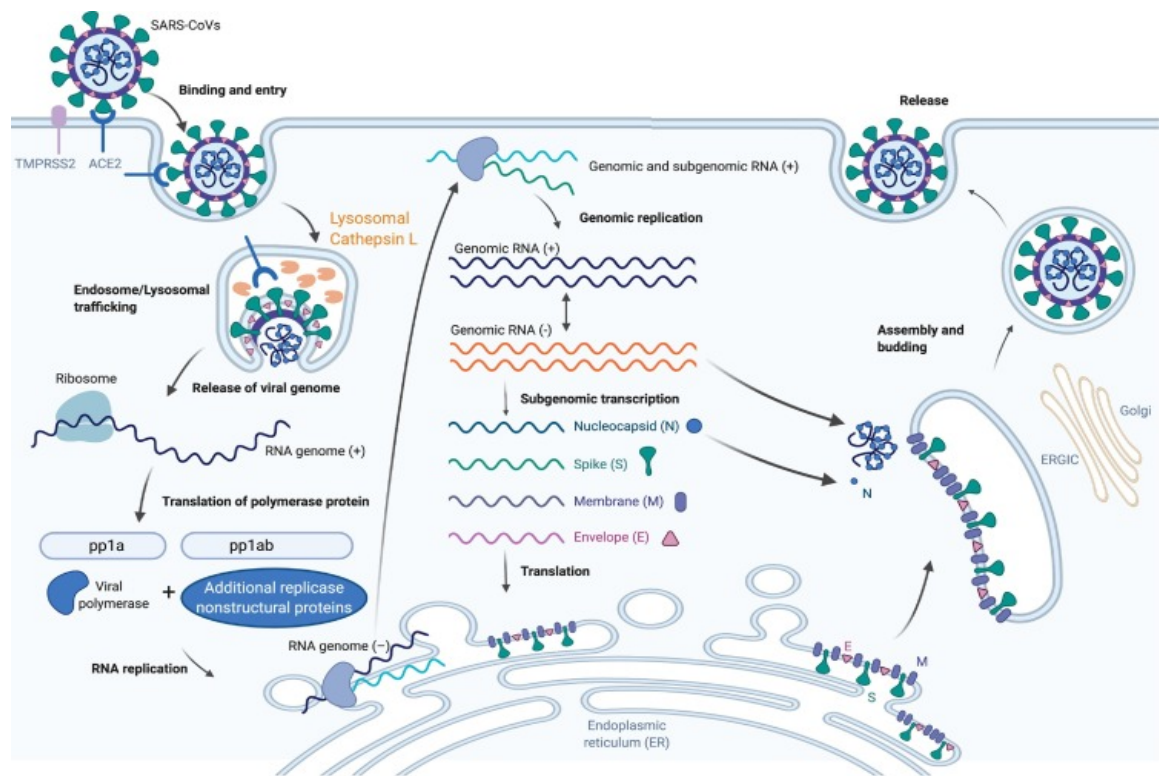
1.1 Εννοιολογικός ορισμός – Μηχανισμοί δράσης

Οι κορονοϊοί είναι μια κατηγορία ιών με φάκελο και μονόκλωνο RNA με ευρύ φάσμα δράσης που τους δίνει τη δυνατότητα να προκαλούν καταστροφικές ασθένειες . Έχουν το μεγαλύτερο γονιδίωμα από τους RNA ιούς , μεγέθους 26-32 kb . Τα τρία πιο σημαντικά μέλη της οικογένειας των κορονοϊών που προσβάλλουν τον άνθρωπο είναι ο SARS-CoV-1 και ο MERS-CoV ,οι οποίοι το 2002 ο πρώτος και το 2012 ο δεύτερος, προκάλεσαν σοβαρές επιδημίες στην Κίνα και την Αραβική χερσόνησο , και ο SARS-CoV-2 ο οποίος από το 2019 , που απομονώθηκε , είναι υπεύθυνος για τη νόσο COVID-19 και προκάλεσε την πανδημία που βιώσαμε. Τα κύρια δομικά χαρακτηριστικά που μοιράζονται τα παθογόνα στελέχη είναι η μεμβράνη (M) , το περίβλημα (E) , το πυρηνοκαψίδιο (N) και η ακίδα (S) (Kaur και συν., 2021). Η πρωτεΐνη της ακίδας αποτελείται από δύο υπομονάδες (S_1 και S_2) με την υπομονάδα S_1 να είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση με τον υποδοχέα του κυττάρου ξενιστή και την υπομονάδα S_2 να συμμετέχει στη σύντηξη των κυτταρικών μεμβρανών του ιού και του κυττάρου ξενιστή .



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του ιού SARS-CoV-2 όπου φαίνεται η θέση της πρωτεΐνης του νουκλεοκαψιδίου, της γλυκοπρωτεΐνης (E) του φακέλου, του ιικού RNA, της πρωτεΐνης της ακίδας (S), της μεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης (M) και της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας (Shereen και συν., 2020) .

Οι SARS-CoV-1 και SARS-CoV-2 παρουσιάζουν 94,6% ομοιότητα σε επίπεδο αμινοξέων και 80% σε επίπεδο νουκλεοτιδίων (Zhou και συν., 2020). Αν και ο SARS-CoV-2 φέρει κωδικοποιημένες τις πληροφορίες για τα τέσσερα βασικά δομικά στοιχεία της κατηγορίας των κορονοϊών, διαφέρει σημαντικά από προηγούμενα παθογόνα στελέχη γιατί φέρει τις πληροφορίες για 8 πρωτεΐνες πρόσβασης (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b και ORF 14) (Hatmal και συν., 2020) που δεν είναι κοινές με τα άλλα στελέχη. Η ακίδα έχει μια περιοχή δέσμησης υποδοχέα (receptor-binding domain / RBD) που συνδέεται απευθείας με έναν κυτταρικό υποδοχέα, τον ενζυμικό μετατροπέα της αγγειοτενσίνης 2 (angiotensin-converting enzyme 2 / ACE2) και μια S1/S2 θέση διάσπασης που διασπάται πρωτεολυτικά από την κυτταρική καθεψίνη L και τη διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2 (TMPRSS2) (Zhou και συν., 2020). Η TMPRSS2 διευκολύνει την είσοδο του ιού στην επιφάνεια της πλασματικής μεμβράνης ενώ η καθεψίνη L ενεργοποιεί την ακίδα του SARS-CoV-2 και επιτυγχάνει την είσοδο του σε κύτταρα που στερούνται TMPRSS2 (Hoffmann και συν., 2020). Εικ 2. Ο υποδοχέας ACE-2 που αποτελεί τον λειτουργικό υποδοχέα για την SARS-CoV-2 εκφράζεται σε διάφορα όργανα και κύτταρα όπως στον ρινοφάρυγγα, ρινικό και στοματικό βλεννογόνο, λεπτό έντερο, παχύ έντερο, νεφρά, ήπαρ, αγγειακό ενδοθήλιο και επιθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών κυψελίδων (Hamming και συν., 2004) και είναι το σημείο στο οποίο ο ιός προσκολλάται αρχικά και ξεκινά την εισβολή στο κύτταρο ξενιστή. Μετά την πρόσδεση του ιού στον υποδοχέα ACE-2 η πρωτεΐνη S ενεργοποιείται και οδηγεί στη σύντηξη της μεμβράνης του ιού με την μεμβράνη του ξενιστή και την είσοδο του ιικού γενετικού υλικού εντός του κυττάρου ξενιστή. Από τη στιγμή που το γονιδίωμα του ιού απελευθερωθεί εντός κυττάρου ξενιστή ξεκινά η μετάφρασή των ιικών πρωτεϊνών και ειδικά η RNA πολυμεράση που θα οδηγήσει στη δημιουργία αντιγράφων του ιικού RNA. Αυτό το ιικό RNA θα μεταφραστεί σε δομικές πρωτεΐνες που θα δομήσουν τα νέα ιικά σωματίδια (Wu και συν., 2010) Εικ 2



Trends in Immunology

Εικόνα 2. Ο κύκλος ζωής του ιού SARS-CoV-2 ξεκινά συνδεόμενος μέσω της πρωτεΐνης S της ακίδας του φακέλου του στον υποδοχέα του ενζυμικού μετατροπέα της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Η επιτυχής είσοδος στο κύτταρο ξενιστή εξαρτάται 1) από τη διάσπαση της θέσης S1/S2 από την επιφανειακή διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2 που μεσολαβεί στη σύντηξη της ιικής μεμβράνης με τη μεμβράνη του κυττάρου και/ ή από τη δράση της ενδολυσosomal καθεψίνης L. Στη συνέχεια το ιικό RNA απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα. Ακολουθεί αντιγραφή του για την παραγωγή αντιγράφων του ιικού RNA και μεταγραφή του για τη σύνθεση των δομικών πρωτεϊνών που θα σχηματίσουν τα νέα ιικά σωματίδια. Μόλις πακεταριστούν τα νέ ιικά σωματίδια εκκρίνονται από την πλασματική μεμβράνη και εξέρχονται του κυττάρου ξενιστή. (Harrison και συν., 2020)

Από τη στιγμή της εισόδου του ιού στο κύτταρο ενεργοποιείται η κυτταρική και χημική ανοσία του κυττάρου μέσω των B και T κυττάρων . Η ενεργοποίηση των T4 λεμφοκυττάρων προκαλεί την απελευθέρωση κυτταροκινών και χημειοκινών και στην περίπτωση που έχουμε υπερέκκριση αυτών οδηγούμαστε στο φαινόμενο της καταιγίδας κυτταροκινών. Αυτό το φαινόμενο δεν είναι πλήρως κατανοητό και είναι κοινή συνέπεια μετά από οξεία πνευμονική βλάβη και συνοδεύεται από διάχυτη πνευμονική βλάβη , φλεγμονή και συσσώρευση υγρών που τελικά μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο (Huang και συν., 2020). Ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ παρουσίασαν στο πλάσμα του αίματός τους υψηλότερες συγκεντρώσεις κυτταροκινών σε σχέση με ασθενείς που εμφάνισαν τη νόσο σε ηπιότερη μορφή πράγμα που συνδέει τις κυτταροκίνες με τη σοβαρότητα της ασθένειας(LI και συν., 2020). Επίσης παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σοβαρότερης μορφής της νόσου είναι η αυξημένη ηλικία του ασθενούς και συνύπαρξη άλλων νόσων όπως στεφανιαία

αρτηριακή νόσο, χρόνια νεφρική νόσο , υπέρταση , παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης (Zhou και συν., 2020).

1.2 Γενική συμπτωματολογία της νόσου COVID-19

Ο ιός μεταδίδεται από άτομο σε άτομο , μέσω της αναπνευστικής οδού με σταγονίδια και αερολύματα . Μόλις εισέλθει εντός του ανθρώπινου σώματος , ο ιός δεσμεύεται στους υποδοχείς του κυττάρου ξενιστή και εισέρχεται σε αυτό είτε με ενδοκύτωση είτε με σύντηξη της μεμβράνης του με τη μεμβράνη του ξενιστή (He και συν., 2020). Ο υποδοχέας ACE-2 που έχει χαρακτηριστεί ως ιδιαίτερα λειτουργικός υποδοχέας για τον ιό SARS-CoV-2 εκφράζεται με μεγάλη συχνότητα στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα . Αρχικά ο ιός δεσμεύεται από τα ρινικά επιθηλιακά κύτταρα μέσω του υποδοχέα ACE-2 όπου πολλαπλασιάζεται τοπικά και μολύνει και τους αεραγωγούς. Αυτή η φάση διαρκεί μερικές ημέρες με την ανοσολογική ανταπόκριση του οργανισμού να είναι περιορισμένη και αποτελεί τη λεγόμενη ασυμπτωματική φάση κατά την οποία ο ιός ανιχνεύεται στο ρινικό επίχρισμα , το ιικό φορτίο είναι χαμηλό αλλά τα άτομα που βρίσκονται σε αυτή τη φάση μπορούν να μεταδώσουν τον ιό (Sims και συν., 2005).

Στη συνέχεια ακολουθεί η μετανάστευση του ιού από το ρινικό επιθήλιο στην ανώτερη αναπνευστική οδό μέσω των παρακείμενων αεραγωγών. Η ασθένεια τώρα εκδηλώνει συμπτώματα όπως πυρετός , δυσφορία και ξηρό βήχα και ενεργοποιείται περισσότερο το ανοσοποιητικό σύστημα για την αντιμετώπισή της μέσω της έκκρισης ιντερφερονών από τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον ιό. Στους περισσότερους ασθενείς αυτή η ανοσολογική απόκριση είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της μόλυνσης (Tang και συν., 2005).

Οι ασθενείς Covid-19 κυρίως ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα των 40-70 ετών και εμφανίζουν ,πέρα των συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν παραπάνω , πονοκεφάλους , δύσπνοια, γενικότερο σωματικό πόνο και κατατάσσονται σε ασυμπτωματικούς , ήπιας νόσησης , μέσης νόσησης και σοβαρής νόσησης (Πίνακας 1)

Πίνακας 1 Κλινικό εύρος ασθενών Covid-19 (Parasher και συν., 2021)

Σοβαρότητα της ασθένειας	Παρουσίαση
Ασυμπτωματικοί	▶ Όχι κλινικά συμπτώματα ▶ Θετικό ρινικό τεστ
Ήπια νόσηση	▶ Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος ▶ Πυρετός, πονόλαιμος ,ξηρός βήχας, αδυναμία, σωματικοί πόνοι ή ▶ Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος , διάρροια
Μέτρια νόσηση	▶ Συμπτώματα πνευμονίας (πυρετός και βήχας που επιμένει) χωρίς υποξία ▶ Σημαντικές βλάβες σε αξονική θώρακος
Βαριά νόσηση	▶ Πνευμονία με υποξία ($SpO_2 < 92\%$)
Κρίσιμη κατάσταση	▶ Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας , διαταραχές πήξης, εγκεφαλοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική ανεπάρκεια

Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν επίσης γαστρεντερολογικά συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος , εμετούς και διάρροια (Young και συν., 2020).

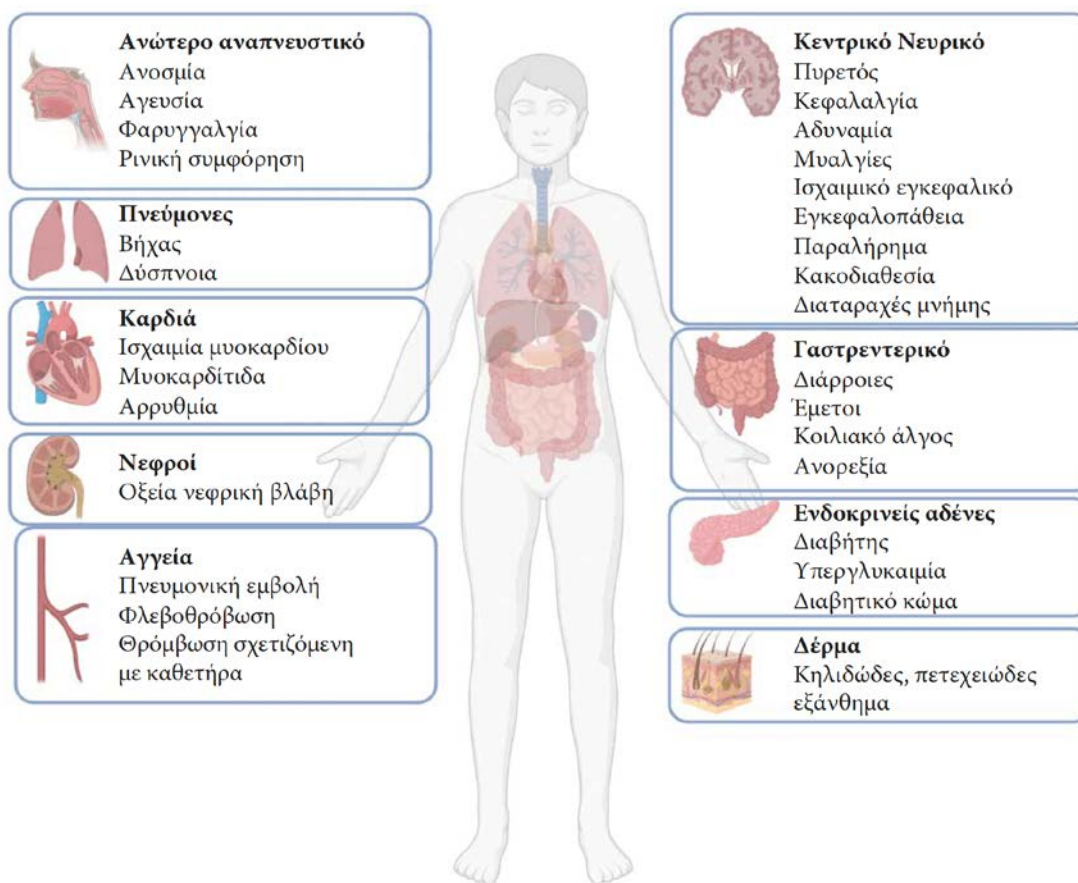
Το 20% των ασθενών με COVID-19 όμως θα εμφανίσουν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας . Ο ιός εισβάλλει στα επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων και έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση από τα προσβεβλημένα πνευμονικά κύτταρα πολλών και διαφορετικών κυτταροκινών που ονομάστηκε ‘καταιγίδα κυτταροκινών’ , οι οποίες προσελκύουν στην περιοχή διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ικανά να αντιμετωπίσουν τον ιό.

Τα κύτταρα αυτά αντιμετωπίζουν τον ιό αλλά ταυτόχρονα προκαλούν φλεγμονή και τραυματισμό των πνευμόνων. Αυτή η εμμένουσα φλεγμονώδης κατάσταση οδηγεί σε απώλεια και των δύο τύπων πνευμονοκυττάρων, και του τύπου 1 και του τύπου 2, που οδηγεί τελικά στην εμφάνιση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Χυ Ζ και συν., 2020) αλλά και ενός μεγάλου αριθμού άλλων επιπλοκών που αναφέρονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 . Επιπλοκές σε ασθενείς COVID-19 (Parasher και συν., 2021)

Συχνότητα	Επιπλοκές
Συχνά	▶ Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ▶ Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ▶ Σήψη ▶ Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη ▶ Οξεία ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια ▶ Πνευμονική εμβολή
Σπάνια	▶ Ραβδομύολυση ▶ Πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο ▶ Ασπεργίλλωση ▶ Παγκρεατίτιδα ▶ Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ▶ Νευρολογικές επιπλοκές

Πολλοί ασθενείς παρουσίασαν παροδική απώλεια γεύσης και όσφρησης ενώ άλλοι εκδήλωσαν νευρολογικές διαταραχές όπως εξασθενημένη μνήμη , διαταραχές ύπνου. Κάποιοι εμφάνισαν καρδιολογικά προβλήματα όπως καρδιολογικές αρρυθμίες . Το σύνολο των συμπτωμάτων που συνδέθηκαν με τη νόσο COVID-19 περιγράφονται στην Εικ 3.



Εικόνα 3 Κλινικά συμπτώματα της νόσου COVID-19 (Harrison A.G. 2020)

1.3 Covid-19 και αναπνευστικό σύστημα

Το αναπνευστικό σύστημα είναι το πρώτο σύστημα που προσβάλλει ο ιός SARS-CoV-2 και μπορεί να προκαλέσει στους πνεύμονες σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome / ARDS) με διάχυτη κυψελιδική βλάβη (Diffuse Arveolar Damage / DAD) , διάχυτη θρομβωτική κυψελιδική μικροαγγειακή απόφραξη και φλεγμονή των αεραγωγών οφειλόμενη σε προφλεγμονώδη κυτταροκίνες (Calabrese και συν., 2020). Όλα τα παραπάνω συνδυαζόμενα ,έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη οξυγόνωση των κυψελίδων, υποξία και πνευμονική αλκάλωση και αν δεν εφαρμοστεί αποτελεσματική θεραπεία, ο ασθενής, είτε καταλήγει από αναπνευστική ανεπάρκεια, είτε εμφανίζει μόνιμη πνευμονική βλάβη .

