



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Αξιολόγηση ικανότητας για άσκηση σε ασθενείς που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν από SARS-CoV-2»**

**Σταύρος Μαγκούτας**

Πτυχιούχος Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Σταύρου Θ. Βασίλειος**, Κλινικός Εργοφυσιολόγος, Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας και Πνευμονικής Αποκατάστασης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Καρέτση Ελένη**, Επιμελήτρια Α΄ Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

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

**Λάρισα, 2023**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ –  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

## **Master's Thesis**

**“Assessment of exercise capacity in previously hospitalized patients with SARS-CoV-2”**

**Stavros Magoutas**

Graduate in Physical Education and Sports Science

**Larissa 2023**

<b>Περιεχόμενα</b>	
Περίληψη .....	5
Abstract.....	6
Εισαγωγή .....	7
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....</b>	<b>9</b>
<b>1. SARS-CoV-2.....</b>	<b>9</b>
1.1. Παθογένεση του SARS-CoV-2.....	10
1.2. Κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του COVID-19 .....	12
1.3. Η επίδραση του SARS-CoV 2 στην καρδιοαναπνευστική λειτουργία των ασθενών .....	14
1.4. Long-Covid και καρδιακά συμπτώματα .....	16
<b>2. Φυσική δραστηριότητα και COVID-19 .....</b>	<b>18</b>
2.1 Η μείωση της φυσικής δραστηριότητας σε ασθενείς με COVID-19.....	19
2.2 Η άσκηση ως αποτελεσματική θεραπεία για πνευμονικές και καρδιακές επιπλοκές .....	19
2.3 Ο ρόλος της άσκησης στο μετά-COVID σύνδρομο .....	21
3. Έλεγχος καρδιοαναπνευστικής ικανότητας άσκησης (ΚΑΔΚ) .....	23
3.1 Έλεγχος καρδιοαναπνευστικής ικανότητας άσκησης σε ασθενείς με COVID-19.....	26
3.2. 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης (6MWT) .....	30
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....</b>	<b>32</b>
<b>Σκοπός.....</b>	<b>32</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....</b>	<b>32</b>
<b>Μεθοδολογία.....</b>	<b>32</b>
3.1. Συμμετέχοντες .....	32
3.2. Σχεδιασμός της μελέτης .....	32
3.3. Συλλογή δεδομένων.....	33
3.3.1. Σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά.....	33
3.3.2. Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού .....	33
3.3.3. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία ικανότητας άσκησης .....	33
3.4. Στατιστική ανάλυση .....	34
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....</b>	<b>35</b>
<b>4. Αποτελέσματα .....</b>	<b>35</b>
4.1. Σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά .....	35
4.2. Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού .....	35
4.3. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία ικανότητας άσκησης .....	36
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....</b>	<b>37</b>
<b>5. Συζήτηση.....</b>	<b>37</b>
5.1 Αναπνευστικές και αιμοδυναμικές ανταποκρίσεις στην άσκηση .....	37

<b>5.2. Συμπέρασμα .....</b>	<b>38</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>39</b>

## Περίληψη

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν από SARS-CoV-2. Στη μελέτη συμμετείχαν σαράντα εθελοντές, εκ των οποίων είκοσι άνδρες ασθενείς που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν με COVID-19 στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας και είκοσι άνδρες με ίδια χαρακτηριστικά που δεν είχαν νοσήσει. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις στις δύο ομάδες (ασθενών έναντι ομάδα ελέγχου), συλλογή των σωματομετρικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών και αξιολόγηση του λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού. Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία ικανότητας άσκησης με τη χρήση ηλεκτρονικού κυκλοεργόμετρου. Στα σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Στον λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις παραμέτρους ελέγχου (FEV, FVC, IC) με την ομάδα των ασθενών να εμφανίζει χαμηλότερες τιμές σε αυτές ( $p < 0,001$ ). Τέλος, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στις παραμέτρους ελέγχου της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας ικανότητας άσκησης, με την ομάδα των ασθενών να εμφανίζει χαμηλότερες τιμές τόσο στην ηρεμία όσο και στη μέγιστη προσπάθεια. Συμπερασματικά, παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν με COVID-19 εμφανίζουν υψηλότερο αναπνευστικό έργο και υπεραερισμό κατά την άσκηση, πιθανόν λόγω αυξημένων μεταβολικών αναγκών και μηχανικού στρες, εξαιτίας της παθοφυσιολογίας της νόσου.

## **Abstract**

The present study investigated the exercise capacity in patients infected and hospitalized with SARS-CoV-2. Forty volunteers participated in this study, including twenty male patients who were ill and hospitalized with COVID-19 at the Larissa University General Hospital and twenty men with the same characteristics who had not been infected. Repeated measurements were performed in both groups (patients versus control group), whilst there was collection of patient's somatometric and morphological characteristics and assessment of their functional respiratory control. The participants then underwent a cardiorespiratory exercise capacity test using an electronic cycle ergometer. Regarding the somatometric and morphological characteristics, there were no statistically significant differences between the two groups. As to the functional respiratory control, there were statistically significant differences between the two groups in control parameters (FEV, FVC, IC), with the patient group showing lower values in these ( $p < 0.001$ ). Finally, statistically significant differences were observed between the groups, in the control parameters of the cardiorespiratory exercise capacity test, with the patient group showing lower values both at rest and at maximal effort. In conclusion, patients who were sick and hospitalized with COVID-19, had a higher respiratory work and hyperventilation during exercise, possibly due to increased metabolic needs and mechanical stress, because of the disease's underlying physiological processes.

## Εισαγωγή

Το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορονοϊού (SARS-CoV-2), είναι ένα είδος εξαιρετικά μεταδοτικού και παθογόνου κορονοϊού που εμφανίστηκε στα τέλη του 2019 και έχει προκαλέσει μια πανδημία οξείας αναπνευστικής νόσου, που ονομάζεται «coronavirus disease 2019» (COVID-19), και αποτελεί απειλή για την υγεία των ανθρώπων και τη δημόσια ασφάλεια [Yüce και συν, 2021].

Οι κορονοϊοί είναι μία ομάδα ιών που μολύνουν πολλά διαφορετικά ζώα και μπορούν να προκαλέσουν από ήπιες έως σοβαρές λοιμώξεις του αναπνευστικού στον άνθρωπο. Το 2002 και το 2012 αντίστοιχα, δύο εξαιρετικά παθογόνοι κορονοϊοί με ζωοανωσογόνο προέλευση, ο κορονοϊός με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV) και το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV), εμφανίστηκαν σε ανθρώπους και προκάλεσαν θανατηφόρες αναπνευστικές ασθένειες, καθιστώντας τους αναδυόμενους κορονοϊούς μία νέα ανησυχία για τη δημόσια υγεία τον 21<sup>ο</sup> αιώνα [Cui και συν, 2019]. Στα τέλη του 2019, ένας νέος κορονοϊός που ονομάστηκε SARS-CoV-2 εμφανίστηκε στην πόλη Wuhan της Κίνας και προκάλεσε ένα ξέσπασμα ασυνήθιστης ιογενούς πνευμονίας. Όντας εξαιρετικά μεταδοτική, αυτή η νέα ασθένεια εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο. Η συγκεκριμένη νόσος έχει ξεπεράσει κατά πολύ τους SARS και MERS όσων αφορά τόσο τον αριθμό των μολυσμένων ατόμων όσο και το χωρικό εύρος των περιοχών της επιδημίας. Το συνεχιζόμενο ξέσπασμα του COVID-19 έχει αποτελέσει μια εξαιρετική απειλή για τη δημόσια υγεία (HuB, 2021).