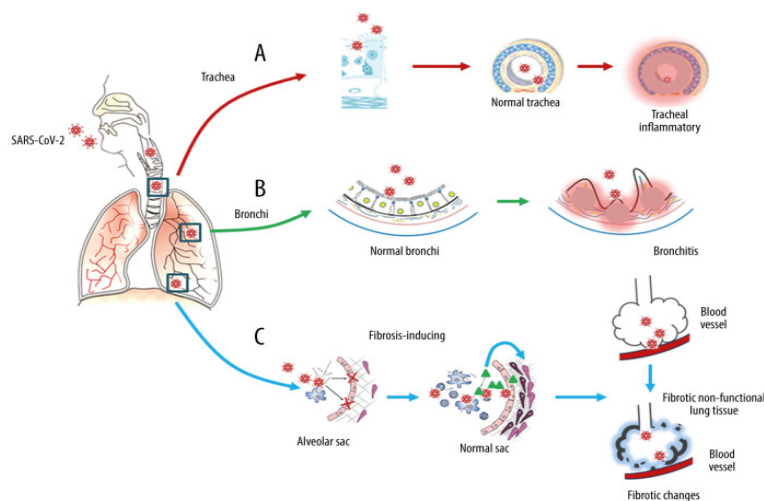
Ο ιός SARS-CoV-2 επιτίθεται στα πνευμονοκύτταρα τύπου 2 συνδεδεμένος με τον υποδοχέα ACE 2 των πνευμονοκυττάρων και τους προκαλεί βλάβες. Ο βαθμός της κυτταρικής βλάβης που θα υποστούν οφείλεται στην επίδραση που έχει σε αυτά η διαδικασία διπλασιασμού του ιού αλλά και η έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών με αποτέλεσμα την μειωμένη λειτουργική ικανότητα των πνευμονοκυττάρων (Bourgonje και συν., 2020). Με τον τρόπο αυτό οδηγούμαστε σε μειωμένη πνευμονική λειτουργία που ακολουθείται από κυτταρικό θάνατο (νέκρωση) ή απόπτωση των πνευμονοκυττάρων και σχηματισμό υαλωδών μεμβρανών που είναι χαρακτηριστικό της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης (DAD). Στη διάχυτη κυψελιδική βλάβη συμβάλλουν και οι φλεγμονώδεις διηθήσεις των μονοπύρηνων και πολυπύρηνων συγκυτιακών κυττάρων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη ανταλλαγή αερίων και οξυγόνωσης στις κυψελίδες , τυπικό παθολογικό χαρακτηριστικό της πνευμονίας COVID-19 / ARDS (Shao και συν., 2020).

Η αποτελεσματική ανταλλαγή αερίων με διήθηση στις κυψελίδες εξαρτάται από την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα του κυψελιδικού επιθηλίου και την παρουσία ενός λειτουργικού δικτύου κυψελιδικών τριχοειδών αγγείων. Ο ιός SARS-CoV-2 καταστρέφει τα δύο αυτά βασικά και απαραίτητα στοιχεία , το κυψελιδικό επιθήλιο και τη βατότητα και λειτουργικότητα του δικτύου των τριχοειδών αγγείων (McFadyen και συν., 2020). Ο υποδοχέας ACE 2 διευκολύνει την είσοδο του ιού στα κύτταρα αλλά ταυτόχρονα λειτουργεί ως μέσο για την απευθείας επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους .

Η ενεργοποίησή τους σε συνδυασμό με την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγούν στην έκκριση ουσιών όπως το ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης (Intercellular adhesion molecule -1 / ICAM-1), η P-selectin και η E-selectine. Αυτές οι αλλαγές ακολουθούνται από συσσώρευση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων και ενεργοποίησης του συστήματος συμπληρώματος με αποτέλεσμα την ενεργοποίησης της οδού για τη δημιουργία θρομβώσεων και με τον τρόπο αυτό η νόσος COVID-19 προκαλεί τη δημιουργία θρόμβων(McFadyen και συν., 2020) .

Ο ιός SARS-CoV-2 δεν επηρεάζει αρνητικά μόνο την ανταλλαγή των αερίων στις κυψελίδες αλλά προκαλεί φλεγμονή που μειώνει τη λειτουργία του εξαερισμού στους αεραγωγούς (Singal και συν., 2020). Αναφορές για φλεγμονώδη διήθηση των βρογχιολίων , των βρόγχων και της τραχείας ταυτόχρονα με σπινθηρογράφημα στο οποίο φαίνεται αυξημένη φλεγμονή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς, μη καπνιστές , με COVID-19 ενισχύει την άποψη περί απευθείας βλάβης των αεραγωγών από τον ιό SARS-CoV-2 (Ngai και συν., 2010).

Το ένα τρίτο των ασθενών COVID-19 που θα επιβιώσουν θα αναπτύξουν πνευμονική ίνωση που είναι αποτέλεσμα της δυνατότητας των πνευμόνων να συνεχίζουν να ανακάμπτουν λειτουργικά μετά από σοβαρή νόσηση ,η οποία ξεκινά από τα πρώτα στάδια του πνευμονικού οιδήματος , της απόπτωσης των πνευμονοκυττάρων , της δημιουργίας υαλωδών μεμβρανών ως τα τελευταία στάδια επιδιόρθωσης των πνευμόνων που περιλαμβάνει τη πνευμονική ίνωση και την εσωτερική αναδιαμόρφωση με τη μειωμένη διήθηση αερίων (Cheung και συν., 2004). Στην εικ 4 παρουσιάζονται σχηματικά οι βλάβες που μπορεί να προκαλέσει ο ιός SARS-CoV-2 στο αναπνευστικό σύστημα .



Εικόνα 4 Βλάβες του αναπνευστικού συστήματος από τον ιό SARS-CoV-2. Ο ιός αυξάνει τις φλεγμονώδεις αλλαγές σε τρία κύρια σημεία του αναπνευστικού συστήματος, στη (Α) τραχεία (Β) στους βρόγχους και (Γ) στις κυψελίδες. Το αναπνευστικό σύστημα θα παρουσιάσει οξεία φλεγμονή που θα ακολουθηθεί από προφλεγμονώδη καταίγίδα κυτταροκινών και τελικά θα καταλήξει σε μακροχρόνιες βλάβες πνευμονικής ίνωσης . (Wang και συν., 2020).

1.4 COVID-19 και καρδιαγγειακό σύστημα

Η νόσος COVID-19 εκδηλώνεται κυρίως στο αναπνευστικό σύστημα και ποικίλει από μια ελαφρά νόσηση έως και την εκδήλωση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας που μπορεί να αποβεί μοιραίο για τη ζωή του ασθενούς. Όπως συμβαίνει και με άλλες ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος, προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές νόσοι μπορούν να επιδεινώσουν τη σοβαρότητα της νόσου που προκαλεί ο SARS-CoV-2, οδηγώντας σε επιδείνωση προϋπάρχουσων χρόνιων καρδιολογικών παθολογικών καταστάσεων ή στην εμφάνιση νέων καρδιολογικών επιπλοκών με κορυφαία τη βλάβη του μυοκαρδίου. Η τελευταία εντοπίστηκε σε 12% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν μετά από μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 (Clerkin και συν., 2020). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση που προκαλεί ο SARS-CoV-19 σε συνδυασμό με την υπερκυτταροναιμία και τη υπερπηκτικότητα οδηγεί σε βλάβες του μυοκαρδίου με ταυτόχρονη αύξηση της θρομβονίνης και του πεπτιδίου NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) που με τη σειρά τους οδηγούν σε καρδιαγγειακές επιπλοκές (Ye και συν., 2020).

Η υπέρταση και ο διαβήτης είναι οι πιο συχνές υποκείμενες νόσοι μεταξύ ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία μετά από μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2, μαζί με την παχυσαρκία (Richardson και συν., 2020). Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι ασθενείς αυτοί είναι ήδη σε φλεγμονώδη κατάσταση και σε συνδυασμό με την οξεία φλεγμονή που ο ιός προκαλεί αντιμετωπίζουν μια ανισορροπία μεταξύ των ιδιαίτερα υψηλών μεταβολικών αναγκών που ο ιός δημιουργεί και της μειωμένης δυνατότητας καρδιαγγειακής λειτουργίας που ήδη βιώνουν.

Η υπέρταση ως χρόνια νόσος, συνοδεύεται από μια προφλεγμονώδη κατάσταση και ένα ανοσοποιητικό σύστημα του οποίου η ανταπόκριση είναι μειωμένη, πράγμα ιδιαίτερα κρίσιμο όταν ο ασθενής αυτός νοσήσει με COVID-19. Έρευνες έδειξαν ότι υπάρχει ισχυρή σύνδεση μεταξύ της υπέρτασης και της ανάπτυξης της σοβαρής μορφής της νόσου COVID-19 (Zheng και συν., 2020).

Η μόλυνση με τον ιό SARS-CoV-2 , κυρίως στη σοβαρή της μορφή, επιδρά δυσμενώς στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα την εμφάνιση μυοκαρδίτιδας. Ασθενείς με βλάβη του μυοκαρδίου ,που μολύνονται από τον ιό SARS-CoV-2 ,έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν βλάβη. Επίσης έχει συνδυαστεί η βλάβη του μυοκαρδίου με αυξημένη εμφάνιση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), αυξημένης πιθανότητας χορήγησης οξυγόνου και με επιπλοκές όπως νεφρικές βλάβες και προβλήματα πήξης του αίματος (Shi και συν., 2020). Φαίνεται ότι η αυξημένες τιμές της τροπονίνης είναι ένας παράγοντας κακής πρόγνωσης και αυξημένης θνητότητας σε ασθενείς COVID-19. Οι ίδιοι ασθενείς εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις λευκοκυττάρων , φερίτνης , CRP, και ιντερλευκίνης 6 (IL-6) που υποδεικνύει μια σημαντική συσχέτιση στις βλάβες του μυοκαρδίου και της φλεγμονώδους υπεραντίδρασης που ο ιός προκαλεί . Η μυοκαρδίτιδα που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 έχει περιγραφεί ως μια σημαντική οξεία κοιλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη διάχυση του οιδήματος του μυοκαρδίου . Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι έχουν περιγραφεί περιπτώσεις οξείας εμφάνισης μυοκαρδίτιδας συνοδευόμενες από επιπλοκές όπως περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακός επιποματισμός (Hua και συν., 2020). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι βλάβες του μυοκαρδίου μετά από μόλυνση COVID-19 μπορούν να συμβούν και με απουσία συμπτωμάτων της μόλυνσης στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (Inciardi και συν., 2020).

Η καρδιακή συγκοπή είναι από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου σε ασθενείς COVID-19 και συμβαίνει λόγω βλαβών του μυοκαρδίου είτε ως αποτέλεσμα της απευθείας δράσης του ιού σε αυτό είτε της φλεγμονώδους υπεραντίδρασης που ο ιός προκαλεί και λόγω της αύξησης των αθηροθρομβωτικών συμβάντων που προκαλούνται από την φλεγμονώδη αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών με αποτέλεσμα την καρδιακή δυσλειτουργία (Guo και συν., 2020).

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου επίσης σχετίστηκε με την μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 . Κατά του ερευνητές ο ιός προκαλεί καταστάσεις όπως η φλεγμονώδης υπεραντίδραση , η υποξαιμία , η αποσταθεροποίηση των αθηροσκληρωτικών πλακών που οδηγεί σε θρόμβωση και απόφραξη των αρτηριών και με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για ισχαιμία του μυοκαρδίου (Klok και συν., 2020).

Μελέτες έδειξαν ότι η μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 δημιουργεί προδιάθεση για θρομβώσεις τόσο άμεσα όσο και έμμεσα. Άμεσα δημιουργεί μικροαγγειίτιδα λόγω βλαβών που επιφέρει ο ιός στα αγγεία και έμμεσα δημιουργεί υποξία και παρατεταμένη ακινησία λόγω νοσηλείας και μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης. Όλα τα παραπάνω μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης αλλά και τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής όπως αναπνευστικής θρομβοεμβολής που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με βαριά νόσο COVID-19(Bikdeli και συν., 2020).

Λίγες μελέτες αναφέρουν την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της νόσου COVID-19, χωρίς όμως σαφή παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ τους. Ο πιθανός μηχανισμός φαίνεται να είναι μέσω της ιογενούς μυοκαρδίτιδας που προκαλείται από το ιό SARS-CoV-2. Η οξεία μυοκαρδίτιδα μπορεί να σχετίζεται τόσο με φλεβική όσο και με αρτηριακή αρρυθμία καθώς η φλεγμονή του μυοκαρδίου σε συνδυασμό με εκτεταμένη κυτταρική νέκρωση μπορεί να δημιουργήσει καινούρια σημεία εισόδου του ηλεκτρικού κυκλώματος και το οποίο εξελίσσεται σε κολπική ταχυκαρδία και κολπική μαρμαρυγή (Wu και συν., 2020).

1.5 COVID-19 και νευρικό σύστημα.

Αρχικά υπήρχε η εντύπωση ότι ο ιός SARS-CoV-2 δύσκολα πέρναγε τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αλλά τελικά βάση των μελετών που ακολούθησαν διαπιστώθηκε ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει. Ο υποδοχέας ACE 2 της πρωτεΐνης S της ακίδας του ιού εκφράζεται ευρέως στα ενδοθηλιακά κύτταρα των μικροαγγείων του εγκεφάλου με αποτέλεσμα η πρωτεΐνη S να επηρεάζει είτε ευθέως τα κύτταρα που συμμετέχουν στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είτε προκαλώντας μια φλεγμονώδη αντίδραση που αλλάζει τη λειτουργία τους(Tsai και συν., 2005).

Επίσης βρέθηκε ότι ο ιός μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω των νευρικών συνάψεων , μέσω του οπτικού και οσφρητικού νεύρου και μέσω των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων (Tsai και συν., 2005). Ανεξάρτητα από τον τρόπο που ο ιός εισέρχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα , όταν φθάνει εκεί αρχίζει να πολλαπλασιάζεται και προκαλεί την καταστροφή των κυττάρων και την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιεί την απελευθέρωση των κυτταροκινών , η υπερέκκριση των οποίων δημιουργεί τη λεγόμενη ‘καταιγίδα των κυτταροκινών’. Με αυτό τον τρόπο ο ιός επηρεάζει τις εγκεφαλικές λειτουργίες . Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες είναι μια μεγάλη κατηγορία ασθενειών που αρχικά εκδηλώνονται στους νευρώνες του εγκεφάλου και επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα των ασθενών. Αν ο ιός SARS-CoV-2 προκαλεί νευροεκφυλιστικές ασθένειες ή επιταχύνει προϋπάρχουσες είναι κάτι που συζητείται. Το εύρος όμως των σημείων που ανιχνεύθηκε ο ιός στον εγκέφαλο δείχνει ότι ο εγκέφαλος αποτελεί κύριο στόχο του ιού και πρόκλησης απευθείας βλάβης του με αποτέλεσμα να δημιουργεί τις προϋποθέσεις για μακροχρόνιες νευροεκφυλιστικές αλλαγές (Lukiw και συν., 2020). Περιγράφοντας τον τρόπο που προκαλεί βλάβες στον κεντρικό νευρικό σύστημα ο ιός SARS-CoV-2, δημιουργούνται ανησυχίες όσο αφορά τις μακροχρόνιες συνέπειές του στη γνωστική λειτουργία των ασθενών (Chen και συν., 2021).

Τα πιο συχνά νευρολογικά συμπτώματα των ασθενών COVID-19 είναι ο πονοκέφαλος, η ζάλη , προβλήματα στη γευστική και οσφρητική λειτουργία και μειωμένη συνείδηση. Ο πονοκέφαλος ήταν ένα κοινό σύμπτωμα σε 20% των ασθενών με μεγαλύτερη συχνότητα σε αυτούς που αντιμετώπισαν τη νόσο στην ήπια και μεσαίας σοβαρότητας μορφή (Chen και συν., 2021) . Η ζάλη περιγράφηκε στο 7% των ασθενών COVID-19 χωρίς να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και ο ακριβής τρόπος πρόκλησής της να μην είναι ακόμα γνωστός.

Οι δυσλειτουργίες σε όσφρηση και γεύση ανιχνεύτηκαν κυρίως σε ασθενείς με ελαφρά και μεσαίας μορφής της νόσου. Αυτό συνέβαινε είτε ταυτόχρονα με συμπτώματα φλεγμονής των αυτιών , της μύτης και του λαιμού είτε μετέπειτα.

Το σύμπτωμα της μειωμένης συνείδησης εμφανίστηκε όπως ήταν αναμενόμενο σε ασθενείς με βαριά μορφή της νόσου και περιγράφηκε ως ‘σύγχυση’ και ‘εγκεφαλική ομίχλη’ . Επίσης αναφέρθηκαν και κάποιες σπάνιες βαριές νευρολογικές επιπτώσεις όπως οξείες εγκεφαλοαγγειακές επιπλοκές , επιληπτικές κρίσεις , μηνιγγίτιδες και εγκεφαλίτιδες, σύνδρομο Guillain-Barre (GBS), κρανιακή πολυνευρίτιδα (Chen και συν., 2021).

Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να διαπιστωθεί αν όντως τα συμπτώματα που περιγράφηκαν οφείλονται σε απευθείας προσβολή των δομών του νευρικού συστήματος από τον ιό ή είναι επακόλουθο του συστημικού φλεγμανώδους συνδρόμου ή συμβαίνουν ως συνέπεια της υψηλής συχνότητας των καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων.

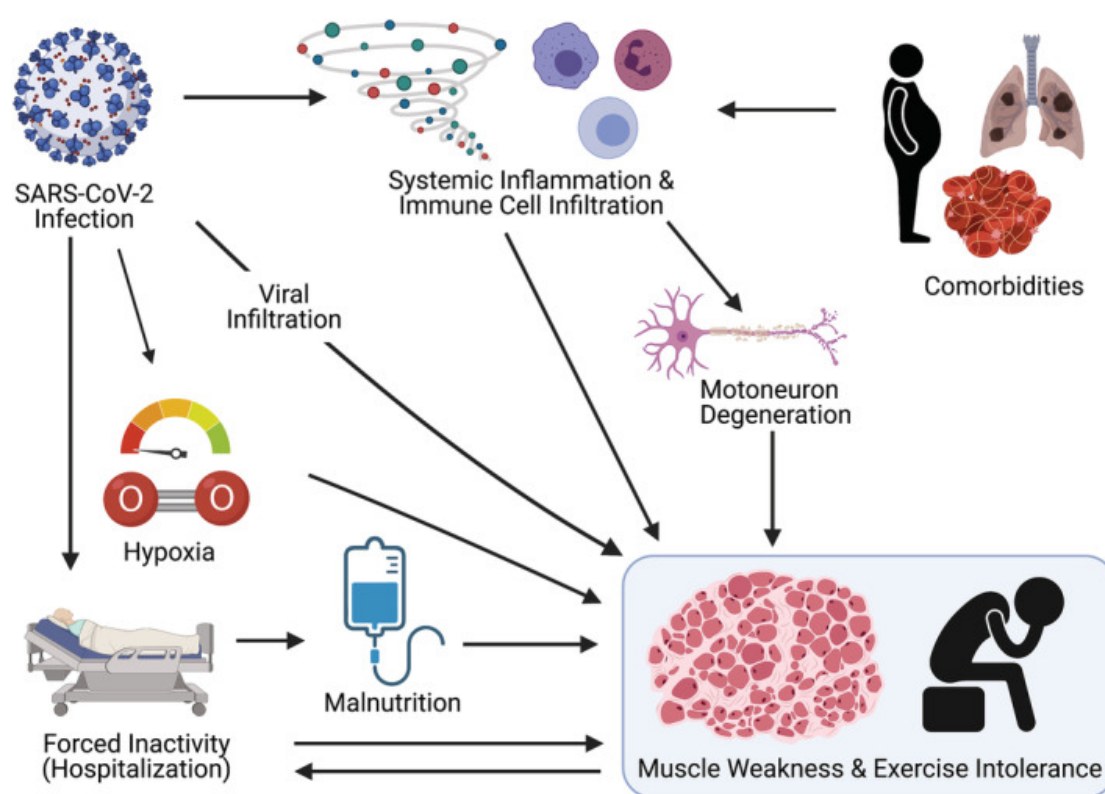
1.6 COVID-19 και μυϊκό σύστημα

Συμπτώματα που αφορούν το σκελετικό – μυϊκό σύστημα είναι ιδιαίτερα συχνά σε ασθενείς με COVID-19 αλλά και ασθενείς με μακροχρόνιο COVID-19. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μυαλγία, μυϊκή εξασθένηση, αδυναμία και αδυναμία άσκησης (Carfi και συν., 2020). Η μυαλγία και αρθραλγία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με μακροχρόνιο COVID-19 και συναντάται επίσης πιο συχνά σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ σε πρηνή θέση. Οι ασθενείς COVID-19 μπορεί να εμφανίσουν, κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου, οξεία μυοπάθεια συνδυαζόμενη με μυϊκή αδυναμία που κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή (Frithiof και συν., 2021). Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μυοπάθειας είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια, η ανάγκη για μηχανική υποστήριξη αναπνοής, η χορήγηση ενδοφλέβια κορτικοστεροειδών ή αναστολέων νευρομυικών συνδέσεων και σήψης, παράγοντες που συναντώνται ως επί τω πλείστον σε ασθενείς νοσηλευόμενους εντός νοσοκομείων. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που προκαλούν ή επιταχύνουν την μυϊκή αδυναμία και τη μη αντοχή άσκησης είναι η συστηματική φλεγμονή, η υποξαιμία, η μεγάλη διάρκεια νοσηλείας και κατ' επέκταση παραμονή σε ακινησία κλινικής και η λήψη διαφόρων φαρμακευτικών αγωγών για την αντιμετώπιση της νόσου (Pleguelos και συν., 2021).

Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ παρουσίασαν σημαντική μείωση σκελετικής μυϊκής μάζας και δύναμης και ήταν ανάλογη της διάρκειας νοσηλείας τους (Paneropi και συν., 2021). Ασθενείς με προϋπάρχουσα σαρκοπενία χρειάστηκαν διπλάσιο χρόνο νοσηλείας και είχαν 8 φορές περισσότερες πιθανότητες να αποβιώσουν σε σχέση με ασθενείς χωρίς σαρκοπενία. Οι δομικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στο μυϊκό ιστό και οδηγούν στη μυϊκή αδυναμία είναι η μυϊκή ίνωση, η διήθηση των λιπών και μια επιλεκτική απώλεια μυοσίνης.

Η αναπνευστική ίνωση είναι ένα σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό των ασθενών με βαριάς μορφής COVID-19 και σχετίζεται με απορύθμιση του μονοπατιού έκκρισης του παράγοντα transforming growth factor β (TGF- β) το οποίο ενοχοποιείται και για την ίνωση των σκελετικών μυών (Shi και συν., 2021). Σε αυτοψίες ασθενών με COVID-19 βρέθηκε αυξημένη έκφραση του υποδοχέα ACE 2 και διπλάσιος βαθμός ίνωσης στον διαφραγματικό μυ σε σχέση με ασθενείς μη COVID-19 (Shi και συν., 2021). Αυτή η ίνωση οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα λειτουργίας του μυός και πιθανότατα σε δύσπνοια.

Οι πρωτεΐνες και τα αμινοξέα είναι απαραίτητα συστατικά για τη αύξηση και διατήρηση των μυών και γι' αυτό η διατροφή των ασθενών COVID-19 πρέπει να είναι η ενδεδειγμένη. Μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς COVID-19 παρουσιάζουν προβλήματα σίτισής τους . Ένας στους πέντε ασθενείς παρουσίασαν απώλεια βάρους περισσότερη από 5 κιλά και στο σύνολό τους το 73% ήταν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου εμφάνισης σαρκοπενίας. Ο λόγος ήταν ότι εμφάνισαν διάφορες διαταραχές διατροφικές όπως απώλεια όρεξης, αίσθησης φουσκώματος , απώλειας και αλλαγής γεύσης και απώλειας όσφρησης οι οποίες οδήγησαν σε απώλεια βάρους (Anker και συν., 2021). Στην Εικ. 5 περιγράφονται όλοι οι τρόποι με τους προκαλείται μυϊκή απώλεια και αδυναμία στους ασθενείς COVID-19.



Εικόνα 5. Γραφική ανασκόπηση των παραγόντων που επηρεάζουν το μυϊκό σύστημα σε ασθενείς COVID-19. Η σοβαρή νόσηση με COVID-19 προκαλεί την απορρυθμισμένη απόκριση του ξενιστή και μπορεί να επηρεάσει απ' ευθείας την νευρική λειτουργία, την παραγωγή διαφόρων φλεγμονωδών κυτταροκινών και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος συμβάλλοντας στη μυϊκή ατροφία . Η ταυτόχρονη σωματική αδράνεια και σε μερικές περιπτώσεις , υποξία και υποσιτισμός είναι πρόσθετοι παράγοντες που πιθανόν συμβάλλουν στις αλλαγές της δομής και λειτουργίας των σκελετικών μυών. Αυξημένη μυϊκή αδυναμία και αδυναμία άσκησης οδηγούν εκ νέου σε αδράνεια και δημιουργείται έτσι ένας φαύλος κύκλος. (Soares και συν., 2022).

1.7 COVID-19 και ποιότητα ζωής

Ο ιός SARS-CoV-2 πέραν των προβλημάτων που δημιουργεί στο αναπνευστικό , στο καρδιαγγειακό σύστημα , στο νευρικό και μυϊκό σύστημα δημιουργεί και σοβαρά προβλήματα ψυχικής υγείας . Αυτά εκδηλώνονται με διαταραχές άγχους , κατάθλιψης, διαταραχές του ύπνου, κρίσεις πανικού, εκδηλώσεις ανεξήγητου θυμού, παρορμητικότητα, διαταραχές σωματοποίησης άγχους, συναισθηματικές διαταραχές , συμπτώματα μετατραυματικού στρες και αυτοκτονικές τάσεις. Αυτοί οι ασθενείς σε συνδυασμό και με τα σωματικά συμπτώματα που μπορεί να βιώνουν όπως δύσπνοια , κόπωση και αδυναμία αδυνατούν να ανταποκριθούν στα καθημερινά τους καθήκοντα και να εργαστούν (Office of Disease Prevention and Health Promotion,2020). Ταυτόχρονα με τα παραπάνω οι διάφορες χώρες θέσπισαν διάφορα μέτρα για τον έλεγχο της διασπορά της νόσου τα οποία κυμαίνονταν από τοπικές απαγορεύσεις κυκλοφορίας και κλείσιμο συνόρων έως απομόνωση ασθενών.(Courtemanche και συν., 2020). Έρευνες έδειξαν ότι όλα τα μέτρα της κοινωνικής απομόνωσης που πάρθηκαν , η υποχρεωτική χρήση μάσκας και το κλείσιμο των χώρων διασκέδασης περιόρισαν αισθητά τη διάδοση του ιού SARS-CoV-2 αλλά ταυτόχρονα επηρέασαν όχι μόνο την οικονομία και την εκπαίδευση αλλά και την πνευματική και ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής των πολιτών και ασθενών (Tran και συν., 2020). Μελέτες από τις ΗΠΑ και το Μπαγκλαντές ότι οι πρακτικές των κοινωνικών αποστάσεων όπως η υποχρεωτική παραμονή στο σπίτι σχετίζονται με παράγοντες κινδύνου για την υγεία , με ανησυχίες οικονομικής φύσεως και με αύξηση αισθημάτων μοναξιάς (Tull και συν., 2020).

1.8 Long COVID-19 και Post COVID-19 σύνδρομο

Ο μέσος χρόνος αποθεραπείας μετά από λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 κυμαίνεται από 2-3 εβδομάδες ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων . Παρόλα αυτά 1 στους 5 ασθενείς , ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της κύριας λοίμωξης , συνεχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα έως και 5 εβδομάδες μετά τη μόλυνση ενώ 1 στους 10 τα συμπτώματα διαρκούν έως και 12 εβδομάδες ή και περισσότερο .

Σύμφωνα με την οδηγία του Εθνικού Ινστιτούτου για την Υγεία και τη Φροντίδα της Μεγάλης Βρετανίας ορίζεται ως long COVID-19 (παρατεταμένο COVID-19) όταν τα συμπτώματα παραμένουν για 4 με 12 εβδομάδες και post Covid σύνδρομο όταν τα συμπτώματα παραμένουν για παραπάνω από 12 εβδομάδες και δεν μπορούν να αποδοθούν κάπου αλλού (NICE, 2021).

Οι ασθενείς με long COVID-19 / post COVID-19 σύνδρομο βιώνουν την εμμένουσα παρουσία μια ποικιλίας σωματικών και ψυχοπνευματικών συμπτωμάτων . Τα δέκα πιο συχνά συμπτώματα που αναφέρονται είναι : αδυναμία 47%, δύσπνοια 32%, μυαλγία 25%, πόνος στις αρθρώσεις 20%, πονοκέφαλος 18%, βήχας 18%, πόνος στο στήθος 15% αλλαγές στην όσφρηση 14%, αλλαγές στη γεύση 7% και διάρροια 6%. Άλλα κοινά συμπτώματα ήταν γνωστική δυσλειτουργία, που περιγράφεται ως εγκεφαλική ομίχλη, αμνησία (απώλεια μνήμης), διαταραχές ύπνου, αύξηση καρδιακών παλμών και πονόλαιμος. Λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι συνάχι , φτέρνισμα , ωτίτιδα και σπάνια αλλά εξίσου σημαντικά είναι αυτοκτονικές τάσεις, επιληπτικές κρίσεις και ακράτεια ούρων (Aiyegbusi και συν., 2021). Συμπτώματα όπως απώλεια μαλλιών , απώλεια ακοής και τρέμουλο περιγράφηκαν σε ασθενείς με post COVID-19 σύνδρομο (Huang και συν., 2021). Η εμφάνιση και η εμμονή της παρουσίας αυτών των συμπτωμάτων είναι ανεξάρτητη της σοβαρότητας της ασθένειας κατά την αρχική της φάση (Arnold και συν.,2021) .Οι παράγοντες που αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης των παραπάνω συμπτωμάτων είναι η αυξημένη ηλικία , το γυναικείο φύλο, η νοσηλεία σε νοσοκομείο, η εμφάνιση δύσπνοιας αρχικά, ο πόνος στο στήθος και η ύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων όπως άσθμα (Carvalho – Schneider και συν., 2020).

Βρέθηκε ότι ασθενείς COVID εμφάνισαν μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα 2-3 μήνες μετά την αρχική νόσησή τους από τον ιό SARS-CoV-2 που πιθανότατα οφείλεται στην αρχική βλάβη του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της οξείας νόσησης (Puntmann και συν., 2020). Τα καρδιαγγειακά προβλήματα των Long Covid ασθενών πιθανόν να οφείλονται και σε δυσλειτουργίες των αγγείων ή φλεγμονή του μυοκαρδίου που ο ιός SARS-CoV-2 προκάλεσε αρχικά.

Προβλήματα επίσης βρέθηκαν και στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών με μειωμένη αναπνευστική ικανότητα στους μισούς περίπου από αυτούς.

Επίσης εντοπίστηκαν δομικές ανωμαλίες των πνευμόνων όπως πνευμονική ίνωση ακόμη και έξι μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Η πνευμονική ίνωση δημιουργείται μετά από σοβαρή πνευμονική φλεγμονή ή βλάβη και μπορεί να επιδεινωθεί μετά από μεγάλα χρονικά διαστήματα σε αναπνευστική μηχανική υποστήριξη λόγω του οξειδωτικού stress που δημιουργείται από την παρατεταμένη εξωγενής χορήγηση οξυγόνου (Tanni και συν., 2021). Αυτά τα ευρήματα δικαιολογούν τη συνέχιση των συμπτωμάτων όπως δύσπνοια και βήχας στους ασθενείς με long / post COVID-19 σύνδρομο (Aiyegbusi και συν., 2021). Τα μακροχρόνια αναπνευστικά συμπτώματα πιθανόν να οφείλονται και σε δυσλειτουργίες των πνευμονικών αγγείων και μικροαγγείων που μπορούν να προκαλέσουν και πνευμονική υπέρταση (Dhawan και συν., 2021).

Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι όσοι επιβίωσαν της λοίμωξης COVID -19 δύνανται να αναπτύξουν άγχος , κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου και μετατραυματικό στρες . Το τελευταίο πιθανόν είναι υπεύθυνο και για τη σημαντικά μειωμένη ικανότητα του ατόμου να ανταποκριθεί στις καθημερινές κοινωνικές και ατομικές ανάγκες του. Συνοδεύεται με την εμφάνιση σωματικών συμπτωμάτων όπως αδυναμία, αϋπνία αλλά και νευροφυσιολογικών συμπτωμάτων όπως πνευματική ή συναισθηματική νωθρότητα (Xiao και συν., 2020). Η νευροψυχιατρική συμπτωματολογία των post COVID-19 ασθενών εστιάζει στην απώλεια των γνωστικών ικανοτήτων των ατόμων αυτών . Τα συμπτώματα που οι ασθενείς περιγράφουν ως εγκεφαλική ομίχλη, διαταραχές μνήμης και διαταραχές ύπνου εκδηλώνονται ως μειωμένη προσοχή ή συγκέντρωση, δυσκολία σκέψης, δυσκολία στη εκτελεστική λειτουργικότητα (σχεδιασμός , οργάνωση , αντίληψη της ροής των δράσεων , σύνθεση) , αργοπορημένη σκέψη, μειωμένη μακροχρόνιας και βραχύβιας μνήμης , προβλήματα ομιλίας και γλωσσικά ζητήματα και δυσκολίες με τον ύπνο (αϋπνία, νυχτερινή εφίδρωση, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών κλπ) (Davis και συν., 2020).

Άλλα νευρολογικά συμπτώματα του συνδρόμου long COVID -19 χαρακτηρίζονται ως δευτερογενή όπως η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος που έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου ορθοστατικής δυσανεξίας που προκαλεί ανάπτυξη του αισθήματος καρδιακών παλμών, ευερέθιστο έντερο και επαναλαμβανόμενα επεισόδια καρδιακής συγκοπής (Dani και συν., 2021).

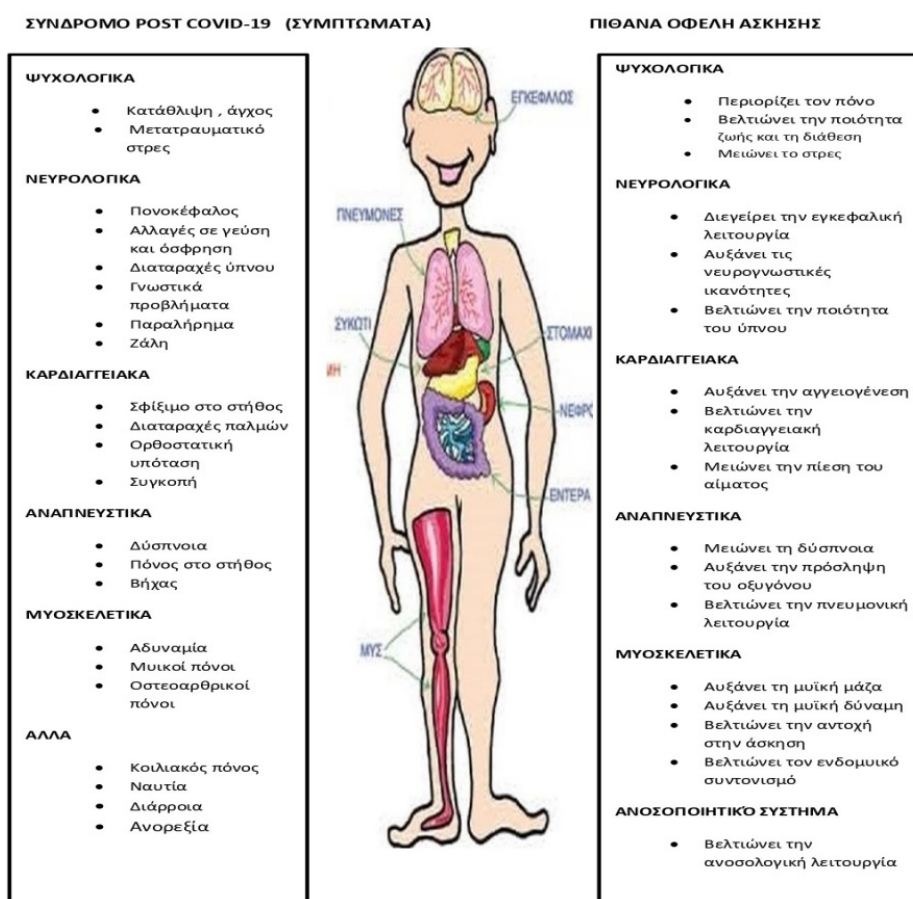
Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι οι ασθενείς να έρχονται αντιμέτωποι με χαμηλής ποιότητας πνευματική , ψυχολογική και γενικότερα ποιότητα ζωής . Αισθάνονταν ‘εγκαταλειμμένοι’ και ‘ακυρωμένοι’ από τους επαγγελματίες υγείας και τους παρέχονταν περιορισμένες ή και αντικρουόμενες συμβουλές με αποτέλεσμα να νοιώθουν άρρωστοι για όλο αυτό το χρονικό διάστημα (Ladds και συν., 2020). Οι ασθενείς αυτοί αδυνατούσαν να ανταποκριθούν στις κοινωνικές δραστηριότητές τους και υπέφεραν από άγχος ή κατάθλιψη με τις γυναίκες ασθενείς να εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα σε μεγαλύτερη συχνότητα. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν μπορούσαν να επιστρέψουν στην εργασία τους λόγω των προβλημάτων υγείας και αυτοί που επέστρεψαν το 25% χρειάστηκε να μειώσει τις ώρες εργασίας ή να αλλάξει εργασιακά καθήκοντα (Chopra και συν., 2020). Τα προβλήματα αυτά δυστυχώς είναι πιο έντονα στις ευάλωτες ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού όπως αυτοί με υποκείμενα ψυχιατρικά νοσήματα και χρόνιες παθήσεις , οι επαγγελματίες υγείας, αυτοί που ζούνε σε απομακρυσμένες περιοχές και φυσικά όσοι βρίσκονται σε κακή οικονομική κατάσταση (Wang, και συν. 2021).