Η κλινική εικόνα των ασθενών με COVID-19 ποικίλλει και μπορεί να συμπεριλαμβάνει τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετό, βήχα, δύσπνοια, ανοσμία, αγευσία και κόπωση. Τα περισσότερα μολυσμένα άτομα αναπτύσσουν μια ήπια έως μέτρια μορφή της νόσου και αναρρώνουν χωρίς νοσηλεία. Η συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με τον ιό SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει καρδιαγγειακά και πνευμονικά επακόλουθα όπως θρόμβωση, μυοκαρδίτιδα, διάχυτη φατνιακή βλάβη ή διάμεση πνευμονική ίνωση που φαίνεται να επιμένουν και μετά τη διάγνωση του COVID-19. Ορισμένα συμπτώματα όπως η δύσπνοια και η κόπωση φαίνεται να επιμένουν για αρκετούς μήνες μετά την ανάρρωση σε περίπου 50% των περιπτώσεων. Το άγχος καθώς και η νευρολογική και γνωστική εξασθένηση έχουν επίσης αναφερθεί ως μακροπρόθεσμα επακόλουθα που σχετίζονται με τη νόσο. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, το 64% των ασθενών παρουσίασε διαταραχές ύπνου, το 61% είχε κακή αντοχή στην άσκηση, το 58% είχε δύσπνοια, το 62% είχε άγχος και το 84% θα ήθελε να λάβει συμβουλές για την αποκατάστασή του [Li και συν, 2020].

Η κόπωση είναι το πιο κοινό επίμονο σύμπτωμα στους επιζώντες του COVID-19, με περίπου το 48% να αναφέρει κόπωση για περισσότερες από 12 εβδομάδες από τη διάγνωση. Είναι σημαντικό πως η κόπωση μετά την COVID-19 δεν περιορίζεται σε όσους αναρρώνουν από σοβαρή μόλυνση. Ο έλεγχος της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας για άσκηση (ΚΑΔΚ) χρησιμοποιείται ευρέως για να αξιολογήσει τις φυσιολογικές αποκρίσεις στην άσκηση σε πολλαπλά συστήματα οργάνων και στη συνέχεια για να εντοπίσει τα συστήματα του οργανισμού που παρουσιάζουν λειτουργική έκπτωση. Ο συγκεκριμένος έλεγχος αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση για την αξιολόγηση της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας των ασθενών και συνδράμει στον εντοπισμό των παθοφυσιολογικών παραγόντων και των προγνωστικών χαρακτηριστικών μιας ασθένειας. Παράλληλα μπορεί να παρέχει ακριβή κατανόηση των φυσιολογικών δυνατοτήτων και περιορισμών των ασθενών με COVID-19, ενώ είναι απαραίτητο να τονιστεί η σημασία της διαγνωστικής και προγνωστικής αξιολόγησης των καρδιαγγειακών παθήσεων και της αξιολόγησης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με COVID-19 [Schaeffer και συν, 2022].



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

### 1. SARS-CoV-2

Στα τέλη του Δεκεμβρίου του 2019, αρκετές εγκαταστάσεις υγείας στη Wuhan, στην επαρχία Hubei στην Κίνα, ανέφεραν ομάδες ασθενών με πνευμονία αγνώστου προελεύσεως. Ομοίως με τους ασθενείς με SARS και MERS, οι ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα ιογενούς πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένου του πυρετού, του βήχα και της δυσφορίας στο στήθος, και σε σοβαρές περιπτώσεις της δύσπνοιας και της αμφοτερόπλευρης πνευμονικής διήθησης. Μεταξύ των πρώτων 27 τεκμηριωμένων ασθενών που νοσηλεύτηκαν, τα περισσότερα κρούσματα συνδέθηκαν επιδημιολογικά με την Huanan Seafood Wholesale Market, μια υγρή αγορά που βρίσκεται στο κέντρο της Wuhan, η οποία πουλά όχι μόνο θαλασσινά αλλά και ζωντανά ζώα, συμπεριλαμβανομένων πουλερικών και άγρια ζώα. Σύμφωνα με μία αναδρομική μελέτη, η εμφάνιση του πρώτου κρούσματος χρονολογείται στις 8 Δεκεμβρίου 2019. Στις 31 Δεκεμβρίου, η Δημοτική Επιτροπή Υγείας της Γουχάν ενημέρωσε το κοινό για ένα ξέσπασμα πνευμονίας με άγνωστη αιτιολογία και ενημέρωσε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) [Jiang και συν, 2020].

Χρησιμοποιώντας τον μεταγονιδιωματικό προσδιορισμό της αλληλουχίας RNA και την απομόνωση του ιού από δείγματα υγρού βρογχοκυψελιδικής πλύσης από ασθενείς με σοβαρή πνευμονία, ανεξάρτητες ομάδες Κινέζων επιστημόνων εντόπισαν πως ο αιτιολογικός παράγοντας αυτής της αναδυόμενης νόσου ήταν ένας βήτα-κορονοϊός που δεν είχε παρατηρηθεί ποτέ πριν. Η πρώτη αλληλουχία γονιδιώματος του νέου κορονοϊού δημοσιεύτηκε στον ιστότοπο Virological στις 10 Ιανουαρίου, και πιο ολοκληρωμένες αλληλουχίες γονιδιώματος που καθορίστηκαν από διαφορετικά ερευνητικά ιδρύματα κυκλοφόρησαν στη συνέχεια μέσω της βάσης δεδομένων GISAID στις 12 Ιανουαρίου [Gralinski και συν, 2020]. Η νέα πνευμονία κορονοϊού εξαπλώθηκε σύντομα σε άλλες πόλεις στην επαρχία Χουμπέι και σε άλλα μέρη της Κίνας. Μέσα σε ένα μήνα, είχε εξαπλωθεί μαζικά και στις 34 επαρχίες της Κίνας. Ο αριθμός των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων αυξήθηκε ξαφνικά, με χιλιάδες νέα κρούσματα να διαγιγνώσκονταν καθημερινά στα τέλη Ιανουαρίου. Στις 30 Ιανουαρίου, ο ΠΟΥ κήρυξε το ξέσπασμα του νέου κορονοϊού ως έκτακτη ανάγκη για ανησυχία για τη δημόσια υγεία διεθνώς. Στις 11 Φεβρουαρίου, η Διεθνής Επιτροπή για την Ταξινόμηση των Ιών ονόμασε τον νέο κορονοϊό «SARS-CoV-2» και ο ΠΟΥ ονόμασε την ασθένεια «COVID-19» (Viruses., 2020).