2. Αποκατάσταση σε Long Post COVID -19 ασθενείς

Ο ιός SARS-CoV-2 προσβάλλει ,ως γνωστό, πιο συχνά την αναπνευστική οδό αλλά μπορεί άμεσα ή έμμεσα, να οδηγήσει σε πολλές μη αναπνευστικές επιπλοκές μέσω της ‘καταιγίδας των κυτταροκινών’ ή της αγγειακής φλεγμονής και της πρόκλησης θρομβώσεων . Αναφέρθηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών COVID -19 βιώνουν διάφορα συμπτώματα της νόσου για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά το τέλος της αρχικής λοίμωξης από τον ιό , μια κατάσταση που ονομάστηκε long post COVID-19 σύνδρομο. Τα αίτια του συνδρόμου long post COVID-19 δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί (Yan και συν., 2021) και η αντιμετώπισή του με φαρμακευτική αγωγή δεν υπήρξε ικανοποιητική (Utero-Rico και συν., 2021). Αντίθετα προτάθηκε ότι η σωματική άσκηση μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση του συνδρόμου long post COVID-19 όπως συμβαίνει και με άλλες παθολογικές καταστάσεις με τις οποίες το σύνδρομο μοιράζεται κοινή συμπτωματολογία και πιθανόν και κοινούς μηχανισμούς παθογένειας . Όλοι οι τρόποι με τους οποίους η σωματική άσκηση μπορεί να επηρεάσει θετικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου long post COVID-19 παρουσιάζονται στην εικ 6.

2.1 Άσκηση και ανοσοποιητικό σύστημα

Η άσκηση βελτιώνει την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος ενεργοποιώντας τα μιτοχόνδρια , εκκρίνοντας αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνες (IL-6, IL-7, IL-10, IL-15) που είναι υπεύθυνες για τη δέσμευση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-18, TNF-α). Η άσκηση επίσης διατηρεί τον πληθυσμό των περιφερικών Τ κυττάρων και των κυττάρων NK (Natural Killer) , κάτι που φαίνεται να βελτιώνει την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στη SARS-CoV-2 λοίμωξη (Valenzuela και συν., 2021) .



Εικόνα 6.Οφέλη της σωματικής άσκησης στην αντιμετώπιση των πιο συχνών συμπτωμάτων του συνδρόμου post Covid-19 (Jimeno-Almazan και συν., 2021).

2.2 Άσκηση και αντιμετώπιση των πνευμονολογικών επιπλοκών και μυοσκελετικών επιπτώσεων

Η πνευμονική αποκατάσταση ανακουφίζει τη δύσπνοια και την αδυναμία και ενισχύει την αυτονομία των ασθενών με πνευμονολογικές παθήσεις όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (McCarthy και συν., 2015) και μειώνει την πιθανότητα θανάτου τους μετά από νοσηλεία σε νοσοκομείο . Επίσης οι μυϊκές δυσλειτουργίες που συνοδεύουν τις πνευμονικές ασθένειες όπως μυϊκή ατροφία, μειωμένη ικανότητα οξυγόνωσης μπορούν ,μέσω της άσκησης , να μετριαστούν ή και να αποκατασταθούν πλήρως (Greulich και συν., 2014). Κατά τον ίδιο τρόπο βρέθηκε ότι η πνευμονική αποκατάσταση βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία, ποιότητα ζωής, κινητικότητα και ψυχολογία υπερήλικων ασθενών με COVID -19 μετά από νοσοκομειακή νοσηλεία (Liu και συν., 2020). Η άσκηση μειώνει την τοπική και συστηματική φλεγμονή και μέσω των διαφόρων μυοκινών μπορεί να προκαλέσει μεταβολικές αλλαγές σε όλο το σώμα (Zhou και συν., 2016).

2.3 Άσκηση και καρδιαγγειακή υγεία

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η άσκηση αποτελεί ένα σημαντικό θεραπευτικό εργαλείο για την βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας μέσω της ενίσχυσης της λειτουργίας των μιτοχονδρίων , της αποκατάστασης και βελτίωσης της λειτουργίας των αγγείων και της απελευθέρωσης των μυοκινών από τους σκελετικούς μυς που διατηρούν και βελτιώνουν την καρδιαγγειακή λειτουργία (Pinckard και συν. 2019) . Επίσης η συχνή αεροβική άσκηση αποτελεί ένα μη φαρμακευτικό τρόπο αντιμετώπισης της υπέρτασης (Pedralli και συν., 2020).

2.4 Άσκηση και νευροψυχολογία

Η τακτική άσκηση αποδείχθηκε ότι είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής , για τον έλεγχο της ψυχολογικής διάθεσης, άρα και της κατάθλιψης και του άγχους, και για τη ρύθμιση της αίσθησης του πόνου (Chen και συν., 2020) .

Η άσκηση προκαλεί νευροχημικές και δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, μέσω της έκκρισης των μυοκινών και του εγκεφαλικά προερχόμενου νευροτροπικού παράγοντα (Brain-Derived Neurotropic Factor – BDNF) αυξάνοντας την νευρογένεση και τη δημιουργία συνάψεων η οποία προάγει την εγκεφαλική πλαστικότητα και αποτρέπει τις γνωστικές δυσλειτουργίες (Marques-Aleixo και συν., 2021). Η άσκηση σε ασθενείς με Long Post COVID σύνδρομο επαναφέρει την αιμοδυναμική κατάσταση , αποκαθιστά τη φυσιολογική απόκριση των νεφρών και επινεφριδίων και βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους (Fu και συν., 2015).

2. 5 Προγράμματα αποκατάστασης

2.5.1 Προγράμματα αποκατάστασης πριν την πανδημία COVID-19

Τα προγράμματα αποκατάστασης που αφορούν ασθενείς με πνευμονικές δυσλειτουργίες όπως χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και καρδιαγγειακές νόσους παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία , αλλά ο πιο κοινός τρόπος εφαρμογής ήταν εντός κάποιου κέντρου σαν εξωτερικοί ασθενείς .

Τα προγράμματα για τους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), προκειμένου να είναι αποτελεσματικά, σύμφωνα με αμερικάνικες και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, πρέπει να αποτελούνται από 3-5 συνεδρίες εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες , με κάθε συνεδρία να διαρκεί τουλάχιστον 20 λεπτά και κατά τη διάρκεια αυτής να επιτυγχάνεται >60% της ικανότητας άσκησης του ασθενούς (Ries και συν., 2007). Οι συνεδρίες πρέπει να περιέχουν προπόνηση αντοχής, προπόνηση ενδυνάμωσης με αντιστάσεις για τα χέρια και τα πόδια , ταυτόχρονα με περπάτημα. Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο στην αποκατάσταση των ασθενών είναι η εκπαίδευση των ασθενών έτσι ώστε να κατορθώσουν να διαχειρίζονται από μόνοι τους, τη νόσο και τα συμπτώματά της, υιοθετώντας μια πιο θετική άποψη και ένα υγιεινότερο τρόπο ζωής .

Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης στους ασθενείς με ΧΑΠ βελτιώνει τη δύσπνοια , την καρδιακή λειτουργία και την μυϊκή λειτουργία . Το περπάτημα , είτε σε διάδρομο είτε σε εξωτερικούς χώρους, ή η άσκηση με ποδήλατο συστήνονται ως κατάλληλη προπόνηση ενδυνάμωσης . Η ενδυνάμωση των άνω άκρων είναι επίσης σημαντική για του ασθενείς ΧΑΠ . Η άρση βάρους και η προπόνηση με μηχανήματα εκγύμνασης των άνω και κάτω άκρων είναι ιδιαίτερα κοινές μέθοδοι ενδυνάμωσης (Zeng και συν., 2018).

Η ενδυνάμωση των αναπνευστικών μυών οδηγεί σε καλύτερη αναπνευστική λειτουργία , μειώνοντας τη δύσπνοια και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και επιτυγχάνεται μέσω ειδικών αναπνευστικών συσκευών (Zeng και συν., 2018).

Στους ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους και καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης , η καρδιακή αποκατάσταση μέσω της άσκησης αποτελεί την νούμερο 1 σύσταση κλινικής πρακτικής καθώς μειώνει τις πιθανότητες επανεισαγωγής τους στο νοσοκομείο , τα καρδιαγγειακά επεισόδια και την πιθανότητα θανάτου (Hansen και συν., 2021) . Το πρόγραμμα της αποκατάστασης που θα επιλεγεί πρέπει να συνδυάζει συχνότητα, ένταση, διάρκεια και τύπο άσκησης τόσο αερόβιας όσο και ενδυνάμωσης . Προτείνετε ως μια γενικότερη οδηγία, η αεροβική άσκηση να γίνεται σε συχνότητα από 3 φορές την εβδομάδα έως και 6-7 φορές την εβδομάδα με μέτρια έως υψηλή ένταση. Η άσκηση ενδυνάμωσης συστήνεται να γίνεται 2 φορές την εβδομάδα, με 12-15 επαναλήψεις κάθε σετ ασκήσεων. Το πρόγραμμα της άσκησης πρέπει να οργανώνεται έτσι ώστε η κατανάλωση ενέργειας να είναι 1000-2000 kcal εβδομαδιαίως (Ambrosetti και συν., 2020). Η ένταση των ασκήσεων πρέπει να αποφασίζεται σωστά γιατί αυτό οδηγεί σε προγράμματα ασκήσεων τα οποία είναι περισσότερο αποτελεσματικά. Η ένταση της άσκησης έχει συνδυαστεί με σχετικά υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης δυσμενών καρδιολογικών συμβάντων και γι' αυτό πρέπει να είναι ιδιαίτερη προσεκτική η εφαρμογή της και να λαμβάνεται υπόψη οι ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς (Hansen και συν., 2021).

2.5.2 Προγράμματα αποκατάστασης στην COVID -19 και μετά COVID-19 εποχή

Η πανδημία COVID-19 επηρέασε δυσμενώς όλες τις υπηρεσίες παροχής υγείας παγκοσμίως. Όλα τα μέτρα και προφυλάξεις που χρειάστηκε να παρθούν για τη μείωση της διασποράς της νόσου και την προστασία του υγειονομικού προσωπικού και των ασθενών από τον ιό, οδήγησαν σε υιοθέτηση νέων πρακτικών στην παροχή υπηρεσιών υγείας. Η χρήση και διάδοση της τεχνολογίας οδήγησε στην εξάπλωση της εξ αποστάσεως επικοινωνίας και στη συγκεκριμένη περίπτωση, που αφορά την αποκατάσταση ασθενών με χρόνο καρδιαγγειακά και αναπνευστικά προβλήματα, της τηλε-αποκατάστασης.

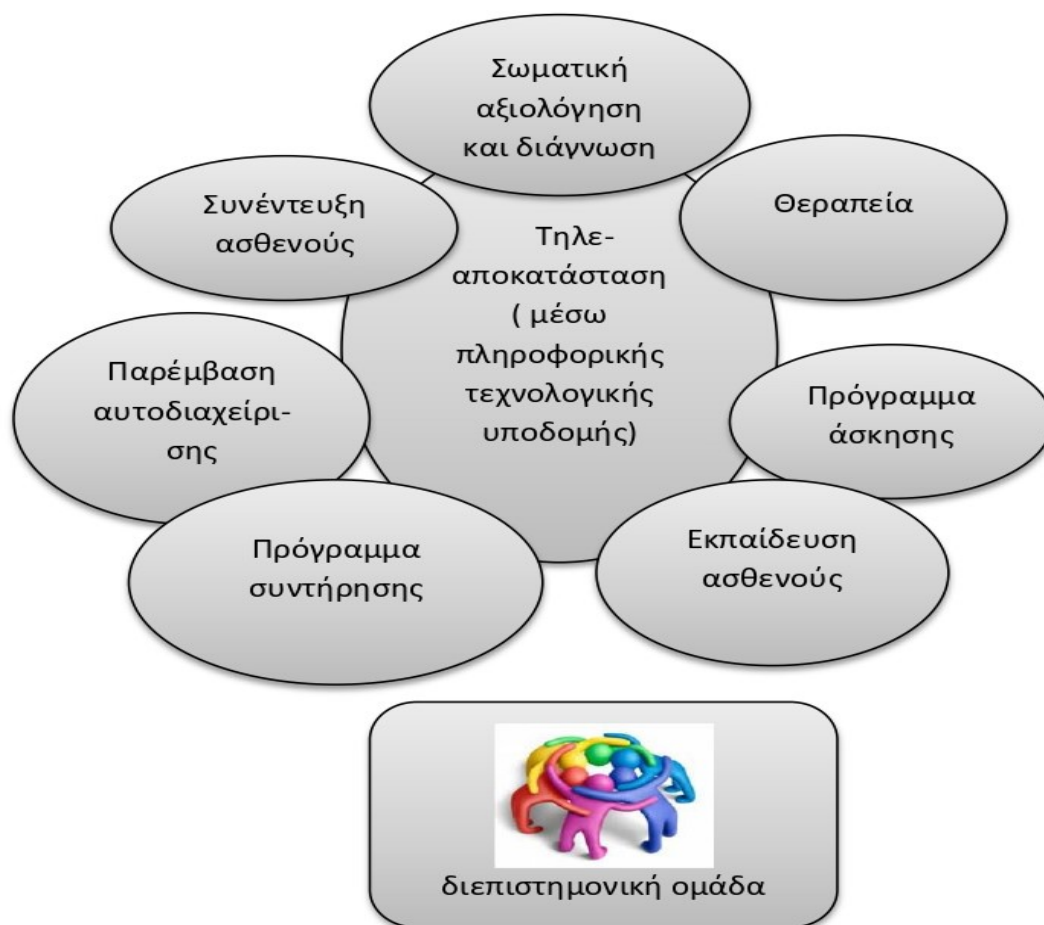
Η Αμερικάνικη Ένωση Αποκατάστασης Άσκησης ανακοίνωσε ότι κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 το 50% των φυσιοθεραπευτών ανέφεραν ότι παρείχαν υπηρεσίες μέσω ζωντανών συνδέσεων ενώ πριν την πανδημία το ποσοστό αυτό ήταν μόλις 2% (Tsutsui και συν., 2021). Καθώς οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε σοβαρές επιπλοκές μετά από μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 οι διά ζώσης συνεδρίες αποκατάστασης δεν ήταν επιλογή, παρά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις όταν η διασπορά του ιού στην κοινότητα ήταν χαμηλή (Lipri και συν., 2020) και πάντα με τη χρήση προσωπικών μέσων προφύλαξης όπως μάσκα, γάντια, αντισηπτικά.

Η τηλε-αποκατάσταση μπορεί να επιτευχτεί με διάφορους τρόπους, περιλαμβάνοντας συνεδρίες διά ζώσης, μέσω βίντεο είτε και με τα δύο. Μπορεί να απευθύνεται σε συγκεκριμένο ασθενή ή σε κάποιο κέντρο αποκατάστασης.

Οι πρώτες μελέτες που αφορούσαν την τηλε-αποκατάσταση πραγματοποιήθηκαν το 1998 (Burns και συν., 1998). Από τότε η χρήση της τεχνολογίας για τηλε-αποκατάσταση, σαν εναλλακτική μέθοδο αποκατάστασης, έχει αυξηθεί και αφορούσε κυρίως ασθενείς που χρειάζονταν καρδιολογική, μυοσκελετική και νευρολογική αποκατάσταση (Peretti και συν., 2017) όπως επίσης και σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Τα αποτελέσματα των προγραμμάτων αυτών ήταν αντικρουόμενα. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι σχετίστηκαν με βελτίωση του επιπέδου ενεργοποίησης και ικανοποίησης των ασθενών (Tsai και συν., 2017) και άλλες δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών και των κλασικών προγραμμάτων του παρελθόντος (Hansen και συν., 2020).

Ο λόγος για τις παραπάνω διαφορές είναι η ετερογένεια του σχεδιασμού αυτών των προγραμμάτων αλλά και των τεχνολογιών που χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή τους . Στην Εικ 7 αποτυπώνονται οι διάφοροι παράγοντες που συμμετέχουν στα προγράμματα τηλε-αποκατάστασης και που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά τους (Tsutsui και συν., 2021).



Εικόνα 7. Οι διάφοροι παράγοντες που εμπλέκονται στην τηλε-αποκατάσταση Η τηλε-αποκατάσταση παρέχεται στους ασθενείς μέσω πληροφορικής τεχνολογικής υποδομής και τα στοιχεία της είναι παρόμοια μ' εκείνα ενός κλασσικού προγράμματος αποκατάστασης ασθενών με ΧΑΠ (Tsutsumi και συν., 2021)

2.5.3 Προγράμματα αποκατάστασης σε ασθενείς Long COVID -19 ή με σύνδρομο Post COVID -19

Η εφαρμογή κάποιου προγράμματος αποκατάστασης σε ασθενείς long COVID -19 ή με σύνδρομο post COVID -19 προϋποθέτει αρχικά την εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών και τον αποκλεισμό ή αντιμετώπιση άλλων υποκείμενων νοσημάτων. Εφ' όσον γίνει η διάγνωση της Post COVID -19 τότε ο ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε μια ομάδα επιστημόνων που θα αναλάβει την αποκατάστασή του (Norpp και συν., 2022) . Η ομάδα μπορεί να αποτελείται από γιατρούς , φυσικοθεραπευτές, λογοθεραπευτές, διαιτολόγους και κοινωνικούς λειτουργούς (Compagno και συν., 2022). Η εκτίμηση για μειωμένη καρδιακή ή αναπνευστική λειτουργία είναι απαραίτητη έτσι ώστε να εφαρμοστούν προγράμματα αποκατάστασης τα οποία είναι ιδιαίτερα απαιτητικά σε κατανάλωση οξυγόνου (WHO, 2020).

Τα προγράμματα άσκησης που προτείνονται σε ασθενείς long COVID -19 ή με σύνδρομο post COVID -19 είναι ελαφρά αεροβική άσκηση ανάλογα με τις προσωπικές ικανότητες και αντοχές τους (McNarry και συν., 2022). Η δυσκολία των ασκήσεων αυξάνεται σταδιακά εντός των αντοχών του ασθενούς και μέχρι να σημειωθεί βελτίωση στα συμπτώματα της αδυναμίας και της δύσπνοιας κάτι που τυπικά επιτυγχάνεται εντός 4 με 6 εβδομάδων (Jimeno-Almazan και συν., 2022). Η αποκατάσταση περιλαμβάνει επίσης και ασκήσεις αναπνοής που στόχο έχουν να ελέγξουν την αργή και βαθιά αναπνοή , να ενδυναμώσουν την αποτελεσματικότητα των αναπνευστικών μυών και ιδιαίτερα του διαφράγματος. Η εισπνοή πρέπει να γίνεται από τη μύτη, εκτείνοντας τη θωρακική και κοιλιακή κοιλότητα και η εκπνοή από το στόμα . Αυτές οι ελαφρές αεροβικές και αναπνευστικές ασκήσεις πρέπει να γίνονται καθημερινά σε συνεδρίες των 5-10 λεπτών για αρκετές φορές μέσα στην ημέρα. Συνοπτικά παρουσιάζονται στον Πίν 3. Απαραίτητη επίσης είναι και η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και της ψυχικής τους υγείας (Greenhalgh και συν., 2020). Μέσω αυτών των προγραμμάτων αποκατάστασης διαπιστώθηκε βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία, χωρίς πλήρη ίαση , βελτίωση του συμπτώματος της αδυναμίας (Stavrou και συν., 2021) ενώ τα νευρολογικά συμπτώματα παρέμειναν (Puchner και συν., 2021) (Yong και συν., 2021).