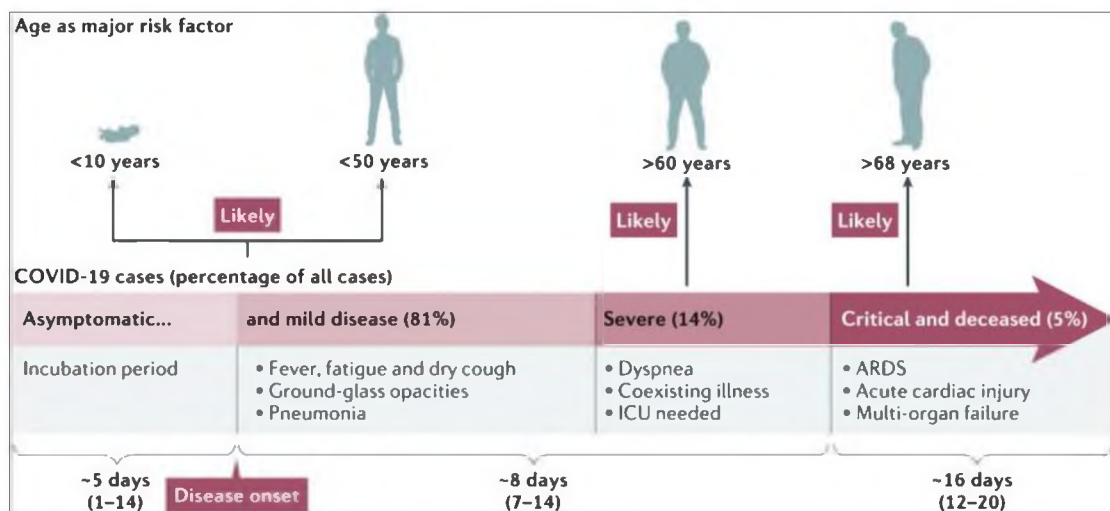
Το ξέσπασμα του COVID-19 στην Κίνα έφτασε στο αποκορύφωμα τον Φεβρουάριο του 2020, σύμφωνα με την Εθνική Επιτροπή Υγείας της Κίνας. Για τον έλεγχο της επιδημίας, η Κίνα εφάρμοσε αυστηρά μέτρα δημόσιας υγείας με την πόλη της Γουχάν να κλείνει στις 23 Ιανουαρίου και όλες τις δραστηριότητες και συγκεντρώσεις να περιορίζονται. Εξαιτίας αυτών των μέτρων, ο αριθμός των κρουσμάτων άρχισε να μειώνεται σταδιακά [Lai και συν, 2020]. Ωστόσο, παρά την πτωτική τάση των κρουσμάτων στην Κίνα, η διεθνής εξάπλωση του COVID-19 επιταχύνθηκε από τα τέλη Φεβρουαρίου[Fisher και συν, 2020]. Στις 11 Μαρτίου 2020, ο ΠΟΥ χαρακτήρισε επισήμως την παγκόσμια επιδημία COVID-19 ως πανδημία. Σύμφωνα με τον πίνακα ελέγχου COVID-19 του Κέντρου Επιστήμης και Μηχανικής Συστημάτων στο Πανεπιστήμιο Johns Hopkins, έως και τις 11 Αυγούστου 2020, 216 χώρες και περιοχές και από τις έξι ηπείρους είχαν αναφέρει περισσότερα από 20 εκατομμύρια κρούσματα και περισσότεροι από 733.000 ασθενείς είχαν πεθάνει από τον ιό. Υψηλή θνησιμότητα σημειώθηκε ειδικά όταν οι πόροι υγειονομικής περίθαλψης είχαν κατακλυστεί από ασθενείς [Dong και συν, 2020].

Αν και τα γενετικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο SARS-CoV-2 είναι ένας φυσικός ιός που πιθανότητα προέρχεται από τα ζώα, δεν υπάρχει ακόμη ένα τελικό συμπέρασμα για το πότε και που εισήλθε για πρώτη φορά στους ανθρώπους. Καθώς ορισμένα από τα πρώτα κρούσματα στη Γουχάν δεν είχαν κάποια επιδημιολογική σχέση με την αγορά θαλασσινών, έχει προταθεί ότι η αγορά μπορεί να μην είναι η αρχική πηγή μόλυνσης του ανθρώπου με τον SARS-CoV-2 [Li και συν, 2020]. Μία μελέτη από τη Γαλλία ανίχνευσε SARS-CoV-2 με PCRσε ένα αποθηκευμένο δείγμα από ασθενή που είχε πνευμονία στα τέλη του 2019, υποδηλώνοντας ότι ο ιός μπορεί να είχε εξαπλωθεί εκεί πολύ νωρίτερα από τη γνωστή έναρξη της επιδημίας. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το εξαιρετικά αμφιλεγόμενο ζήτημα, είναι αναγκαίο να γίνουν περαιτέρω αναδρομικές μελέτες που περιλαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων από ασθενείς, ζώα και περιβάλλοντα με καλά επικυρωμένες αναλύσεις [Deslandes και συν, 2020].

### **1.1. Παθογένεση του SARS-CoV-2**

Η παθογένεση της λοίμωξης του SARS-CoV-2 στους ανθρώπους εκδηλώνεται με ήπια συμπτώματα έως και σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Όταν δεσμεύεται με επιθηλιακά κύτταρα στην αναπνευστική οδό, ο SARS-CoV-2 αρχίζει να αναπαράγεται και να μεταναστεύει στους αεραγωγούς και εισέρχεται στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα στους πνεύμονες. Η ταχεία αναπαραγωγή του ιού στους πνεύμονες μπορεί να προκαλέσει ισχυρή

ανοσολογική απόκριση [Ochani και συν, 2021]. Τα τυπικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν τον πυρετό, τον ξηρό βήχα, την κόπωση και σε σοβαρότερες περιπτώσεις τη δύσπνοια. Η λοίμωξη πολλές φορές στα παιδιά είναι συμπτωματική, ενώ οι ηλικιωμένοι ή/και τα άτομα με συννοσηρότητες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσου, αναπνευστικής ανεπάρκειας και θανάτου. Η περίοδος επώασης είναι περίπου 5 ημέρες, και η σοβαρή νόσος αναπτύσσεται συνήθως σε 8 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η κρίσιμη ασθένεια και ο θάνατος συμβαίνουν σε 16 μέρες περίπου από την έναρξη των συμπτωμάτων (Εικόνα 1). Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (>60 ετών) και με σοβαρές προϋπάρχουσες ασθένειες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και θανάτου. Πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί επίσης σε ορισμένες περιπτώσεις COVID-19 [Wuetal., 2020].



**Εικόνα1:**Κλινικά χαρακτηριστικά τουCOVID-19. Τυπικά συμπτώματα της νόσου είναι ο πυρετός, ο ξηρός βήχας, η κόπωση και σε σοβαρότερες περιπτώσεις η δύσπνοια. Πολλές φορές η λοίμωξη, ιδιαίτερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες είναι ασυμπτωματική, ενώ οι ηλικιωμένοι και τα άτομα με συννοσηρότητες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσου, αναπνευστικής ανεπάρκειας και θανάτου [HuB, 2021].

Η πρώτη, ή «ήπια» φάση της νόσου, εμφανίζεται τις πρώτες 7 ημέρες με συμπτώματα λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν ειδικά συμπτώματα όπως ανοσμία, αγευσία και γαστρεντερικές εκδηλώσεις. Περίπου το 80% αυτών των περιπτώσεων επιλύονται χωρίς να χρειαστεί νοσηλεία. Η δεύτερη φάση της νόσου, ή μέτρια πνευμονία, εμφανίζεται περίπου στο 15% των ασθενών και από τη δέκατη ημέρα νόσησης τα συμπτώματα αρχίζουν να επιδεινώνονται με εκδήλωση βήχα, δύσπνοιας και μείωση του κορεσμού οξυγόνου, κάτι που υποδηλώνει λοίμωξη του κατώτερου

αναπνευστικού. Η εργαστηριακή αξιολόγηση αποκαλύπτει μία αύξηση των φλεγμονωδών αντιδραστηρίων όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η φερριτίνη και τα D-dimers, υποδεικνύοντας μια σημαντική φλεγμονώδη δραστηριότητα και ένα προθρομβωτικό συστατικό της νόσου. Παράλληλα, μία αξονική τομογραφία θώρακος (CT) μπορεί να δείξει μία αμφοτερόπλευρη περιφερική πνευμονική διήθηση, υποδεικνύοντας την ανάπτυξη ιογενούς πνευμονίας. Περίπου το 5% των ασθενών εκδηλώνουν την Τρίτη φάση της νόσου, ή τη σοβαρή πνευμονία, με επιδείνωση της αναπνευστικής κατάστασης, υποξαιμία και πυρετό [Ye και συν, 2020]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συστηματική φλεγμονή που προάγεται από τον SARS-CoV-2 και η υπερκυτταροκιναιμία και υπερπηκτικότητα έχουν ως αποτέλεσμα τραυματισμό του μυοκαρδίου με αύξηση της τροπονίνης και της N-τερματικής προορμόνης (N-terminalprohormone) του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου (NT-proBNP), με συνέπεια την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων [Richardson και συν, 2020].