Λόγω του κινδύνου μόλυνσης από τον ιό SARS-CoV-2 και των μέτρων για τον περιορισμό της διασποράς του ιού, η τηλε-αποκατάσταση εφαρμόστηκε αναγκαστικά σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών long COVID -19 ή με σύνδρομο post COVID -19. Η αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων τηλε-αποκατάστασης αποδείχθηκε η ίδια με αυτά των διά ζώσης προγραμμάτων (Vieira και συν., 2022), (Stavrou και συν., 2022), (Bernal-Utera και συν., 2022) αν και οι σχετικές μελέτες που έχουν εκπονηθεί δεν είναι ιδιαίτερα πολλές. Η τηλε-αποκατάσταση αν και έχει το πλεονέκτημα να είναι περισσότερο προσβάσιμη σε σχέση με τις παραδοσιακές μέθοδοι αποκατάστασης, εν τούτοις αντιμετωπίζει κάποιες προκλήσεις όπως η έλλειψη τεχνολογικής κατάρτισης, ιδιαίτερα των ηλικιωμένων ατόμων και η έλλειψη φυσικής επαφής (Saaei και συν., 2021).

Πίνακας. 3 Προγράμματα άσκησης ασθενών COVID-19 (Cattadori και συν., 2022)

Πρόγραμμα Άσκησης ασθενών COVID-19
➤ -4/5 συνεδρίες/ εβδομάδα για 6 εβδομάδες ➤ Αεροβική Άσκηση :βηματισμός, περπάτημα, τρέξιμο σε διάδρομο: 5-30 min έως 40-60% μέγιστου καρδιακού ρυθμού ➤ Ασκήσεις Αντιστάσεων : άσκηση του άνω και κάτω μέρος του σώματος: 30-80% του 1 RM* : 8-12 επαναλήψεις ➤ Αναπνευστικές Ασκήσεις: χρησιμοποιώντας μια αντίσταση χεριών του εμπορίου, 3 ομάδες επαναλήψεων με 10 αναπνοές 2 φορές ημερησίως για 4 εβδομάδες με χρήση έως και 60 % της μέγιστης εκπνευστικής ικανότητας και ενδιάμεσα μια περίοδο ανάπαυσης 1 min ➤ Άσκηση Βίαιης Εκπνοής :3 επαναλήψεις, 10 προσπάθειες ενεργού βήχα σε κάθε επανάληψη ➤ Άσκηση των διαφραγματικών μυών: 30 μέγιστες διαφραγματικές συσπάσεις σε ύπτια θέση, τοποθετώντας ένα βάρος (1-3 Kg) στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα για να εμποδιστεί η κάθοδος του διαφράγματος ➤ - Ασκήσεις χαλάρωσης : Οι αναπνευστικού μυς χαλαρώνουν κάτω από την καθοδήγηση ενός επαγγελματία αποκατάστασης ; Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια ή πλάγια θέση με τα γόνατα λυγισμένα για να έχει σωστή θέση η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και οι ασθενείς κινούν τα χέρια τους σε κάμψη, απαγωγή, οριζόντια έκταση και περιστροφή.

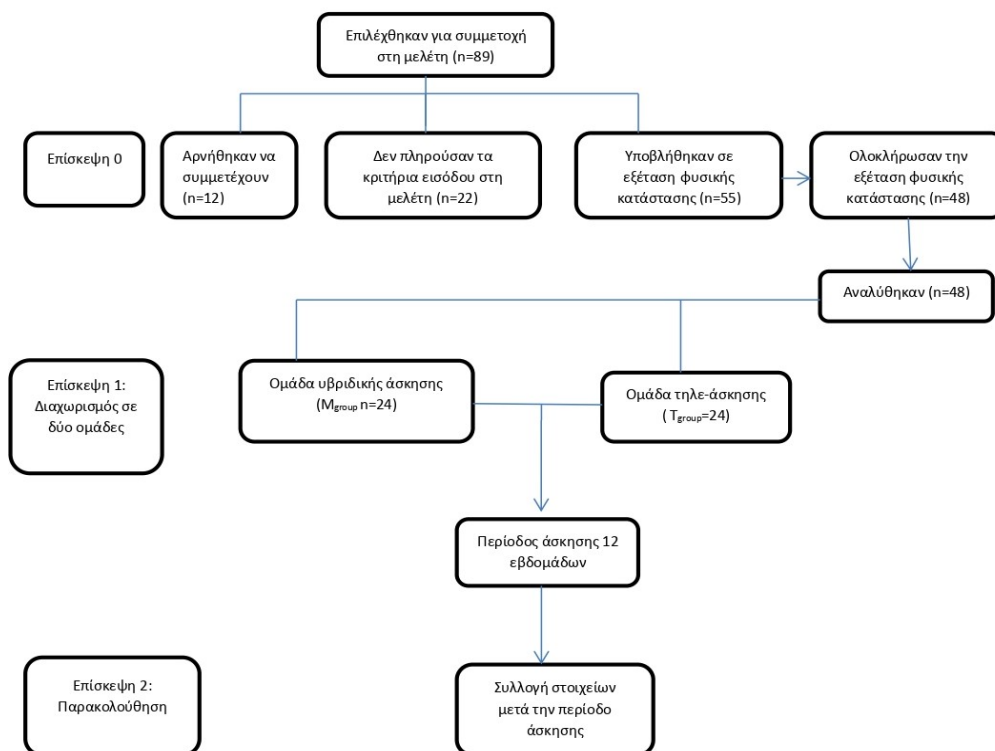
* RM: one Repetition Maximum: Το μέγιστο βάρος που ένας ενήλικας μπορεί να σηκώσει σε μια προσπάθεια με τη χρήση σωστής τεχνικής και που αποτελεί την ιδανική σταθερά αξιολόγησης της δύναμης

Κεφάλαιο 3.

Μεθοδολογία

3.1.Συμμετέχοντες

Για την έρευνα μας επιλέξαμε σαράντα οκτώ ($n=48$) ασθενείς με ιστορικό νοσηλείας για COVID-19 από την Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κατά την περίοδο Σεπτέμβριος του 2021 έως Δεκέμβριος 2021 (Σχήμα 1). Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες χρησιμοποιώντας την τεχνική της τυχαιοποίησης με μπλοκ [15]: α) ομάδα Υβριδικής άσκησης (ΥΑ ομάδα: δύο φορές την εβδομάδα επιβλεπόμενη άσκηση στο Κέντρο Πνευμονικής Αποκατάστασης του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας συν μία φορά την εβδομάδα τηλε-άσκηση με τη χρήση της πλατφόρμας Unique Safe Tele-Exercise Project) και β) ομάδα τηλε-άσκησης (ΤΑ ομάδα: τρεις φορές την εβδομάδα τηλε-άσκηση με τη χρήση της πλατφόρμας Unique Safe Tele-Exercise Project). Κοινό χαρακτηριστικό των συμμετεχόντων αποτέλεσε το γεγονός ότι η ένταξη τους στο πρόγραμμα έγινε δύο μήνες μετά το εξιτήριο τους από το νοσοκομείο. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους αφού πρώτα ενημερώθηκαν για τις διαδικασίες της μελέτης. Η μελέτη είχε την έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (Αρ. Πρ. 15314/21, 04-2021).



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής. Από το σύνολο των επιλεγθέντων ασθενών οι 12 αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη μας με αιτιολόγηση <δε μπορώ να τα καταφέρω> και <αισθάνομαι κουρασμένος>.

3.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού αφορούσαν ασθενείς ,οι οποίοι παρουσίαζαν οποιαδήποτε αντένδειξη (απόλυτη ή σχετική) μετά από την εφαρμογή της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης σε διάδρομο χωρίς κλίση (6 minutes Walking Test- 6MWT), όπως χαμηλός κορεσμού οξυγόνου < 80%, πόνος στο στήθος ή ταχυκαρδία (Holland και συν., 2014), είχαν αποτύχει στη δοκιμασία ισορροπίας stork stand με ανοιχτά μάτια (σημείο διατομής < 30 s) (Castillo-Rodriguez και συν., 2020), ήταν ακραία παχύσαρκοι ($\Delta MΣ \geq 40 \text{ kg/m}^2$) και εμφάνιζαν οποιαδήποτε ψυχική νόσο και μυοσκελετική αναπηρία που θα μπορούσε να επηρεάσει τη μέγιστη ικανότητα άσκησης (Stavrou και συν., 2020; 2021).

3.3 Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη περιλάμβανε δύο μεθόδους άσκησης διάρκειας 12 εβδομάδων : την υβριδική μέθοδο άσκησης , που συνδυάζει συνεδρίες άσκησης στο Κέντρο Πνευμονικής Αποκατάστασης του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και κατ' οίκον και την μέθοδο τηλε-άσκησης κατ' οίκον. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε τη συλλογή των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, την ανάλυση της σύστασης σώματος και του οξειδωτικού στρες, την αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης και της πνευμονικής λειτουργίας καθώς και τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων (ποιότητας ύπνου και γνωστικής ικανότητας). Οι μετρήσεις αυτές επαναλήφθηκαν μετά από την περίοδο παρέμβασης διάρκειας 3 μηνών.

3.4 Συλλογή δεδομένων

3.4.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά.

Για τη μέτρηση του αναστήματος χρησιμοποιήθηκε αναστημόμετρο (Seca 700, Αμβούργο, Γερμανία).

Για όλες τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε μετροταινία ακρίβειας cm (οι μετρήσεις είχαν επίπεδο ακρίβειας cm).

Μετρήθηκε η περίμετρος θώρακος κατά τη μέγιστη εισπνευστική και εκπνευστική προσπάθεια και στη συνέχεια καταγράφηκε η Διαφορά περιμέτρου θώρακος (Δchest, Seca 201, Hamburg, Germany) (Norton και συν., 1996). Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε από όρθια θέση και με απαγωγή των άνω άκρων και μετρήθηκε μεταξύ έκτης και έβδομης πλευράς .

Η μέτρηση για την περίμετρο λαιμού έγινε μεταξύ 3ου και 4ου αυχενικού σπονδύλου ακριβώς κάτω από τον λάρυγγα και κάθετα στο μακρύ άξονα του λαιμού (Seca 201, Hamburg, Germany) (Norton και συν., 1996). Τα άτομα , κατά τη μέτρηση, πρέπει να κοιτούν μπροστά και οι ώμοι τους να είναι κάτω (όχι καμπουριασμένοι).

Για την περίμετρο των ισχίων μετρήθηκε η επιφάνεια της ευρύτερης περιοχής των γλουτών ενώ η περιοχή της λαγόνιας ακρολοφίας χρησιμοποιήθηκε κατά τη μέτρηση της περιφέρειας μέσης (WHO,2008). Επίσης έγινε ο υπολογισμός του λόγου μέσης-ισχίων διαιρώντας τη τιμή της περιφέρειας μέσης με την τιμή της περιμέτρου των ισχίων.

Οι μετρήσεις του ύψους του σώματος, της περιφέρειας στήθους της περιφέρειας του λαιμού και του λόγου μέσης-ισχίων πραγματοποιήθηκαν τρεις φορές προκειμένου να διασφαλιστεί η εγκυρότητα.

3.4.2 Σύσταση σώματος.

Η μάζα σώματος (kg) και οι δείκτες σύστασης σώματος: μυϊκή μάζα, ποσοστό σωματικού λίπους, σπλαχνικό λίπος, άλιπη σωματική μάζα και το συνολικό νερό του σώματος, μετρήθηκαν με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (Tanita MC-980, Arlington Heights, IL, USA)(Stavrou και συν., 2021).

Υπολογίστηκε επίσης ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) από τον τύπο : $[\text{βάρους (kg)} / \text{ύψους}^2 \text{ (m)}]$ καθώς και η επιφάνεια σώματος (ΕΣ) από τον τύπο : $[(\text{Υψος(cm)} \times \text{Βάρος(kg)})/3600]$ (Mosteller και συν., 1987).

3.4.3 Οξειδωτικό στρες - αντιοξειδωτική ικανότητα.

Είκοσι λεπτά πριν από την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT), οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δειγματοληψία περιφερικού φλεβικού αίματος (δείγμα 10 ml) (Stavrou και συν., 2021). Σε όλους τους ασθενείς είχε ζητηθεί να νηστέψουν το προηγούμενο βράδυ. Έτσι, ελήφθησαν υπόψη τα επίπεδα των δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου (ανάλυση d-ROMs) και η αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος (ανάλυση PAT) (Free Radical Analytical System, FRAS5, Parma, Italy) προκειμένου να αξιολογηθεί η οξειδοαναγωγική ομοιόσταση συνδυάζοντας έναν οξειδωτικό μεταβολίτη και μια εκτίμηση των αντιοξειδωτικών στο συγκεκριμένο δείγμα (Stavrou και συν., 2021).

3.4.4 Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού.

Χρησιμοποιώντας τον πνευμονοταχογράφο MasterScreen-CPX (VIASYS HealthCare, Γερμανία), κάθε ασθενής πραγματοποίησε τυπική σπироμέτρηση και μέτρηση των πνευμονικών όγκων σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ATS/ERS (Miller και συν., 2005). Για τη μέτρηση των μέγιστων βρόχων όγκου-ροής, ζητήθηκε από τους ασθενείς να παραμείνουν σε καθιστή θέση (γωνία κορμού - ισχίων στις 90°) και να εκτελέσουν τρεις μέγιστους βρόχους όγκου-ροής, από τους οποίους επιλέχθηκε ο μεγαλύτερος. Με τον τρόπο αυτό λαμβάνονταν οι ακόλουθες παράμετροι: ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁), μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) και ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC).

3.4.5 Ερωτηματολόγια

3.4.5.1 Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ύπνου (Pittsburg)

Οι συμμετέχοντες απάντησαν τις 19 ερωτήσεις του ερωτηματολογίου ποιότητας ύπνου (Pittsburg), προκειμένου να γίνει διακριτή η προσωπική τους αντίληψη σχετικά με την φτωχή ή την καλή ποιότητα ύπνου που βίωσαν σε διάστημα προ 30 ημερών (Buysse και συν., 1989), (Perantoni και συν., 2012).

Οι ερωτήσεις δίνουν πληροφορίες σχετικά με: την ποιότητα ύπνου, τη λανθάνουσα κατάσταση ύπνου, τη συνολική διάρκεια ύπνου, την αποτελεσματικότητα του ύπνου, τις διαταραχές ύπνου, την χρήση φαρμάκων και τη δυσλειτουργία του ερωτώμενου κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Η βαθμονόμηση των απαντήσεων είναι από το 0 έως και το 3, με το 3 να αντιστοιχεί σε σοβαρή δυσκολία. Η κλίμακα PSQI έχει συνολική βαθμολογία 0 έως 21, με υψηλότερη βαθμολογία να υποδηλώνει χειρότερη ποιότητα ύπνου, ενώ ένα σκορ 5 ή κάτω από αυτό εκπροσωπεί τον "καλό" ύπνο (Mollayena και συν., 2016).

3.4.5.2 Ερωτηματολόγιο Γνωστικής Λειτουργίας (MoCA)

Για να ανιχνεύσουμε την γνωστική εξασθένηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο γνωστικής λειτουργίας (Montreal Cognitive Assessment - MoCA). Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο είναι ένα διαγνωστικό εργαλείο το οποίο είναι πιο ευαίσθητο για τις ήπιες μορφές γνωστικής εξασθένησης (Lynch και συν., 2022) και τις λειτουργίες συγκεκριμένων γνωστικών τομέων που περιλαμβάνουν: οπτικοχωρικές και εκτελεστικές λειτουργίες, κατονομασία ζώων, προσοχή, γλώσσα, αφαιρετική σκέψη, καθυστερημένη ανάκληση (βραχύχρονη μνήμη) και προσανατολισμό.

Το άθροισμα της βαθμολογίας των ερωτήσεων αποτελεί το τελικό σκορ το οποίο κυμαίνεται από 0 έως 30, τα υψηλότερα σκορ οι υποδηλώνουν μεγαλύτερες επιδόσεις ενώ η σοβαρότητα των γνωστικών διαταραχών ορίστηκε από το επικυρωμένο όριο του 26 (αποδεδειγμένες γνωστικές διαταραχές: < 26) (Nasreddine και συν., 2005).

3.4.6 Ικανότητα για άσκηση

3.4.6.1 6 λεπτή δοκιμασία βάδισης.

Για να αξιολογήσουμε τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών, τους υποβάλλαμε στη δοκιμασία βάδισης έξι λεπτών (6MWT), όπως περιγράφεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS (ATS 2002).

Οι ακόλουθες παράμετροι καταγράφηκαν από τον κλινικό εργοφυσιολόγο πριν την έναρξη, σε κάθε λεπτό βάδισης και στο τέλος του 1ου λεπτού αποκατάστασης (Stavrou και συν., 2021): κορεσμός O₂ (SpO₂) και καρδιακή συχνότητα (HR) (Nonin 9590 Onyx Vantage, ΗΠΑ). Επιπλέον, οι ακόλουθες προκαθορισμένες χρονικές στιγμές της 6MWT: πριν την έναρξη, το τέλος της δοκιμασίας και το 1ο λεπτό της αποκατάστασης, ήταν εκείνες κατά τις οποίες καταγράφηκε η αρτηριακή πίεση (BP, Mac, Tokyo, Japan) και η αυτοαξιολογούμενη κόπωση και δύσπνοια των κάτω άκρων (μέσω της κλίμακας Borg Scale CR10) (Borg και συν., 2010).

Καταγράφηκαν επίσης άλλες μετρήσεις της λειτουργικής ικανότητας, όπως η διανυόμενη απόσταση (μετά το 6MWT), η εκτιμώμενη πρόσληψη οξυγόνου (Ross, et al. 2010) $[O_2 \text{ uptake (ml/min/kg)}] = 4,948 + 0,023 \times \text{απόσταση (m)}]$ και το μεταβολικό ισοδύναμο $[METs = O_2 \text{ uptake (ml/min/kg)} / 3,5]$.

3.4.6.2 30s Sit-to-Stand

Εντός 30 δευτερολέπτων, ζητήθηκε από τους ασθενείς να εκτελέσουν όσο το δυνατόν περισσότερες επαναλήψεις με αυτορυθμιζόμενο ρυθμό (ασφαλή και άνετο) από καθιστή σε όρθια θέση από καρέκλα ύψους 46 cm (Reychler και συν., 2018), (Stavrou και συν., 2022) Η προτεινόμενη θέση των χεριών ήταν σταυρωμένη στους ώμους, ώστε να μην χρησιμοποιούν τα χέρια τους ως στήριγμα (Reychler και συν., 2018). Επιπλέον, προκειμένου να παρατηρηθεί τυχόν αποκορεσμός οξυγόνου των ασθενών λόγω της προσπάθειάς τους, καταγράφηκαν το SpO₂ και ο καρδιακός ρυθμός (Nonin 9590 Onyx Vantage, ΗΠΑ) πριν και μετά τη δοκιμασία.

3.4.6.3 Χειροδυναμομέτρηση

Χρησιμοποιώντας το ηλεκτρονικό δυναμόμετρο (Camry, EH 101, South El Monte, CA, ΗΠΑ), οι ασθενείς καθοδηγήθηκαν από τον κλινικό εργοφυσιολόγο σχετικά με τον σωστό τρόπο διεξαγωγής της χειροδυναμομέτρησης. Δόθηκαν οι ακόλουθες οδηγίες: α) ο αγκώνας θα πρέπει να είναι λυγισμένος σε γωνία 90ο και τοποθετημένος στο πλάι του σώματος, β) το αντιβράχιο και ο καρπός θα πρέπει να παραμένουν σε ουδέτερη θέση, γ) και η λαβή της συσκευής να ακουμπά στο μέσο των τεσσάρων δακτύλων (Stavrou και συν., 2018).