## **1.2. Κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του COVID-19**

Όλες οι ηλικίες του πληθυσμού είναι ευαίσθητες στη μόλυνση από COVID-19. Ωστόσο, οι κλινικές εκδηλώσεις διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Γενικά οι ηλικιωμένοι άνδρες (>60 ετών) με συννοσηρότητες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν σοβαρή αναπνευστική νόσο που απαιτεί νοσηλεία ή ακόμη και να πεθάνουν (65-74 ετών 24,9%, 75+ ετών 48,7%), ενώ οι περισσότεροι νέοι και παιδιά έχουν μόνο ήπιες ασθένειες ή είναι ασυμπτωματικοί (0-17 ετών 0,06%, 18-44 ετών 3,9%). Στη μόλυνση τα πιο κοινά συμπτώματα είναι ο πυρετός, η κόπωση και ο ξηρός βήχας. Λιγότερο συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν την παραγωγή πτυέλων, την κεφαλαλγία, την αιμόπτυση, τη διάρροια, την ανορεξία, τον πονόλαιμο, τον πόνο στο στήθος, τα ρίγη και τη ναυτία και τον εμετό. Έχουν αναφερθεί επίσης διαταραχές στην όσφρηση και τη γεύση [Chen και συν, 2020]. Οι περισσότεροι άνθρωποι εμφάνισαν συμπτώματα ασθενείας μετά από μία επώαση από 1 έως 14 ημέρες (συνήθως περίπου 5 ημέρες), ενώ η δύσπνοια και η πνευμονία αναπτύχθηκαν μέσα σε ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 8 ημερών από την έναρξη της νόσου [Wu και συν, 2020].

Η υψηλή μεταδοτικότητα του SARS-CoV-2 μπορεί να αποδοθεί στα μοναδικά ιολογικά χαρακτηριστικά του ιού. Η μετάδοσή του συμβαίνει κυρίως μετά την έναρξη της νόσου και κορυφώνεται κατά τη διάρκεια της μεγαλύτερης βαρύτητας της νόσου. Ωστόσο, το ιικό φορτίο SARS-CoV-2 σε δείγματα της ανώτερης αναπνευστικής οδού ήταν ήδη υψηλότερο κατά την πρώτη εβδομάδα των συμπτωμάτων, επομένως ο κίνδυνος αποβολής του ιού από τον φάρυγγα είναι πολύ υψηλός στην αρχή της μόλυνσης. Ένας ασθενής με COVID-

Ι9μεταδίδει τον ιό με σταγονίδια κατά τη διάρκεια της ομιλίας. Ωστόσο, μπορούν επίσης να μεταφερθούν μικρότερα και πιο πολυάριθμα σωματίδια, γνωστά και ως σωματίδια αερολύματος, από ένα άτομο που νοσεί στο περιβάλλον, και τα οποία μπορούν να παραμείνουν στον αέρα για μεγάλο χρονικό διάστημα και στη συνέχεια να διεισδύσουν στους πνεύμονες ενός άλλου ατόμου με την εισπνοή, με αποτέλεσμα να το μολύνουν [Li και συν, 2020]. Παράλληλα, έχει τεκμηριωθεί η μετάδοση του ιού μέσω της οφθαλμικής επιφάνειας και η παρατεταμένη παρουσία του ιικού RNA του SARS-CoV-2 σε δείγματα κοπράνων. Οι κορονοϊοί μπορούν επίσης να επιμείνουν για μέρες σε επιφάνειες, κάτι που μπορεί να αποτελέσει έναν παρατεταμένο κίνδυνο εξάπλωσης της νόσου. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα εξηγούν την ταχεία γεωγραφική εξάπλωση του COVID-19 [Kampf και συν, 2020].

### **1.3. Η επίδραση του SARS-CoV 2 στην καρδιοαναπνευστική λειτουργία των ασθενών**

Η υπέρταση και ο διαβήτης αποτελούν τις πιο διαδεδομένες συννοσηρότητες μεταξύ των ατόμων με COVID-19 που χρειάζονται νοσηλεία. Πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν πως οι ασθενείς με COVID-19 και υπέρταση έχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τους μη υπερτασικούς [Zuñi και συν, 2020]. Αξίζει να αναφερθεί ότι αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται ήδη σε μία φλεγμονώδη κατάσταση, λόγω των υποκείμενων νοσημάτων τους, ενώ η σοβαρή φλεγμονώδης διαδικασία που προκαλείται από τον ιό οδηγεί σε μία ανισορροπία μεταξύ της επαγόμενης από τη λοίμωξη αύξησης της μεταβολικής ζήτησης και της μείωσης του καρδιακού αποθέματος. Επιπλέον, οι ασθενείς με τη χειρότερη εξέλιξη είναι οι ηλικιωμένοι, όπου ο επιπολασμός της υπέρτασης και του διαβήτη είναι υψηλότερος. Η υπέρταση, ως μία χρόνια πάθηση, συνεπάγεται μία προφλεγμονώδη κατάσταση, καθώς και την εξασθένηση της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης, αποτελώντας έναν σημαντικό παράγοντα της παθογένεσης του COVID-19, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε ομάδες υψηλού κινδύνου [Barbato και συν, 2015].

Η λοίμωξη από SARS-CoV-2, κυρίως στις σοβαρές μορφές της, προκαλεί προβλήματα στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα της εμφάνιση μυοκαρδίτιδας. Οι ασθενείς με βλάβη του μυοκαρδίου, που ορίζεται από την αύξηση των επιπέδων τροπονίνης, παρουσιάζουν θνησιμότητα μεγαλύτερη από εκείνους που δεν εμφανίζουν βλάβη στο μυοκάρδιο, αποτελώντας έναν ανεξάρτητο παράγοντα για θνησιμότητα στον COVID-19 [Alhogbani, 2020]. Επιπλέον, η βλάβη του μυοκαρδίου συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), υψηλότερη ανάγκη για μη επεμβατικό ή επεμβατικό αερισμό και επιπλοκές όπως οξεία νεφρική βλάβη και πύξη [Madjid και συν, 2020]. Έτσι η τροπονίνη φαίνεται πως είναι ένας δείκτης κακής πρόγνωσης και θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19. Επιπλέον οι ασθενείς με αύξηση της τροπονίνης παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα λευκοκυττάρων, D-dimers, CRP, φερριτίνης και IL-6, απεικονίζοντας μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τραυματισμού του μυοκαρδίου και της φλεγμονώδους υπερδραστηριότητας που προκαλείται από την ιογενή λοίμωξη [Shi και συν, 2020].

Η παθοφυσιολογία σχετικά με τη βλάβη του μυοκαρδίου που προκαλείται από τη μόλυνση με COVID-19 οφείλεται κυρίως στις μοναδικές παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τη νόσο. Η υπερβολική φλεγμονώδης απόκριση και η άμεση επίδραση του ιού στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πιθανό να επισπεύσουν καρδιαγγειακά συμβάντα μέσω της μείωσης της ρύθμισης του υποδοχέα ACE 2, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και

της υπερπηκτικότητας [Katsoularis και συν, 2021]. Ωστόσο, μελέτες υπογραμμίζουν πως η παθογένεση μπορεί να αντανακλά μια διαδικασία αντιγραφής και διάδοσης του ιού μέσα στα ίδια τα καρδιομυοκύτταρα. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η υπερκυτταροκιναιμία που προκαλείται από τον SARS-CoV-2, με την επακόλουθη συστηματική φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή βλάβη. Συνεπώς, η επακόλουθη φλεγμονή του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε απότομη μείωση της καρδιακής συσταλτικότητας, δημιουργώντας ινοτροπικό έλλειμμα, αυξημένες πιέσεις πλήρωσης και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια [Inciardi και συν, 2020].