3.5 Προγράμματα άσκησης

Τα προγράμματα άσκησης και για τις δύο ομάδες εκτελέστηκαν και υποστηρίχτηκαν από την πλατφόρμα του Unique Safe Tele-Exercise Project (<https://ustep.gr>). Το πρόγραμμα παρεμβάσεων διήρκησε 3 μήνες, με κάθε ασθενή να συμμετέχει σε 3 συνεδρίες την εβδομάδα και διάρκεια 60 λεπτά ανά προπόνηση. Για κάθε ασθενή υπήρχαν εξατομικευμένες συνεδρίες, ενώ η δομή τους περιγράφεται στον Πίνακα 4:

Πίνακας 4. Δομή εξατομικευμένων προπονητικών συνεδριών

Στάδια προπονητικής συνεδρίας	Διάρκεια	Είδος άσκησης
Προθέρμανση	5 λεπτά	Ασκήσεις κινητικότητας και αναπνευστικές ασκήσεις (π.χ. Pilates και yoga)για τα άνω και κάτω άκρα (2 σετ για 20 δευτερόλεπτα κάθε άσκηση με 20 δευτερόλεπτα ανάπαυσης)
Αερόβια άσκηση	30 λεπτά	Συνεχές περπάτημα σε εξωτερικό χώρο. Η ένταση υπολογίστηκε σύμφωνα με την 6MWT (μέγιστη τιμή ΚΣ κατά τη διάρκεια της 6MWT και αυτοαναφερόμενη αίσθηση δύσπνοιας και κόπωσης των κάτω άκρων σύμφωνα με τις κλίμακες Borg)
Πολυαρθρικές ασκήσεις δύναμης για τη βελτίωση της δύναμης των άνω και κάτω άκρων	20 λεπτά	Η ένταση υπολογίστηκε σύμφωνα με τη δοκιμασία δύναμης χειρολαβής και τη δοκιμασία 30 δευτερολέπτων καθιστής στάσης (3 σετ για 8-12 επαναλήψεις με 40 δευτερόλεπτα ανάπαυσης)
Αποθεραπεία	5 λεπτά	Ασκήσεις κινητικότητας και αναπνευστικές ασκήσεις για τα άνω και κάτω άκρα (2 σετ για 20 δευτερόλεπτα κάθε άσκηση με 20 δευτερόλεπτα ανάπαυσης)

3.6 Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (SD) και συχνότητα (%), κατά περίπτωση. Η κανονικότητα των δεδομένων αξιολογήθηκε με τη δοκιμή Kolmogorov-Smirnov One Sample test. Το Independent Samples T-Test χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των ομάδων (ομάδα υβριδικού τρόπου άσκησης έναντι της ομάδας τηλε-άσκησης). Το Paired T-Test χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των διαφορών πριν και μετά την περίοδο άσκησης παρεμβάσεων 12 εβδομάδων.

Για όλες τις δοκιμές, μια τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο IBM SPSS 21 (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA).

Κεφάλαιο 4

Αποτελέσματα

Πίνακας 5. Σύσταση σώματος, οξειδωτικό στρες, ποιότητα ύπνου, γνωστικές και αναπνευστικές επιδόσεις, αποτελέσματα υβριδικού τρόπου άσκησης και ομάδας τηλε-άσκησης. Τα δεδομένα εκφράζονται ως ποσοστό, μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση.

		Ομάδα Υβριδικής άσκησης (ΥΑ)		Ομάδα τηλε-άσκησης (ΤΑ)	
		Αρχική μέτρηση	Μετά από 12 εβδομάδες	Αρχική μέτρηση	Μετά από 12 εβδομάδες
Ηλικία	έτη	60.0 $\pm$ 10.5	-	58.7 $\pm$ 9.5	-
Δείκτης μάζας σώματος	kg/m ²	30.5 $\pm$ 4.0	30.7 $\pm$ 4.0	27.9 $\pm$ 4.9	28.9 $\pm$ 4.8 [#]
Επιφάνεια σώματος	m ²	2.1 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.4
Άλιπη μάζα σώματος	kg	62.1 $\pm$ 6.5	62.4 $\pm$ 6.5	58.7 $\pm$ 7.1	59.9 $\pm$ 7.4
Σωματικό λίπος	%	32.9 $\pm$ 9.2	30.8 $\pm$ 8.5 [#]	32.7 $\pm$ 9.6	31.0 $\pm$ 9.0
Μυϊκή μάζα	kg	29.8 $\pm$ 4.5	33.5 $\pm$ 7.4 [#]	29.7 $\pm$ 4.3	32.8 $\pm$ 13.3
Σπλαχνικό λίπος	score	14.1 $\pm$ 4.3	13.6 $\pm$ 4.3	12.3 $\pm$ 4.2 *	11.2 $\pm$ 4.1 [#]
Περίμετρος λαιμού	cm	40.0 $\pm$ 3.5	38.1 $\pm$ 4.2 [#]	38.2 $\pm$ 3.8	37.9 $\pm$ 3.6
Αναλογία μέσης-ισχίων	m	1.0 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.2
Περίμετρος θώρακα	cm	4.0 $\pm$ 2.2	5.8 $\pm$ 2.0 [#]	5.2 $\pm$ 1.6	5.6 $\pm$ 1.4
d-ROMs	U carr	337.7 $\pm$ 76.3	376.5 $\pm$ 102.4	302.8 $\pm$ 77.0	316.3 $\pm$ 70.2
PAT	U cor	2671.9 $\pm$ 400.1	2823.0 $\pm$ 537.1	2586.7 $\pm$ 414.1	2786.1 $\pm$ 365.4
PSQI	score	4.9 $\pm$ 2.8	5.7 $\pm$ 3.2	3.7 $\pm$ 3.2	3.3 $\pm$ 3.3
MoCA	score	23.8 $\pm$ 3.5	23.6 $\pm$ 3.4	24.2 $\pm$ 3.1	24.8 $\pm$ 2.7
FEV ₁	%	90.7 $\pm$ 18.5	91.7 $\pm$ 19.9	92.4 $\pm$ 16.5	100.2 $\pm$ 15.2 [#]
FVC	προβλεπόμενης %	90.5 $\pm$ 16.6	91.9 $\pm$ 18.5	93.0 $\pm$ 15.3	99.2 $\pm$ 14.3 [#]
PEF	προβλεπόμενης %	106.4 $\pm$ 23.8	102.9 $\pm$ 26.0	106.8 $\pm$ 25.9	113.2 $\pm$ 25.3

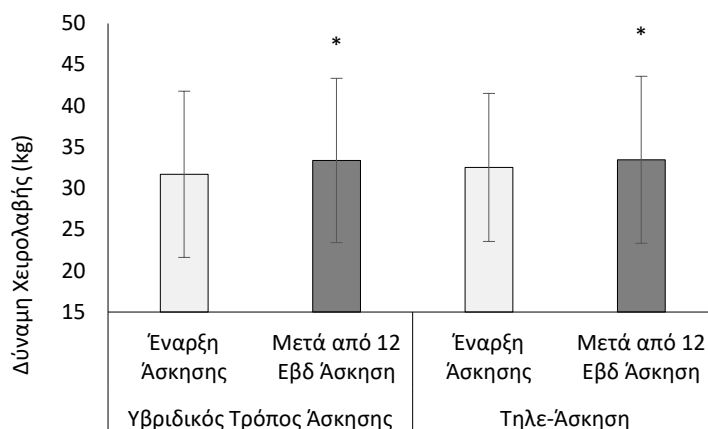
Συντομογραφίες: **d-ROMs**: επίπεδα δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου, **FEV₁** : ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο, **FVC** : ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, **MoCA** : ερωτηματολόγιο γνωστικής αξιολόγησης του Μόντρεαλ, **PAT** : αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος, **PEF** : μέγιστη εκπνευστική ροή, **PSQI** : ερωτηματολόγιο ποιότητας ύπνου του Πίτσμπουργκ, **Περίμετρος θώρακα (Achest)**: διαφορά περιφέρειας θώρακα μεταξύ μέγιστης εισπνοής και εκπνοής.

*p<0,05 μεταξύ της αρχικής τιμής και μετά από άσκηση 12 εβδομάδων, #p<0,05 μεταξύ των ομάδων.

4.1 Δοκιμασίες φυσικής κατάστασης

4.1.1. Δοκιμασία δύναμης χειρολαβής

Η δοκιμασία δύναμης χειρολαβής δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ομάδας ΥΑ και της ομάδας ΤΑ κατά την έναρξη ($31,7 \pm 10,1$ έναντι $32,5 \pm 9,0$ kg, $p=0,761$, Σχήμα 2) και μετά την περίοδο παρέμβασης 12 εβδομάδων ($33,4 \pm 10,0$ έναντι $33,5 \pm 10,1$ kg, $p=0,978$, Σχήμα 2). Μετά από 12 εβδομάδες η ομάδα ΥΑ αύξησε τη δύναμη χειρολαβής κατά $9,0 \pm 7,2$ % ($t(23)=-2,239$, $p=0,035$, Σχήμα 2). Η ομάδα ΤΑ μετά από 12 εβδομάδες αύξησε τη δύναμη χειρολαβής κατά $9,1 \pm 7,5$ % ($t(24)=-2,268$, $p=0,040$, Σχήμα 2).

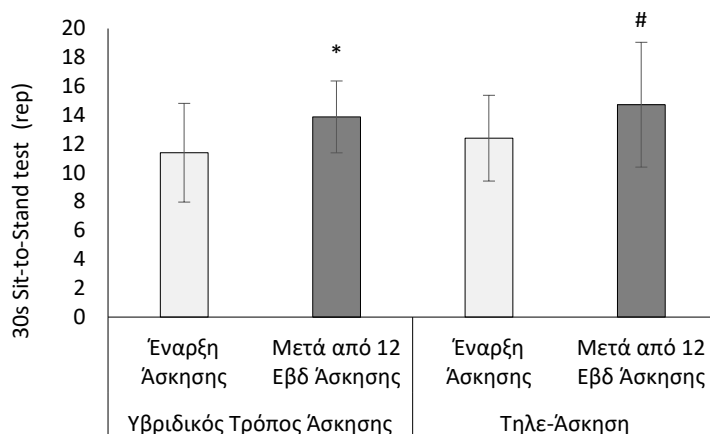


Σχήμα 2. Μεταβολές στη δοκιμασία δύναμης χειρολαβής κατά την έναρξη και μετά την περίοδο άσκησης 12 εβδομάδων (μετά από 12 εβδομάδες) στις ομάδες υβριδικού τρόπου άσκησης και τηλε-άσκησης. * $p < 0,05$ μεταξύ της αρχικής μέτρησης και μετά από 12 εβδομάδες

4.1.2. Δοκιμασία 30s Sit-to-stand

Η δοκιμασία 30s Sit-to-stand δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των ομάδων ΥΑ και ΤΑ κατά την έναρξη ($11,4 \pm 3,4$ έναντι $12,4 \pm 3,0$ επαναλήψεων, $p=0,262$, Σχήμα 3) και μετά την περίοδο παρέμβασης 12 εβδομάδων ($13,9 \pm 2,5$ έναντι $14,7 \pm 4,3$ επαναλήψεων, $p=0,409$, Σχήμα 3). Μετά από 12 εβδομάδες η ΥΑ αύξησε τις επαναλήψεις σε ποσοστό $19,8 \pm 15,9$ % ($t(23)=-5,099$, $p < 0,001$, Σχήμα 3). Η ομάδα ΤΑ μετά από 12 εβδομάδες αύξησε τις επαναλήψεις σε $23,9 \pm 7,7$ %, ($t(24)=-2,762$, $p=0,011$, Σχήμα 3).

Οι διαφορές μεταξύ της αρχής και του τέλους της δοκιμασίας 30s Sit-to-Stand, ΔSpO_2 δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων κατά την αρχική περίοδο και μετά από 12 εβδομάδες. Η ομάδα ΥΑ προσδιόρισε τον αποκορεσμό μετά τις επαναλήψεις στο $34,2 \pm 39,1$ % ($t(23)=2,348$, $p=0,028$) και η ομάδα ΤΑ προσδιόρισε τον αποκορεσμό μετά τις επαναλήψεις στο $57,7 \pm 34,7$ %, ($t(24)=3,006$, $p=0,006$).

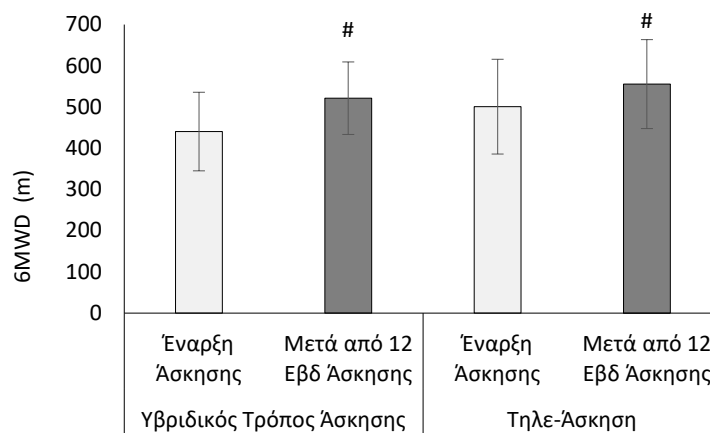


Σχήμα 3. Μεταβολές στη δοκιμασία 30s Sit-to-stand κατά την έναρξη και μετά την περίοδο άσκησης των 12 εβδομάδων (μετά από 12 εβδομάδες) στις ομάδες υβριδικού τρόπου άσκησης και τηλε-άσκησης. * $p < 0,05$ και # $p < 0,001$

4.1.3. Δοκιμασία 6MWD

Μετά την περίοδο παρέμβασης των 12 εβδομάδων, η επίδοση της 6λεπτης απόστασης βάδισης (6MWD) βελτιώθηκε και στις δύο ομάδες σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές (Σχήμα 4). Στην ομάδα ΥΑ παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης της απόστασης σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ στην 6MWD ($15,5 \pm 12,4$ % έναντι $13,7 \pm 12,8$ %, Σχήμα 4). Μετά από 12 εβδομάδες η ομάδα ΥΑ αύξησε την καλυπτόμενη απόσταση σε $80,9 \pm 7,3$ m ($t(23)=-6,279$, $p < 0,001$), ενώ η ομάδα ΤΑ αύξησε την καλυπτόμενη απόσταση σε $54,8 \pm 7,1$ m ($t(24)=-5,650$, $p < 0,001$). Κατά τη αρχική μέτρηση, η SpO_2 στο τέλος της 6MWT εμφανίστηκε σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με τις τιμές κατά την έναρξη της δοκιμασίας και στις δύο ομάδες, ενώ παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης της SpO_2 στην ομάδα ΤΑ ($-3,5 \pm 3,6$ % έναντι $-2,6 \pm 2,5$ %, $p < 0,001$). Μετά από 12 εβδομάδες δεν εμφανίστηκε σημαντική

πτώση του SpO_2 σε σύγκριση με τις τιμές κατά την έναρξη της δοκιμασίας και στις δύο ομάδες (YA: $-2,3 \pm 0,9$ % έναντι TA: $-2,1 \pm 1,1$ %, $p=0,365$)



Σχήμα 4. Μεταβολές στην απόδοση της 6λεπτης απόστασης βάδισης (6MWD) κατά την έναρξη και μετά την περίοδο άσκησης παρέμβασης 12 εβδομάδων (μετά από 12 εβδομάδες) στις ομάδες υβριδικού τρόπου άσκησης και τηλε-άσκησης. # $p<0,001$ μεταξύ της αρχικής μέτρησης και μετά από 12 εβδομάδες

4.1.4 Κόπωση στα κάτω άκρα και δύσπνοια

Κατά την αρχική μέτρηση, οι κλίμακες Borg δεν έδειξαν διαφορά μεταξύ της ομάδας YA και της ομάδας TA πριν (κόπωση ποδιών: $0,5 \pm 0,8$ έναντι $0,7 \pm 0,9$ βαθμών, $p=0,347$, δύσπνοια: $0,3 \pm 0,6$ vs. $0,5 \pm 0,8$ βαθμολογία, $p=0,353$) και στο τέλος της 6MWT (κόπωση ποδιών: $1,3 \pm 1,2$ vs. $1,8 \pm 1,4$ βαθμολογία, $p=0,198$, δύσπνοια: $1,4 \pm 1,6$ έναντι $2,0 \pm 1,7$ βαθμών, $p=0,224$).

Μετά την περίοδο άσκησης 12 εβδομάδων οι κλίμακες Borg έδειξαν χαμηλότερες τιμές στην YA πριν την 6MWT (κόπωση ποδιών: $0,1 \pm 0,3$ vs. $0,7 \pm 1,3$ βαθμολογία, $t(45)=-2,324$, $p=0,025$, δύσπνοια: $0,1 \pm 0,3$ vs. $0,6 \pm 1,0$ βαθμολογία, $t(47)=-2,235$, $p=0,024$) σε σύγκριση με την ομάδα TA.

Επιπλέον, μετά την περίοδο άσκησης οι κλίμακες Borg δεν παρουσίασαν διαφορές μεταξύ της ΥΑ ομάδας και της ΤΑ ομάδας στο τέλος της 6MWT (κόπωση ποδιών: $1,0 \pm 1,0$ έναντι $1,4 \pm 2,2$ βαθμών, $p=0,370$, δύσπνοια: $0,5 \pm 0,8$ έναντι $1,0 \pm 1,4$ βαθμολογίας, $p=0,171$).

Μετά την περίοδο άσκησης των 12 εβδομάδων η ΥΑ ομάδα μείωσε την αυτοαναφερόμενη κόπωση των ποδιών στην αρχική τιμή ($-3,2 \pm 1,9$ %, $t(23)=2,099$, $p=0,047$), αλλά δεν παρουσίασε διαφορές στο τέλος της 6MWT ($p=0,328$).

Επιπλέον, η αυτοαναφερόμενη δύσπνοια μειώθηκε στο τέλος της 6MWT ($-3,9,8 \pm 1,1$ %, $t(23)=3,412$, $p=0,002$). Η ομάδα ΤΑ μετά από 12 εβδομάδες μείωσε την αυτοαναφερόμενη δύσπνοια στο τέλος της 6MWT ($-3,5 \pm 0,9$ %, $t(24)=2,685$, $p=0,013$).

4.2 Αιμοδυναμικοί παράμετροι

Στην αρχική μέτρηση και μετά την περίοδο άσκησης παρέμβασης 12 εβδομάδων, η συστολική αρτηριακή πίεση στο τέλος της 6MWT παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 6). Η ομάδα ΥΑ παρουσίασε υψηλότερες τιμές (Πίνακας 6). Η καρδιακή συχνότητα δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων και δεν παρουσίασε διαφορές μετά την περίοδο άσκησης.