Κατά την εξέταση των ασθενών, έχει αναφερθεί παρουσία υπότασης, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, σημεία χαμηλής καρδιακής παροχής και τρίτου καρδιακού ήχου. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να δείξει διάχυτη ανύψωση του τμήματος ST με κοίλη μορφολογία σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση της τροπονίνης, του νατριουρητικού πεπτιδίου εγκεφάλου και ενδείξεις φλεγμονώδους δραστηριότητας. Επίσης, η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία μπορεί να δείξει διάχυτη υποκινησία με πάχυνση του μυοκαρδίου και μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ενώ η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποκαλύπτει διάχυτο διάμεσο οίδημα. Από θεραπευτικής άποψης, ασθενείς με κλινικά σημεία ιστικής υποαιμάτωσης και υπερφόρτωσης υγρών έχουν υποβληθεί σε ινοτροπική υποστήριξη και θεραπεία με διουρητικά. Επιπλέον, συσκευές υποβοήθησης της κυκλοφορίας, όπως η οξυγόνωση της φλεβοαρτηριακής εξωσωματικής μεμβράνης έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με καρδιογενές σοκ και σοβαρό τραυματισμό του μυοκαρδίου με αιμοδυναμική βλάβη [Hua, 2020].

Παράλληλα, η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία σημαντική αιτία θανάτου σε ασθενείς με COVID-19 και εμφανίζεται ως αποτέλεσμα διαφορετικών μηχανισμών μυοκαρδιακής επιθετικότητας, όπως η άμεση μυοκαρδιακή βλάβη από ιογενή δράση, η έμμεση και άμεση φλεγμονώδης βλάβη, η ανισορροπία προσφοράς και ζήτησης O<sub>2</sub> και η αύξηση των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων λόγω της φλεγμονώδους αποσταθεροποίησης των αθηρωματικών πλακών που οδηγεί σε οξεία δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Η άμεση βλάβη του μυοκαρδίου εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του SARS-CoV-2 με τον μυοκαρδιακό ιστό δεσμεύοντας την ικήγλυκοπρωτεΐνη Spike 1, μετά την ενεργοποίησή της από τη διαμεμβρανική πρωτεάση της σερίνης 2 που εκφράζεται από τον ξενιστή στους υποδοχείς ACE2, που εκφράζεται ειδικά σε καρδιακά περικύτταρα και οδηγεί σε άμεση βλάβη των ιστών [Guo, 2020]. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις πως η μόλυνση από COVID-19 προδιαθέτει σε προθρομβωτική κατάσταση με άμεσους μηχανισμούς (μικροαγγειίτιδα λόγω

ικής βλάβης), έμμεσους μηχανισμούς (μείωση του υποδοχέα ACE2, υποξία και DIC) και ακόμη και μηχανισμούς συμπεριφοράς (περιορισμός κλίνης λόγω παρατεταμένου μηχανικού αερισμού). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, αυτή η προθρομβωτική κατάσταση θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης αλλά και φλεβικής θρομβοεμβολής, όπως η εν το βαθειφλεβική θρόμβωση και η πνευμονική θρομβοεμβολή που περιγράφονται σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη από SARS-CoV-2. Αυτός ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός υποστηρίζεται από τις υψηλές τιμές των D-dimers σε ασθενείς με COVID-19, οι οποίοι παρουσίασαν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την παρουσία θρόμβων στην αγγειοτομογραφία θώρακος [Bikdeli, 2020].

#### **1.4. Long-Covid και καρδιακά συμπτώματα**

Αναδυόμενη ως μία νέα επιδημία, η long-COVID, ή τα μετά-οξεία επακόλουθα της νόσου COVID-19, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την επιμονή των συμπτωμάτων του COVID-19 πέραν των 3 μηνών, αναμένεται να αλλάξει ουσιαστικά τις ζωές εκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως. Τα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος, δύσπνοια, κόπωση και αυτόνομες εκδηλώσεις όπως ορθοστατική ταχυκαρδία είναι κοινά και σχετίζονται με σημαντική αναπηρία και αυξημένο άγχος. Μία σειρά από καρδιαγγειακές ανωμαλίες έχει αναφερθεί μεταξύ των ασθενών πέρα από την οξεία φάση της νόσου και περιλαμβάνουν φλεγμονή του μυοκαρδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας και αρρυθμίες. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για καθυστερημένες επιπλοκές εξακολουθούν να είναι ελάχιστα κατανοητοί, ενώ παρατηρείται μία διάσταση μεταξύ των συμπτωμάτων και των αντικειμενικών μετρήσεων της καρδιοπνευμονικής υγείας. Ο COVID-19 αναμένεται να αλλάξει την μακροπρόθεσμη τροχιά πολλών χρόνιων καρδιακών παθήσεων, οι οποίες ταυτόχρονα είναι συχνές σε όσους διατρέχουν τον κίνδυνο σοβαρής νόσου [Raman και συν, 2022].

Ο όρος «long-COVID» επινοήθηκε αρχικά από έναν ασθενή, και υποστηρίζει την ιδέα πως η ασθένεια δεν σταματά με την επίλυση της οξείας λοίμωξης. Αν και δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός, τον Δεκέμβριο του 2020 οι κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Φροντίδας του Ηνωμένου Βασιλείου, όρισαν τον long-COVID ως την επιμονή των συμπτωμάτων πέραν των 4 εβδομάδων μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2. Ο συγκεκριμένος όρος περιλαμβάνει δύο φάσεις: τη συνεχιζόμενη συμπτωματική φάση (4-12 εβδομάδες) και το μετά-COVID (>12 εβδομάδες) με βάση τη διάρκεια των συμπτωμάτων.

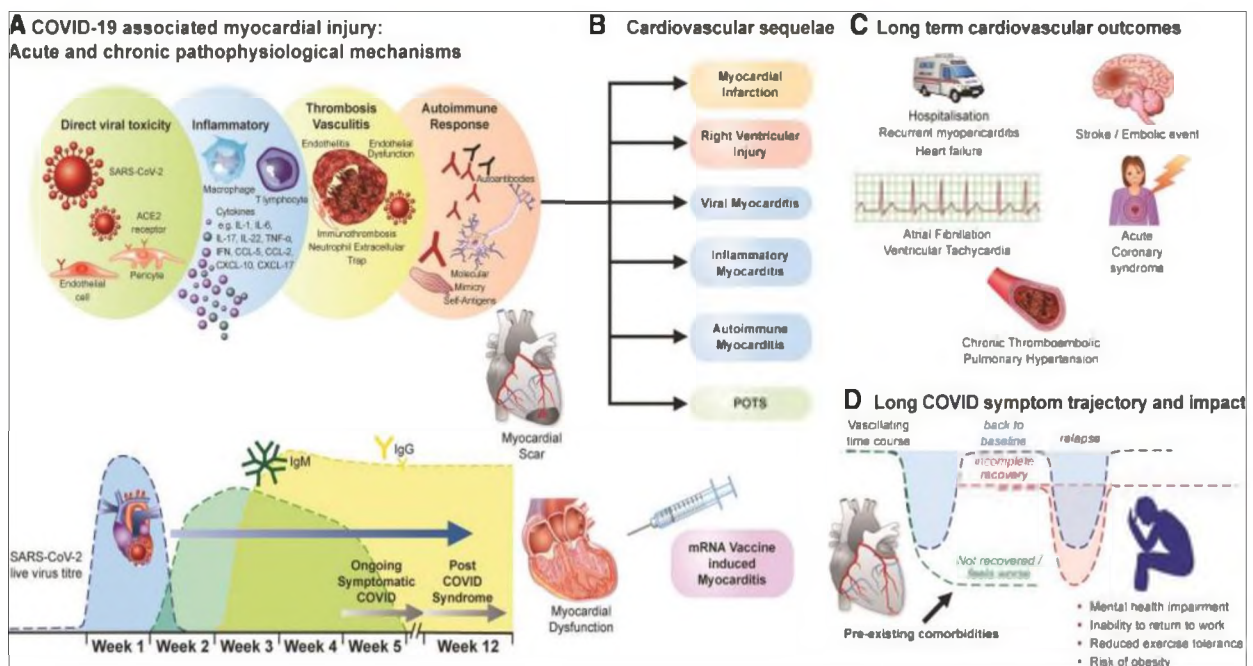


Ο long-COVID είναι μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ποικίλα συμπτώματα που εκτείνονται σε πολλαπλά συστήματα οργάνων, και συνήθως περιλαμβάνει κόπωση, δύσπνοια, αδιαθεσία μετά την άσκηση, εγκεφαλική ομίχλη, πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, άγχος, κατάθλιψη, δερματικό εξάνθημα, πόνο στις αρθρώσεις και αίσθημα παλμών. Αρκετοί ειδικοί έχουν σημειώσει τις έντονες ομοιότητές του με άλλα μετα-ικά συμπτώματα (π.χ. Epstein-Barr, ανθρώπινος ιός έρπητα, ιός γρίπης, SARS και Έμπολα) αν και υπάρχουν λίγες επιλογές για τη διαχείριση αυτών των συνδρόμων [Nabavi και συν, 2020]. Σε αντίθεση με τη μεταβλητότητα που παρατηρείται στον αναφερόμενο επιπολασμό της νόσου, οι παράγοντες κινδύνου για τον μακροχρόνιο COVID τείνουν να είναι αρκετά συνεπείς, με το γυναικείο φύλο, την κλιμακούμενη ηλικία, την παχυσαρκία, το άσθμα, την κακή γενική υγεία, την κακή ψυχική υγεία πριν την πανδημία, τους κακούς κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες που αναδεικνύονται ως σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες [Sudre και συν, 2021].

Τα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα, όπως ο πόνος στο στήθος, η δύσπνοια, η κόπωση, το αίσθημα παλμών και ο βήχας είναι κοινά στους ασθενείς με long-COVID. Σε μία διεθνή διαδικτυακή έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Davis και συν, στους 3762 ασθενείς που συμμετείχαν παρατηρήθηκαν καρδιακά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένου του πόνου στο στήθος (53%), το αίσθημα παλμών (68%) και η λιποθυμία (13%), ενώ τα συγκεκριμένα συμπτώματα εντοπίστηκαν σε έως και το 86% των ασθενών 7 μήνες μετά τη μόλυνση. Το σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας που χαρακτηρίζεται από αύξηση του καρδιακού ρυθμού τουλάχιστον 30b.p.m από την ύπτια στην όρθια θέση, σημειώθηκε στο 31% των ασθενών [Davis και συν, 2021].

Καθώς ο SARS-CoV-2 είναι ένας ιός του αναπνευστικού, είναι αναμενόμενος και ο τραυματισμός των πνευμόνων. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που επιβεβαιώνουν τον νευροτροπισμό και την ικανότητα αναπαραγωγής του SARS-CoV-2 σε καλλιέργειες νευρώνων, εγκεφαλικά οργανοειδή, ποντίκια και αυτοψίες ανθρώπινου εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, η βλάβη στο καρδιοαναπνευστικό κέντρο του εγκεφαλικού στελέχους έχει προταθεί πως επιδεινώνει τα συμπτώματα του COVID-19 [Norpp και συν, 2022]. Δεδομένου ότι οι νευρώνες σπάνια αναγεννούνται, η προκύπτουσα δυσλειτουργία του εγκεφαλικού στελέχους μπορεί να είναι μακροχρόνια, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικά και καρδιοαναπνευστικά επακόλουθα που μπορεί να αποτελούν τη βάση για τον long-COVID. Το εγκεφαλικό στέλεχος εκφράζει υψηλότερα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνη 2 (ACE2) του υποδοχέα του SARS-CoV-2, από άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Επομένως, οι συνεχιζόμενες νευροφλεγμονώδεις διεργασίες μπορεί να συνδράμουν στα νευρολογικά

συμπτώματα και τις βλάβες του long-COVID [Li και συν, 2020]. Τέλος, η μακροχρόνια βλάβη άλλων οργάνων μπορεί επίσης να εμπλέκεται με την κατάσταση του long-COVID. Μία πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε πως νεαροί ενήλικες, ως επί των πλείστον χωρίς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρής νόσου, συχνά αναπτύσσουν long-COVID με πολυοργανική δυσλειτουργία μετά από τετράμηνη παρακολούθηση. Συγκεκριμένα, τουλάχιστον μία ακτινολογική ανωμαλία των πνευμόνων, της καρδιάς, του ήπατος, του παγκρέατος, των νεφρών ή του σπλήνα ήταν παρούσα στο 66% των επιζώντων της νόσου [Dennis και συν, 2021]. Ομοίως, μια άλλη μελέτη που αφορούσε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή μορφή COVID-19 έδειξε ακτινολογικές ενδείξεις βλαβών των πνευμόνων, της καρδιάς, του εγκεφάλου, του ήπατος και των νεφρών που επιμένουν για τουλάχιστον 2-3 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Επιπλέον, μία μελέτη με περισσότερους από 40.000 ασθενείς με εξιτήριο μετά από νοσηλεία από τον COVID-19, εντόπισε αυξημένους κινδύνους νέων αναπνευστικών συμβάντων, διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων που συμβαίνουν εντός των επόμενων 140 ημερών μετά τη νοσηλεία [Ayoubkhani και συν, 2021].



**Εικόνα 1:** (A) Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που διέπουν το οξύ και χρόνια σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο και τη μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλείται από τον κορονοϊό, και η σχέση του με το χρόνο μόλυνσης και την εμφάνιση συμπτωμάτων long-COVID. (B) καρδιαγγειακά επακόλουθα μετά τον COVID-19. (C) αναμενόμενες μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές επιπλοκές. (D) ο αντίκτυπος του long-COVID στην ψυχική υγεία, την ικανότητα εργασίας και την ανοχή στην άσκηση [Raman και συν, 2022].

## 2. Φυσική δραστηριότητα και COVID-19

Η φυσική δραστηριότητα αναφέρεται σε οποιαδήποτε σωματική κίνηση που απαιτεί συστολή των μυών και ξοδεύει ενέργεια. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων, από απλές

ενέργειες όπως είναι το περπάτημα και η κηπουρική έως και τις πιο έντονες ασκήσεις όπως είναι το τρέξιμο και η άρση βαρών. Η σωματική δραστηριότητα διαδραματίζει έναν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση και την προαγωγή της συνολικής υγείας και ευεξίας. Η τακτική σωματική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο των καρδιακών παθήσεων, του εγκεφαλικού και της υψηλής αρτηριακής πίεσης, ενώ βοηθά στη διατήρηση ενός υγιούς βάρους ή στην απώλεια του περιττού βάρους. Παράλληλα σχετίζεται με μειωμένο στρες, άγχος και κατάθλιψη ενώ βελτιώνει τη διάθεση και τη γνωστική λειτουργία. Η προπόνηση με αντιστάσεις βοηθά στην οικοδόμηση και τη διατήρηση της μυϊκής μάζας και της οστικής πυκνότητας, ενώ τακτική άσκηση μπορεί να οδηγήσει και σε βελτιωμένη ποιότητα ύπνου. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τουλάχιστον 150 λεπτά αερόβιας δραστηριότητας μέτριας έντασης ή 75 λεπτά έντονης αερόβιας δραστηριότητας την εβδομάδα για ενήλικες. Επιπλέον συνιστάται η συμμετοχή σε δραστηριότητες μυϊκής ενδυνάμωσης δύο ή περισσότερες ημέρες την εβδομάδα, με τα παιδιά και τους εφήβους να στοχεύουν σε τουλάχιστον 60 λεπτά μέτριας έως έντονης δραστηριότητας κάθε ημέρα. [Piercy και συν, 2018]. Η σωματική δραστηριότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόληψη όσο και στη διαχείριση του COVID-19. Η τακτική άσκηση μπορεί να ενισχύσει το ανοσοποιητικό σύστημα, καθιστώντας το πιο ισχυρό και αποτελεσματικό στην άμυνα έναντι λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών ασθενειών [Oliveira και συν, 2022].