Πίνακας 6. Αιμοδυναμικές παράμετροι μεταξύ των ομάδων πριν και στο τέλος της δοκιμασίας βάδισης 6 λεπτών (6MWT) κατά την έναρξη και μετά την περίοδο παρέμβασης 12 εβδομάδων σε ασθενείς μετά τον COVID-19

			Ομάδα Υβριδικής Άσκησης (ΥΑ)		Ομάδα Τηλε-Άσκησης (ΤΑ)	
			Αρχική μέτρηση	Μετά από 12εβδομάδες	Αρχική μέτρηση	Μετά από 12 εβδομάδες
Συστολική αρτηριακή πίεση	mmHg	Πριν την δοκιμασία	136.2±15.9	128±9.1 *	125.4±15.3	128.2±13.6
		Στο τέλος του 6MWT	155.8±15.4	151.6±12.3	151.7±26.8 #	146.3±19.8 #
Διαστολική αρτηριακή πίεση	mmHg	Πριν την δοκιμασία	83.1±11.4	83.8±5.6	78.7±7.9	81.0±7.6
		Στο τέλος του 6MWT	86.8±9.1	87.1±6.9	85.2±10.3	81.3±9.2
Καρδιακή συχνότητα	bpm	Πριν την δοκιμασία	77.9±16.0	76.5±11.2	79.2±13.6	76.8±12.9
		Στο τέλος του 6MWT	113.2±19.0	110.6±16.8	123.8±18.4	113.5±17.2

*p<0,05 μεταξύ της αρχικής μέτρησης και μετά την περίοδο άσκησης παρέμβασης 12 εβδομάδων (Μετά από 12-εβδ.), #p<0,05 μεταξύ των ομάδων.

Κεφάλαιο 5

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη ερευνήσε την επίδραση ενός υβριδικού προγράμματος άσκησης σε σχέση με ένα πρόγραμμα τηλε-άσκησης σε ασθενείς με συμπτώματα long – post COVID-19 .Οι ασθενείς αυτοί υποφέρουν από μειωμένη οξυγόνωση και μυϊκή ατροφία και ειδικά αν είχε προηγηθεί νοσηλεία σε νοσοκομείο (Stavrou και συν., 2022). Τα προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης στοχεύουν στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας , στη βελτίωση της μυοσκελετικής λειτουργίας και τη μείωση της αίσθησης της δύσπνοιας (Casaburi και συν., 2009) .

Δοκιμασίες φυσικής κατάστασης. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι μετά από 12 εβδομάδες, και οι δύο ομάδες παρουσίασαν βελτιώσεις στη δύναμη χειρολαβής, 30s sit-to-stand, 6MWD και την αυτοαναφερόμενη δύσπνοια (μετά το 6MWT) κάτι που συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες (Stavrou και συν., 2023) . Η αντίληψη της δύσπνοιας σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19, τη μειωμένη χημειοευαισθησία, την ηλικία, το φύλο και με τη μειωμένη μυϊκή δύναμη , όπως επίσης και από ψυχολογικούς παράγοντες όπως η μοναξιά και ο φόβος της νοσοκομειακής νοσηλείας (Hentsch και συν., 2021). Η ανάλυση αυτών έδειξε διαφορές μεταξύ των ομάδων μόνο για μία από αυτές τις παραμέτρους: η 6MWD για την ομάδα ΥΑ ήταν μεγαλύτερη από την ομάδα ΤΑ ($80,9 \pm 7,3$ m έναντι $54,8 \pm 7,1$ m). Στην προ COVID-19 εποχή οι μελέτες που εκπονούνταν όσον αφορά την τηλε-αποκατάσταση, αναφέρονταν σε ασθενείς με Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Οι έρευνες αυτές κατέδειξαν την τηλε- αποκατάσταση ως έναν εξίσου αποτελεσματικό τρόπο αποκατάστασης με τη δια ζώσης άσκηση (Holland και συν., 2017), (Nolan και συν., 2019), (Chaplin και συν., 2017) αλλά και ένα τρόπο μείωσης της εκ νέου νοσηλείας των ασθενών αυτών σε νοσοκομείο (Vasilopoulou και συν., 2017). Αυτή η προηγούμενη εμπειρία με τους ασθενείς με ΧΑΠ βοήθησε στο να επιλεγούν αντίστοιχα προγράμματα αποκατάστασης και για τους ασθενείς long – post COVID-19 γιατί η συμπτωματολογία είναι κοινή και στις δύο κατηγορίες , με κύριο χαρακτηριστικό τη μειωμένη αναπνευστική λειτουργία.

Πνευμονική λειτουργία. Διαφορές παρατηρήθηκαν και στους δείκτες πνευμονικής λειτουργίας (FEV₁ και FVC) μετά την περίοδο της παρέμβασης και στις δύο ομάδες. Η ομάδα της τηλε-άσκησης παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση τόσο του δείκτη FEV₁ από 92,4±16,5 σε 100,2±15,2 όσο και του δείκτη FVC από 93,0±15,3 σε 99,2±14,3 σε σχέση με την ομάδα υβριδικής άσκησης στην οποία η βελτίωση του δείκτη FEV₁ ήταν από 90,7±18,5 σε 91,7±19,9 και του δείκτη FVC από 90,5±16,6 σε 91,9±18,5.

Η αντίληψη της δύσπνοιας σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19, τη μειωμένη χημειοευαισθησία, την ηλικία, το φύλο και με τη μειωμένη μυϊκή δύναμη , όπως επίσης και από ψυχολογικούς παράγοντες όπως η μοναξιά και ο φόβος της νοσοκομειακής νοσηλείας (Hentsch και συν., 2021). Οι ασθενείς με post- COVID-19 σύνδρομο χαρακτηρίζονται από μειωμένη αναπνευστική λειτουργία η οποία εκδηλώνεται ως μειωμένη ικανότητα πνευμονικής διάχυσης (Nalbandian και συν., 2021) η οποία οφείλεται στην πνευμονική ίνωση που έχουν αναπτύξει, στην προσπάθεια των πνευμόνων τους να ανακάμψουν λειτουργικά μετά από τη νόσηση από τον ιό SARS-CoV-2. Η άσκηση βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία δρώντας είτε στους αναπνευστικούς μυς (π.χ. διάφραγμα) είτε μειώνοντας τη γενικότερη συστηματική φλεγμονή που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2. Το δεύτερο επιτυγχάνεται γιατί η άσκηση προκαλεί αύξηση της κυτταρικής αναγέννησης, της ανοσολογικής απόκρισης και αυξάνει την έκκριση από τους μυς αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών που συνδέονται με τη δέσμευση προ – φλεγμονωδών κυτταροκινών , μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τη γενικότερη φλεγμονή (Zhou και συν., 2016).

Αμοδυναμικοί Παράγοντες. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς που επιβίωσαν της νόσου COVID-19 παρουσίαζαν αυξημένες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με ανάγκη ρύθμισης αυτών με φαρμακευτική αγωγή (De Lorenzo και συν., 2020) και άλλες στις οποίες αναφέρεται ότι η συνδυασμός αεροβικής άσκησης και ασκήσεων ενδυνάμωσης μειώνουν τα επίπεδα της πίεσης του αίματος (Fagard και συν., 2007). Κάτι ανάλογο παρατηρήθηκε και στην δική μας μελέτη κατά την οποία διαπιστώσαμε ότι η συστολική αρτηριακή πίεση που καταγράφηκε στο τέλος της 6MWT ήταν σημαντικά υψηλότερη για την ομάδα ΥΑ, τόσο στην αρχική μέτρηση (136,2±15,9 πριν την έναρξη του 6MWT και 155,8±15,4 μετά το τέλος του 6MWT) όσο και μετά από 12 εβδομάδες (128±9,1 πριν την έναρξη του 6MWT και 151,6±12,3 μετά το τέλος του 6MWT) .

Σύσταση σώματος. Τέλος, μετά την περίοδο παρέμβασης υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη σύσταση σώματος (σωματικό λίπος, μυϊκή μάζα, σπλαχνικό λίπος, περιφέρεια λαιμού και θώρακα). Είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός και ιδιαίτερα ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι αυτός που σχετίζεται με δυσμενείς κλινικές καταστάσεις (V. V. Stavrou 2021) και υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας , σωματικής άσκησης και καρδιαγγειακών ασθενειών (Lakka και συν., 2005) . Επίσης ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός συνεισφέρει στη δημιουργία μιας χρόνιας φλεγμονής (Stavrou και συν., 2021) η οποία φλεγμονή επιδεινώνεται μετά τη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 καθώς έχει συνδυαστεί με μια γενικότερη φλεγμονώδη κατάσταση τη λεγόμενη ‘καταιγίδα κυτταροκινών’(Hu και συν., 2021). Η μείωση του λιπώδους ιστού και οι βελτίωση των διαφόρων παραμέτρων της σύστασης του σώματος π.χ. αύξηση μυϊκής μάζας, των συμμετεχόντων μέσω της άσκησης τόσο της υβριδικής όσο και της τηλε- άσκησης οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Claire και συν., 2019).

Ποιότητα Ύπνου .Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ποιότητα ύπνου ,που να είναι στατιστικά σημαντικές, μεταξύ των δύο ομάδων σε αντίθεση με μελέτες στις οποίες βρέθηκε ότι η άσκηση βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου (Stavrou και συν., 2019) . Οι Pehlivan και συνεργάτες (Pehlivan και συν., 2022) δεν διαπίστωσαν κάποια θετική επίδραση της τηλε –αποκατάστασης στην πνευματική και γνωστική λειτουργία των long – post COVID-19 ασθενών, όπως διαπιστώθηκε και στη δική μας μελέτη.

Γνωστική Λειτουργία. Είναι γεγονός όμως ότι η σωματική άσκηση αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και της λειτουργικότητας των ασθενών με μειωμένη πνευματική και γνωστική λειτουργία (Chang και συν., 2020) .Η άσκηση διεγείρει την έκκριση μυοκινών και του νευροτροφικού εγκεφαλικού παράγοντα (brain-derived neurotrophic factor -BDNF) αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τη νευρογένεση και τη συναπτογένεση, ιδιαίτερα στην οδοντωτή έλικα του υποθαλάμου, προάγοντας έτσι την εγκεφαλική πλαστικότητα και αποτρέποντας τις γνωστικές δυσλειτουργίες (Marques-Aleixo και συν., 2021). Ο υποκείμενος μηχανισμός της δημιουργίας της μειωμένης γνωστικής λειτουργίας των long – post COVID-19 ασθενών δεν είναι γνωστός αν και φαίνεται ότι η φλεγμονή που προκαλεί ο ιός στο νευρικό σύστημα είναι ένας αποφασιστικός παράγοντας για την πρόκληση της (Lyga και συν., 2022).

Δεδομένης της αντιφλεγμονώδους δράσης της άσκησης θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί σε βάθος η επίδρασή της στη μειωμένη γνωστική λειτουργία αυτής της κατηγορίας ασθενών . Φυσικά δεν πρέπει να παραβλέπεται η ετερογένεια των ασθενών όσον αφορά την ηλικία , το φύλο , τις προϋπάρχουσες γνωστικές αδυναμίες , το γενετικό υπόβαθρο αυτών, το μορφωτικό τους επίπεδο , παράγοντες που καθιστούν δύσκολη τη διενέργεια μελετών με αποτελέσματα αξιόπιστα και αντικειμενικά.

Η τηλε- αποκατάσταση, και στη δική μας μελέτη, φαίνεται ότι είναι μια αποτελεσματική μέθοδος άσκησης για ασθενείς long – post COVID-19 στην εποχή της τεχνολογίας που ζούμε και ίσως αποδειχτεί ότι πιθανόν και να υπερτερεί σε ορισμένα σημεία (Pehlivan και συν., 2022) , (Seid και συν., 2022). Έχει αποδειχθεί ότι λειτουργεί ως μέσο αντιμετώπισης άλλων παθολογικών καταστάσεων όπως αποκατάσταση μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις (Tsang και συν., 2022), ή αποκατάσταση μετά από καρδιακή ανεπάρκεια (Cavalheiro και συν., 2021) με πολύ μικρότερο κόστος (Nelson και συν., 2021),(Rennie και συν., 2022) και μια καλή αποδοχή του προγράμματος από τους ασθενείς (Amin και συν., 2022). Σύμφωνα με τα παραπάνω η τηλε- αποκατάσταση αποτελεί την καινούρια τάση στις επιστήμες υγείας , η οποία ενισχύθηκε πάρα πολύ λόγω της πανδημίας COVID-19(Prvu Bettger και συν., 2020).

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει ότι η τηλε- αποκατάσταση μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αποκατάσταση ασθενών long – post COVID-19 τόσο σε φυσικό όσο και σε γνωστικό και ψυχολογικό επίπεδο. Δύναται δε να βελτιώσει τόσο την αναπνευστική λειτουργία όσο και τη σύσταση του σώματος των συμμετεχόντων . Απαιτούνται φυσικά περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών long-post COVID-19 για να μπορούμε να προτείνουμε με σιγουριά ,την τηλε- αποκατάσταση, ως μια μέθοδος ασφαλής και αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτής της νόσου.

Βιβλιογραφία

- Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Cruz Rivera S., McMullan C., Chandan J.S., Haroon S., Price G., Haf Davis E., Nirantharakumar K., Sapey E. and Calvert M.J. «Symptoms, complications and management of long Covid: a review.» *J of Royal Society of Medicine* , 2021: 428-442.
- Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. « Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation. Section of the European Association of Preventive Cardiology.» *Eur J Prev Cardiol* , 2020: doi:10.1177/2047487320913379.
- Amin J., Ahmad, B. Amin, S. Siddiqui, A.A. Alam, M.K. «Rehabilitation Professional and Patient Satisfaction with Telerehabilitation of Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review.» *BioMed Res. Int.* , 2022.
- Anker MS, Landmesser U, von Haehling S, Butler J, Coats AJS, Anker SD. «Weight loss, malnutrition, and cachexia in COVID-19: facts and numbers.» *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021: 12:9–13.
- Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. «Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort.» *Thorax*, 2021: 76(4):399-401. doi: 10.1136.
- ATS. «Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. .» *Am J Respir Crit Care Med.*, 2002: 166:111–7.
- Baig, A.M. . «Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. .» *ACS Chem. Neurosci.* , 2020: 11, 4017–4020.
- Bernal-Utera C, Montero-Almagro G, Anarte-Lazo E, Gonzalez-Gerez JJ, Rodriguez-Blanco C, Saavedra-Hernandez M. «Therapeutic exercise interventions through telerehabilitation in patients with Post Covid-19 symptoms: a systematic review.» *J.Clin.Med* , 2022: 11,7521.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. «COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up.» *J Am Coll Cardiol*, 2020: 75:2950–73.
- Borg E, Borg G, Larsson K, Letzter M, Sundblad BM. «An index for breathlessness and leg fatigue.» *Scand J Med Sci Sports*, 2010: 20:644–50.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W et al. « Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19).» *J Pathol* , 2020: 251(3): 228–48 .

- Burns RB, Crislip D, Daviou P, et al. « Using telerehabilitation to support assistive technology.» *Assist Technol*, 1998: 10(2):126–133.
- Buyse, D.J., C.F. Reynolds, T.H. Monk, S.R. Berman, και D.J. Kupfer. «The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. .» *Psychiatry Res.*, 1989: 28, 193–213.
- Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F et al.: «Pulmonary pathology and COVID-19:Lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists.» *Virchows Arch*, 2020: 477(3): 359–72.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. «Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19.» *JAMA*, 2020: 324:603–605.
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaiguen A, et al. «Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. .» *Clin Microbiol Infect.*, 2020: DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
- Casaburi, R.ZuWallack, R. «Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease.» *N. Engl. J. Med.*, 2009: 360, 1329–1335.
- Castillo-Rodríguez, A., W. Onetti-Onetti, R. Sousa Mendes, και J. Luis Chinchilla-Minguet. «Relationship between Leg Strength and Balance and Lean Body Mass. Benefits for Active Aging.» *Sustainability* , 2020: 12, 2380.
- Cattadori G, Di Marco S, Baravelli M. Picozzi A, Ambrosio G. «Exercise Training in Post-COVID-19 Patients: The Need for a Multifactorial Protocol for a Multifactorial Pathophysiology.» *J.Clin.Med*, 2022: 11, 2228.
- Cavalheiro A.H., Silva Cardoso, J. Rocha, A. Moreira, E. Azevedo, L.F. « Effectiveness of Tele-rehabilitation Programs in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. .» *Health Serv. Insights*, 2021: 14, 11786329211021668.
- Chang, Y.-T. «Physical Activity and Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment.» *ASN Neuro* , 2020: 12, 1759091419901182.
- Chaplin E, Hewitt S, Apps L, Banka J,Pulikottil-Jacob R, Boyce S, Morgan M, Williams J, Singh S. «Interactive web-based pulmonary rehabilitation programme: a randomised controlled feasibility trial.» *BMJ Open*, 2017: 7:e013682.
- Chen X, Laurent S, Onur OA et al. «A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19.» *J Neurol*, 2021: 268:392-402.
- Chen, Z., και συν. «Exercise Intervention in Treatment of Neuropsychological Diseases: A Review.» *Front. Psychol.*, 2020: 11, 569206.
- Cheung OY, Chan JWM, Ng CK et al. «The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS).» *Histopathology*, 2004: 45:119–24.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. *Ann Intern Med*, 2020: DOI: 10.7326/M20-5661.

- Claire M.N., Rochester C.L. «Exercise Training Modalities for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.» *COPD*, 2019: 16, 378–389.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. «Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease.» *Circulation*, 2020: 1259–1271.
- Compagno S, Palermi S, Pescatore V, Brugin E, Sarto M, Marin R, et al. «Physical and psychological reconditioning in long COVID syndrome: results of an out-of-hospital exercise and psychological - based rehabilitation program.» *IJC Heart Vasculat*, 2022.
- Courtemanche C, Garuccio J, Le A, Pinkston J, Yelowitz A. « Strong Social Distancing Measures In The United States Reduced The COVID-19 Growth Rate.» *Health Affairs.*, 2020: 39(7).
- Dani, M., και συν. «Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: Rationale, physiology and management strategies. .» *Clin. Med*, 2021: 21, e63–e67.
- Davis, H.E., και συν. « Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact.» *medRxiv* , 2020.
- De Lorenzo, R. Conte, C, Lanzani, C. Benedetti, F. Roveri, L. Mazza, M.G. Brioni, E. Giacalone, G. Canti, V. Sofia, V. al., et. «Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. .» *PLoS ONE*, 2020: 15,e0239570.
- Dhawan RT, Gopalan D, Howard L, et al. «Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19.» *Lancet Respir Med*, 2021: 107–116.
- Fagard, R.H. Cornelissen, V.A. « Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. .» *Eur. J. Cardiovasc. Prev.Rehabil.* , 2007: 14, 12–17[.
- Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, et al. «Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: a prospective study.» *Clin Neurophysiol*, 2021: 132:1733–1740.
- Fu, Q., και B.D. Levine. «Exercise in the postural orthostatic tachycardia syndrome. .» *Auton. Neurosci.*, 2015: 188, 86–89.
- Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. «Management of post-acute covid-19 in primary care. .» *BMJ.*, 2020: 370:m3026.
- Greenhalgh, T., M. Knight, C. A’Court, M. Buxton, και L. Husain. «Management of post-acute COVID-19 in primary care.» *BMJ*, 2020: 370, m3026.
- Greulich, T., και συν. «A randomized clinical trial to assess the influence of a three months training program (Gym-based individualized vs. Calisthenics based non-individualized) in COPD-patients. .» *Respir. Res.*, 2014: 15, 36.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. «Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).» *JAMA Cardiol.*, 2020: 811-818.

- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, Van Goor H. «Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.» *J Pathol*, 2004: 203:631–7.
- Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. «Autopsy in suspected COVID-19 cases.» *J Clin Pathol*, 2020: 73:239–242.
- Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H., et al. «Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the secondary prevention and rehabilitation section of the european association of preventive cardiology.» *Eur J Prev Cardiol*, 2021: 2:zwab007.doi: 10.1093/eurjpc/zwab007.
- Hansen H, Bieler T, Beyer N, et al. « Supervised pulmonary tele-rehabilitation versus pulmonary rehabilitation in severe COPD: a randomised multicentre trial.» *Thorax* , 2020: 75(5):413–421.
- Harrison A.G., Lin T. and Wang P. «Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis.» *Trends in Immunology*, 2020: 1100-1115.
- Hatmal MM, Alshaer W, Al-Hatamleh MAI, et al. «Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2.» *Cells*, 2020,: 9(12):2638.
- He Y, Wang J, Li F, et al. «Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 Infections.» *Front Microbiol*, 2020: 11:1302.
- Hentsch L, Cocetta S, Allali G, Santana I, Eason R, Adam E, et al. «Breathlessness and COVID-19: a call for research.» *Respiration.*, 2021: 100:1016–26.
- Hoffmann, M. et al. «SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor.» *Cell*, 2020: 181, 271–280.
- Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. *Thorax.* , 2017: 72(1):57–65.
- Holland, A.E., και συν. « An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease.» *Eur. Respir. J.* , 2014: 44, 1428–1446.
- Hu B, Huang S, Yin L. «The cytokine storm and Covid-19.» *J Med Virol*, 2021: 93:250-256.
- Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. «Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19.» *Eur Heart J*, 2020: 41:2130.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. « 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. .» *The Lancet*, 2021.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.» *Lancet*, 2020: 395:497–506.

- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. «Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).» *JAMA Cardiol.*, 2020: 5:1–6.
- Iwen PC, Stiles KL, Pentella MA . *Lab Med*, 2020: 51:239–242.
- Jimeno-Almaza'n A, Franco-Lo'pez F, Buendi'a-Romero A', et al. «Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: a randomized controlled trial.» *Scand J Med Sci Sports*, 2022: 32(12):1791e801.
- Jimeno-Almazan A., Pallares J.G., Buedia-Romero A., Martinez-Cava A., Franco-Lopez F., Sanchez-Alcaraz Martinez B. J., Bernal-Morel E., Courel-Ibanez J. «Post-Covid-19 syndrome and the potential benefits of exercise.» *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021: 5329.
- Jimeno-Almazán A., Pallarés G.J., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B. J., Bernal-Morel E. and Courel-Ibáñez J. «Post-Covid-19 syndrome and the potential benefits of exercise.» *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021: 5329 <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>.
- Kaur N, Singh R, Dar Z, et al. «Genetic comparison among various coronavirus strains for the identification of potential vaccine targets of SARS-CoV2.» *Infect Genet Evol.*, 2021: 89:104490.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. «Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.» *Thromb Res*, 2020: 191:145–7.
- Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. «Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. .» *BMC Health Serv Res*, 2020: 20: 1144.
- Lakka, T.A., Bouchard, C. «Physical activity, obesity and cardiovascular diseases.» *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2005: 170, 137–163.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. «Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19.» *J Pharm Anal.*, 2020: 10:102–8.
- Lippi G, Henry BM. «Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19).» 2020: 167:105941. doi:10.1016/j.rmed.2020.105941.
- Liu, K., W. Zhang, Y. Yang, J. Zhang, Y. Li, και Y. Chen. «Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study .» *Complement. Ther. Clin. Pract.* , 2020: 39, 101166.
- Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. «SARS-CoV-2 infectivity and neurological targets in the brain.» *Cell Mol Neurobiol*, 2020: 25: 1–8.

- Lynch S, Ferrando JS, Dornbush R, Shahar S, Smiley A, Klepacz L. «Screening for brain fog: Is the montreal cognitive assessment an effective screening tool for neurocognitive complaints post-COVID-19?» *Gen Hosp Psychiatry*, 2022: 78: 80–86.
- Lyra, E. Silva, N.M. Barros-Aragão, F.G.Q. De Felice, F.G. Ferreira, S.T. «Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression.» *Neuropharmacology*, 2022: 209, 109023.
- Marques-Aleixo, I., και συν. «Preventive and Therapeutic Potential of Physical Exercise in Neurodegenerative Diseases.» *Antioxid. Redox Signal.* , 2021: 34, 674–693.
- McCarthy, B., D. Casey, D. DeVane, K. Murphy, E. Murphy, και Y. Lacasse. « Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database .» *Syst. Rev.* , 2015: 2, CD003793.
- McFadyen JD, Stevens H, Peter K. «The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications.» *Circ Res*, 2020: 127(4): 571–87.
- McNarry, M.A., και συν. «Inspiratory muscle training enhances recovery post COVID-19: A randomized controlled trial.» *Eur. Respir. J.*, 2022: in press.
- Miller, M.R., και συν. «Standardisation of spirometry.» *Eur. Respir. J.* , 2005: 26, 319–338.
- Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro MC, Colantonio A. «The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis.» *Sleep Med Rev*, 2016: 25:52-73.
- Mosteller, R.D. « Simplified Calculation of Body Surface Area.» *N. Engl. J. Med.*, 1987: 317, 1098.
- Nalbandian A., Sehgal, K. Gupta, A. Madhavan, M.V. McGroder, C. Stevens, J.S. Cook, J.R. Nordvig, A.S. Shalev, D. Sehrawat, T.S. al., et. «Post-acute COVID-19 syndrome. 27, 601–615.» *Nat. Med.*, 2021: 27, 601–615.
- Nasreddine Z S, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. «The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment.» *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Nelson M., Russell, T. Crossley, K. Bourke, M. McPhail, S. « Cost-effectiveness of telerehabilitation versus traditional care after total hip replacement: A trial-based economic evaluation. .» *J. Telemed. Telecare* , 2021: 27, 359–366.
- Ngai JC, Ko FW, Ng SS et al. «The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status.» *Respirology*, 2010: 15: 543–50.

- NICE. «COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. NICE Guideline [NG188].» See <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>, 2021.
- Nolan CL, Rochester CL. «Exercise Training Modalities for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.» *COPD*, 2019 : 378-389.
- Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, et al. «Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with long COVID improves exercise capacity, functional status, dyspnea, fatigue, and quality of life. .» *Respiration* , 2022: 101(6):593e601.
- Norton, K., N. Whittingham, L. Carter, D. Kerr, C. Gore, και M. Marfell-Jones. «Measurement techniques in anthropometry .» Στο *InAnthropometrika*; , του/της K., Olds, T. Norton, pp. 25–50. Austria: Eds.; University of New South Wales Press: Sydney,, 1996.
- Office of Disease Prevention and Health Promotion (ODPHP). 2020.
- Paneroni M, Simonelli C, Saleri M, Bertacchini L, Venturelli M, Troosters T, et al. «Muscle strength and physical performance in patients without previous disabilities recovering from COVID-19 pneumonia.» 2021: 100:105–109.
- Parasher A. «Covid-19: Current ounderstanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatmant.» *Postgrad med J*, 2021: 312-320.
- Pedralli, M.L., και συν. « Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: A randomized clinical trial.» *Sci. Rep.* , 2020: 10, 1–9.
- Pehlivan E, Palalı, `I. Atan, S.G. Turan, D. Çınarka, H. Çetinkaya, E. «The effectiveness of POST-DISCHARGE telerehabilitation practices in COVID-19 patients: Tele-COVID study-randomized controlled trial.» *Ann. Thorac. Med.*, 2022: 17, 110–117.
- Pehlivan, E. Palalı, `I. Atan, S.G. Turan, D. Çınarka, H. Çetinkaya, E. «The effectiveness of POST-DISCHARGE telerehabilitation practices in COVID-19 patients: Tele-COVID study-randomized controlled trial.» *Ann. Thorac. Med.*, 2022: 17, 110–117.
- Perantoni E, Michailidis V, Maglaveras N, Chouvarda I, Tsara V. «AB 83. EEG significance in polysomnography applying continuous positive airway pressure therapy (CPAP) in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome.» *J Thorac Dis.*, 2012 : doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.s083.
- Peretti A, Amenta F, Tayebati SK, Nittari G, Mahdi SS. «Telerehabilitation:review of the state-of-the-art and areas of application. .» *JMIR Rehabil Assist Technol.* , 2017: 4(2):e7. doi:10.2196/rehab.7511.
- Pernazza A, Mancini M, Rullo E, Bassi M, De Giacomo T, Rocca CD, d'Amati G. «Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen.» *Virchows Arch.*, 2020: <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02829-1>.

- Pfefferbaum, B., και C.S. North. «Mental Health and the Covid-19 Pandemic.» *N. Engl. J. Med.*, 2020: 383, 510–512.
- Pinckard, K. Baskin, K.K. Stanford, K.I. «Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health.» *Front. Cardiovasc. Med.*, 2019: 6, 69.
- Pleguezuelos E, Del Carmen A, Llorensi G, Carcole J, Casarramona P, Moreno E, et al. «Severe loss of mechanical efficiency in Severe loss of mechanical efficiency in COVID-19 patients.» *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021: 12:1056–1063.
- Prvu Bettger J., Resnik, L.J. « Telerehabilitation in the Age of COVID-19: An Opportunity for Learning Health System Research.» *Phys. Ther.*, 2020: 100, 1913–1916. .
- Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, et al. « Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in post-acute COVID-19 - an observational cohort study.» *Eur J Phys Rehabil Med*, 2021: 57(2):189–198.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. «Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease2019 (COVID-19).» *JAMA Cardiol*, 2020: 5: 1265–1273.
- Rennie K., Taylor, C. Corriero, A.C. Chong, C. Sewell, E. Hadley, J. Ardani, S. «The Current Accuracy, Cost-Effectiveness, and Uses of Musculoskeletal Telehealth and Telerehabilitation Services.» *Curr. Sports Med. Rep.* , 2022: 21, 247–260.
- Reychler G, Boucard E, Peran L, Pichon R, Le Ber-Moy C, Ouksel et al. «One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to measure functional exercise performance in COPD patients. .» *Clin Respir J.*, 2018: 12:1247–56.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. «Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area.» *JAMA*, 2020: 323:2052–9.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. «Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. .» *Chest.* , 2007: 131(5 Suppl):4S–42S.
- Ross, R.M., J.N. Murthy, I.D. Wollak, και A.S. Jackson. «The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake.» *BMC Pulm. Med.* , 2010: 10, 31. .
- Saaei F, Klappa SG. «Rethinking telerehabilitation: attitudes of physical therapists and patients.» *J Patient Exp* , 2021: 8:23743735211034335.
- Schwartz DA, Herman CJ. « The importance of the autopsy in emerging and reemerging infectious diseases.» *Clin Infect Dis* , 1996: 23:248–254. .
- Seid A.A., Aychiluhm, S.B. Mohammed, A.A. « Effectiveness and feasibility of telerehabilitation in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.» *BMJ Open* , 2022: 12, e063961.

- Shao C, Liu H, Meng L et al. «Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA test results in a patient with fatal coronavirus disease 2019: A case report.» *Hum Pathol*, 2020: 101: 82–88.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. . « COVID-19 infection: Origin,transmission, and characteristics of human coronaviruses. .» *Journal of advanced research.* , 2020;: 24:91-8.
- Shi A, Hillege MMG, Wüst RCI, Wu G,aspers RT. «Synergistic short-term and long-term effects of TGF- β 1 and 3 on collagen production in differentiating myoblasts.» 2021: 547:176–182.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. «Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China.» *JAMA Cardiol.*, 2020: 5:802–10.
- Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA, et al. «Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from 3 medical centers.» *JAMA Intern Med*, 2021: 181:122–124.
- Sims AC, Baric RS, Yount B, et al. «Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs.» *J Virol*, 2005: 79:15511–24.
- Singal CMS, Jaiswal P, Seth P. «SARS-CoV-2, more than a respiratory virus: Its potential role in neuropathogenesis.» *ACS Chem Neurosci*, 2020: 11(13): 1887–99.
- Soares M. N., Eggelbusch M, Naddaf E., Gerrits K. H. L, Van der Schaaf M.,Van den Borst B., Joost Wiersinga W., Van Vugt M., Weijs P.J.M., Murray A.J., Wüst R C.I. «Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19.» *J of Cachexia, Sarkopenia and Muscle*, 2022: 13:11-22.
- Stavrou V T, Astara K, Ioannidis P, Vavougios GD, Daniil Z,Gourgoulisanis KI. «Tele-exercise in nn-hospitalized versus hospitalized post-Covid-19 patients.» *Sports*, 2022: 10, 179. <https://doi.org/10.3390/sports10110179>.
- Stavrou VT, Astara K, Daniil Z, Gourgoulisanis KI, Kalabakas K, Karagiannis D et al. «The reciprocal association between fitness indicators and sleep quality in the context of recent sport injury.» *Int J Environ Res Public Health*, 2020: 17:4810. doi: 10.3390/ijerph17134810.
- Stavrou VT, Turlakopoulos KN, Vavougios GD , Papayianni E, Kiribesi K, Maggoutas S, Nikolaidis K, Fradelos EC, Dimeas I,Daniil Z, Gourgoylianis KI and Boutlas S. «Eight Weeks Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Previously Hospitalized of SARS-CoV-2 Infection.» *J Pers Med* , 2021: 11,806.<https://doi.org/10.3390/jpm11080806>.
- Stavrou VT, Vavougios GD, Boutlas S, Turlakopoulos KN, Papayianni E, Astara K, et al. «Physical fitness differences, amenable to hypoxia-driven and sarcopenia

- pathophysiology, between sleep apnea and COVID-19.» *Int J Environ Res Public Health*, 2022: 19:669. doi: 10.3390/ijerph19020669.
- Stavrou VT, Vavougiou GD, Kalogiannis P, Tachoulas K, Touloudi E, Astara K, Mysiris DS, Tsirimonas G, Papayianni E, Boutlas S, Hassandra M, Daniil Z, Theodorakis Y, Gourgoulidis KI. «Breathless and exercise with virtual reality system in long-post-coronavirus disease 2019 patients.» *Frontiers in Public Health*, 2023: DOI 10.3389/fpubh.2023.1115393.
- Stavrou VT, Vavougiou GD, Boutlas S, Tourlakopoulos KN, Papayianni E, Astara K, et al. «Physical fitness differences, amenable to hypoxia-driven and sarcopenia pathophysiology, between sleep apnea and COVID-19.» *Int J Environ Res Public Health*, 2022: 19:669. doi: 10.3390/ijerph19020669.
- Stavrou, V., E. Karetsi, Z. Daniil, και K.I. Gourgoulidis. «4 weeks exercise in obstructive sleep apnea syndrome patient with type2 diabetes mellitus and without continuous positive airway pressure treatment: A case report.» *Sleep Med. Res.*, 2019;: 10, 54–57.
- Stavrou, V.T. Vavougiou, G.D. Astara, K. Siachpazidou, D.I. Papayianni, E. Gourgoulidis, K.I. «The 6-minute walk test and anthropometric characteristics as assessment tools in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. A preliminary report during the pandemic.» *J. Pers. Med.*, 2021: 11, 563.
- Tang NL, Chan PK, Wong CK, et al. «Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome.» *Clin Chem*, 2005: 51:2333–40.
- Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, et al. «Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review.» *Expert Rev Respir Med.*, 2021: 791–713.
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. «Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer.» *J Thorac Oncol*, 2020: 15:700–704.
- Tran BX, Nguyen HT, Le HT, Latkin CA, Pham HQ, Vu LG, et al. *Frontiers in Psychology.* , 2020: 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.565153>.
- Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. «Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome.» *Acta Neurol Taiwan*, 2005: 14(3): 113–19.
- Tsai LL, McNamara RJ, Model C, Alison JA, McKenzie DK, McKeough ZJ. «Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: the randomized controlled TeleR Study.» *Respirology*, 2017: 22(4):699–707. doi:10.1111/resp.12966 .
- Tsang M.P., Man, G.C.W. Xin, H. Chong, Y.C. Ong, M.T. Yung, P.S. «The effectiveness of telerehabilitation in patients after total knee replacement: A systematic review and

- meta-analysis of randomized controlled trials. .» *J. Telemed. Telecare* , 2022: 1357633X221097469. .
- Tsutsui M, Gerayeli F, Sin D D. «Pulmonary rehabilitation in a Post-Covid-19 world: Telehabilitation as a new standard in patients with COPD.» *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2021: 379-391.
- Tull MT, Edmonds KA, Scamaldo KM, Richmond JR, Rose JP, Gratz KL. « Psychological outcomes associated with stay-at-home orders and the perceived impact of COVID-19 on daily life. .» *Psychiatr yResearch.* , 2020: 289:113098.
- Utrero-Rico A, Ruiz-Ruigómez M, Laguna-Goya R et al. «A short corticosteroid course reduces symptoms and immunological alterations underlying long-COVID. .» *Biomedicines*, 2021: 9:1540.
- Valenzuela, P.L., R.J. Simpson, A. Castillo-García, και A. Lucia. « Physical activity: A coadjuvant treatment to COVID-19 vaccination?» *Brain Behav. Immun.* , 2021: 94, 1–3.
- Vasilopoulou, M., και συν. « Home-based maintenance tele-rehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits.» *Eur. Respir. J.* , 2017: 49, 1602129.
- Vieira A, Pinto A, Garcia B, Eid RAC, Mo’l CG, Nawa RK. «Telerehabilitation improves physical function and reduces dyspnoea in people with COVID-19 and post-COVID-19 conditions: a systematic review.» *J Physiother*, 2022.
- Wang F., Kream R.M. and Stefano G.B. «Long-term respiratory and neurological sequelae of covid-19.» *Med Sci Monit*, 2020: 26:e928996 DOI:10.12659/MSM.928996.
- Wang, Y., και συν. «The impact of quarantine on mental health status among general population in China during the COVID-19 pandemic.» *Mol. Psychiatry* , 2021: 1–10.
- WHO. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio*. Availableonline: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf;jsessionid=EFE9ECDDE018A9A204DB6B342903860?sequence=1 (accessed on 12 March 2021)., Report of a WHO Expert Consultation, 2008.
- World Health Organization. «Clinical management of COVID-19: living guideline.» 15 September 2022 2022.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L,Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J,Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J,Song Y . «Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China.» *JAMA Intern Med*, 2020.
- Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. «SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes.» *Heart Rhythm*, 2020: 1456–1462.

- Wu, H.-Y. and Brian, D.A. «Subgenomic messenger RNA amplification in coronaviruses.» *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2010: 107, 12257–12262.
- Xiao, S., D. Luo, και Y. Xiao. «Survivors of COVID-19 are at high risk of posttraumatic stress disorder.» *Glob. Health Res. Policy* , 2020: 5-29.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. «Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome.» *Lancet Respir Med*, 2020: 8:420–2.
- Yan Z, Yang M, Lai CL. «Long COVID-19 syndrome: a comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans.» *Biomedicines.* , 2021: s. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9080966>.
- Ye Q, Wang B, Mao J. «The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19.» *J Infect*, 2020: 80:607–13.
- Yong S. «Long Covid or post-Covid-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors and treatments.» *Infectious diseases*, 2021: 1-18.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. «Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore.» *JAMA*, 2020: 323:1488–94.
- Zeng Y, Jiang F, Chen Y, Chen P, Shan C. «Exercise assessments and training of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review.» *International Journal of COPD*, 2018: 2013-2023.
- Zheng A, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. «Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis.» *J Infect.*, 2020: S0163-4453:30234–6.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. «Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.» *Lancet*, 2020: 395:1054–1062.
- Zhou J, Liu B, Liang C, Li Y, Song YH. « Cytokine signaling in skeletal muscle wasting.» *Trends Endocrinol Metab* , 2016: 27:335–347.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. «A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.» *Nature*, 2020: 579(7798):270-273.
- Zhou, P. et al. «A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.» *Nature*, 2020: 579, 270–273.

Παράρτημα