## **2.1 Η μείωση της φυσικής δραστηριότητας σε ασθενείς με COVID-19**

Η φυσική δραστηριότητα παρατηρείται μειωμένη στους post-COVID-19 ασθενείς κυρίως εξαιτίας της αυξημένης κόπωσης και της δύσπνοιας, συμπτώματα που εμμένουν και μετά το πέρας της νόσου, και μπορούν να κάνουν ακόμη και τις ήπιες σωματικές δραστηριότητες δύσκολες. Παράλληλα, η παρατεταμένη ανάπαυση στο κρεβάτι κατά την οξεία φάση της ασθένειας σε συνδυασμό με την μυϊκή έκπτωση, μπορεί να οδηγήσουν σε μυϊκή αδυναμία, γεγονός που καθιστά δυσκολότερο στους ασθενείς να συμμετέχουν σε σωματικές δραστηριότητες. Μερικά άτομα με long-COVID μπορεί να εμφανίσουν ορθοστατική δυσανεξία, κατά την οποία αισθάνονται ζάλη όταν στέκονται, ενώ μπορεί να εμφανίσουν και πόνους στις αρθρώσεις, γεγονότα που περιορίζουν την ικανότητά τους να είναι σωματικά δραστήριοι. [Salman και συν, 2021]

## **2.2 Η άσκηση ως αποτελεσματική θεραπεία για πνευμονικές και καρδιακές επιπλοκές**

Η πνευμονική αποκατάσταση είναι ένα πλήρες θεραπευτικό πρόγραμμα που περιλαμβάνει κυρίως φυσική άσκηση (αερόβια και μυϊκή ενδυνάμωση), φυσικοθεραπεία του

αναπνευστικού, εκπαίδευση και διαιτολογική και ψυχολογική υποστήριξη, με σκοπό τη βελτίωση της φυσικής και ψυχολογικής κατάστασης των ασθενών με χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις [Cornelison και συν, 2019]. Συνεπώς, η πνευμονική αποκατάσταση μπορεί να αποτελέσει ένα εργαλείο ελάττωσης της δύσπνοιας και της κόπωσης ενώ παράλληλα ενισχύει και την αυτονομία των ατόμων με πνευμονικές διαταραχές όπως η διάμεση πνευμονοπάθεια και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Πράγματι, η έναρξη μιας πνευμονικής αποκατάστασης σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας μεταξύ των ατόμων που νοσηλεύονται με ΧΑΠ [Lindenauer και συν, 2020]. Τόσο η συνεχής όσο και η διαλειμματική προπόνηση αντοχής βελτιώνουν τα καρδιοπνευμονικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η βασική διαλειμματική προπόνηση χρησιμοποιείται ως μια πιο αποτελεσματική προσέγγιση για τη βελτιστοποίηση του φορτίου που μπορεί να γίνει ανεκτό σε προγράμματα άσκησης για κλινικούς πνευμονικούς ασθενείς. Επιπλέον, η μυϊκή δυσλειτουργία ως συνέπεια πνευμονικής νόσου (μυϊκή ατροφία, μειωμένη οξειδωτική ικανότητα και μειωμένη αναλογία μυϊκών ινών τύπου 1) μπορεί να μετριαστεί και ακόμη και να αντιστραφεί με παρεμβάσεις ενδυνάμωσης [Nyberg και συν, 2021].

Αντίστοιχα, η ταυτόχρονη προπόνηση (αντοχής και δύναμης) είναι η προτιμώμενη θεραπεία για πνευμονικές παθήσεις για τη βελτίωση της μέγιστης πνευμονικής πρόσληψης οξυγόνου, του συστηματικού οξειδωτικού στρες, της μυϊκής δύναμης, του μεγέθους των μυών, της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής. Έχει περιγραφεί πρόσφατα ότι ένα πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης μετά τη νοσηλεία βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία, την ποιότητα ζωής, την κινητικότητα και την ψυχολογική λειτουργία σε ηλικιωμένους με COVID-19. Παρά τα πλεονεκτήματά της που είναι πέρα από κάθε αμφιβολία, η τρέχουσα παγκόσμια διαθεσιμότητα των υπηρεσιών πνευμονικής αποκατάστασης είναι ανησυχητικά χαμηλή, γεγονός που μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη διαχείριση των ασθενών μετά τον COVID-19 [Desveaux και συν, 2015].

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η άσκηση είναι ένα ουσιαστικό θεραπευτικό εργαλείο για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας μέσω της ενίσχυσης της βιογένεσης και λειτουργίας των μιτοχονδρίων, της αποκατάστασης και βελτίωσης των αγγείων (καρδιακή αναδιαμόρφωση, αγγειογένεση, επέκταση του όγκου του αίματος) και της απελευθέρωσης μυοκινών από τους σκελετικούς μυς που συντηρούν ή αυξάνουν την καρδιαγγειακή λειτουργία. Είναι γνωστό ότι τα δομημένα προγράμματα αποκατάστασης μετά από καρδιακή νόσο οδηγούν σε βελτιώσεις στη θνησιμότητα, την είσοδο εν νέου στο νοσοκομείο, την καρδιοαναπνευστική ικανότητα και τη λειτουργική κατάσταση. Ομοίως, η τακτική, υπό επίβλεψη αερόβια άσκηση είναι

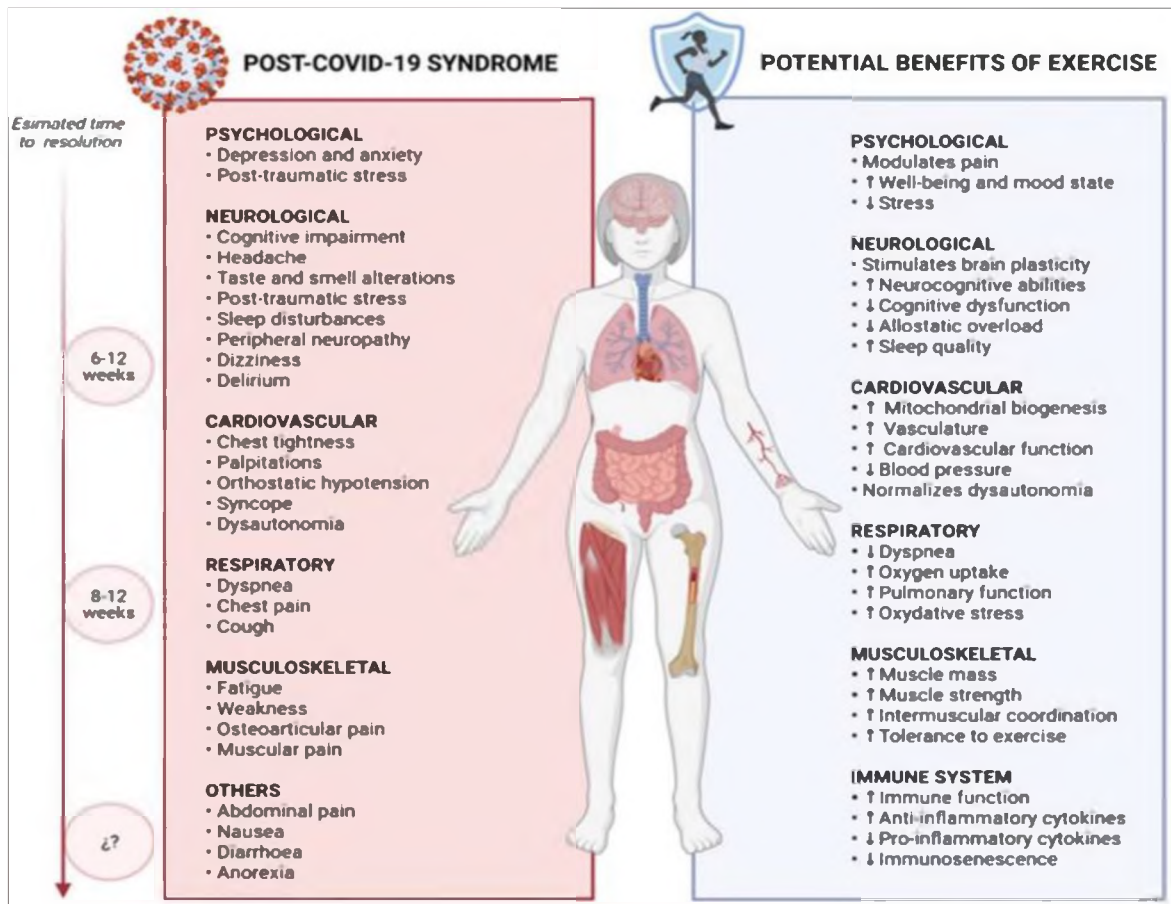
γνωστό ότι είναι μια εξαιρετική μη φαρμακολογική θεραπεία της υπέρτασης [Pinckard και συν, 2019].

Τα οφέλη αυτών των σωματικών και εκπαιδευτικών προγραμμάτων σε ασθενείς με χρόνιες καρδιοπνευμονικές διαταραχές έχουν αποδειχθεί και από ψυχοκοινωνική άποψη, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής και τη διάθεση. Ακόμη περισσότερο, η μέτρια στοχευμένη άσκηση θα πρέπει να συνταγογραφείται σε όλα τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο [Pelliccia και συν, 2021].

### **2.3 Ο ρόλος της άσκησης στο μετά-COVID σύνδρομο**

Το σύνδρομο COVID-19 (μία κατάσταση που δημιουργείται από τη σύγκλιση μιας μολυσματικής νόσου, την παρουσία άλλων χρόνιων μη μεταδοτικών ασθενειών, όπως η παχυσαρκία και η ύπαρξη κοινωνικών καθοριστικών παραγόντων, που επηρεάζουν την υγεία του πληθυσμού) έχει εκθέσει την κοινωνία σε μία στρεσογόνο κατάσταση, σε μία εποχή που τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και άσκησης του πληθυσμού ήταν ήδη διακυβευμένα. Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), λιγότερο από το ένα τέταρτο του αμερικανικού ενήλικου πληθυσμού και των δύο φύλων ανέφερε πως έκανε επαρκή ποσότητα ασκήσεων αντίστασης και δύναμης για να εκπληρώσει τις βασικές ενδείξεις που αναφέρονται στις οδηγίες υγείας [Piercy και συν, 2018].

Ο περιορισμός, το επακόλουθο περιμετρικό κλείσιμο των πόλεων και ο περιορισμός της αστικής κινητικότητας μαζί με την παύση όλων των τύπων ομαδικών δραστηριοτήτων, τη διακοπή των μη επαγγελματικών ομαδικών αθλημάτων και πολλές άλλες επιλογές αναψυχής που σχετίζονται με την κίνηση, όπως πάρκα και χώρους αναψυχής, ή πισίνες, έχουν επιδεινώσει περαιτέρω την κατάσταση των πολιτών. Μετά τον περιορισμό, υπήρξε μια υποτιθέμενη επιστροφή στην κανονικότητα, στην οποία, σε πολλές περιπτώσεις, οι προηγούμενες δραστηριότητες δεν ανακτήθηκαν, ειδικά σε άτομα που νόσησαν με COVID-19. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο όχι μόνο να ανακτηθεί η σωματική άσκηση στον ανενεργό πληθυσμό, αλλά και να τοποθετηθεί ως εργαλείο στη διαχείριση ασθενών με μετά-COVID σύνδρομο. Δεδομένου ότι η άσκηση έχει αποδειχθεί ωφέλιμη σε πολλαπλές παθολογίες με τις οποίες το μετά-COVID σύνδρομο μοιράζεται ομοιότητες τόσο ως προς τα συμπτώματα όσο και προς τους πιθανούς παθογόνους μηχανισμούς του, αξίζει να εξεταστεί η πιθανή ευνοϊκή επίδραση που θα είχε στην ανάρρωση των συγκεκριμένων ασθενών [Jimeno-Almazán, 2021].



**Εικόνα 2:** Τα πιθανά οφέλη της άσκησης στις πιο συχνές εκδηλώσεις του μετά-COVID συνδρόμου. Η άσκηση είναι ευεργετική για την ψυχολογία του ασθενή, το νευρικό, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και μυοσκελετικό του σύστημα, καθώς και για την ανοσολογική του υγεία [Jimeno-Almazán και συν, 2021].

### **3. Έλεγχος καρδιοαναπνευστικής ικανότητας άσκησης (ΚΑΔΚ)**

Στις καρδιοπνευμονικές διαταραχές, η μειωμένη ανοχή στην άσκηση αποτελεί ένα κύριο κλινικό χαρακτηριστικό από τα πρώιμα στάδια της διαταραχής, ενώ προκύπτει ως πηγή συμπτωμάτων και λόγος παραπομπής σε γιατρό. Ο περιορισμός της άσκησης είναι ένα από τα πιο ενοχλητικά συμπτώματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η ποσοτικοποίηση του συγκεκριμένου περιορισμού μπορεί να προσεγγιστεί με διάφορες μεθόδους, αλλά μία ενδεδειγμένη ανάλυση των συστημάτων οργάνων και των οδών που εμπλέκονται στη μειωμένη φυσιολογική απόκριση μπορεί να ληφθεί με την ανάλυση της ανταλλαγής αερίων κατά την άσκηση με τον έλεγχο της καρδιο-αναπνευστικής ικανότητας για άσκηση (ΚΑΔΚ). Αυτή η τεχνική δίνει τη δυνατότητα στον κλινικό γιατρό να εξετάσει εξονυχιστικά τους λόγους από τους οποίους προκύπτει η δύσπνοια και η κόπωση έτσι ώστε να γίνει ακριβής διαφοροποίηση ανάμεσα στις καρδιακές και πνευμονικές διαταραχές, διευκολύνει τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων και της πρόβλεψης των αποτελεσμάτων της θεραπείας ενώ καθορίζει αντικειμενικά τους στόχους κατά τη διάρκεια της θεραπείας [Skalski και συν, 2012].

Τα τελευταία 15 χρόνια, η χρησιμότητα της ΚΑΔΚ αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο και εξαιτίας της επέκτασης του ιατρικού ενδιαφέροντος στις φυσιολογικές βάσεις πολλών μεταβλητών που είχαν προηγουμένως παραμεληθεί αλλά και με την ευθυγράμμιση των στοιχείων για μία πολυμεταβλητή προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένων κυρίως των ανωμαλιών στον αερισμό και τον έλεγχό του. Στην καρδιακή ανεπάρκεια η συνδυασμένη χρήση μεταβλητών οδήγησε στη δημιουργία αλγορίθμου και βαθμολογιών κινδύνου που καλύπτουν το σύνολο των σταδίων καρδιακής ανεπάρκειας. Μαζί με την καρδιακή ανεπάρκεια, η ρουτίνα του ελέγχου ΚΑΔΚ έχει επεκταθεί και σε άλλα σύνολα ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με υποψία ισχαιμίας, με συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες, με βαλβιδικές παθήσεις, με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ύποπτη ή επιβεβαιωμένη πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και αριστερή πνευμονική υπέρταση [Guazzi και συν, 2012].

Παράλληλα, η ΚΑΔΚ αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για τη βελτιστοποίηση της απόδοσης ως μέρος ενός προπονητικού προγράμματος ή για κλινικούς σκοπούς σε αθλητές με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή σε εκείνους με συμπτώματα που υποδηλώνουν καρδιοπνευμονική παθολογία. Οι αθλητές επιδεικνύουν διαφορές στα προφίλ αιμοδυναμικής άσκησης και ανταλλαγής αερίων σε σύγκριση με τους μη αθλητές, όπως υψηλότερη καρδιακή παροχή, ταχύτερη ανάκτηση καρδιακού ρυθμού, υψηλότερη κορυφή  $VO_2$ , υψηλότερο επιπολασμό αρτηριακής υποξαιμίας που προκαλείται από την άσκηση και

χαμηλότερη αναπνοή (BR). Ο αντίκτυπος της ρουτίνας, της έντονης σωματικής δραστηριότητας στη φυσιολογία της άσκησης θα πρέπει να ενσωματωθεί στον προσδιορισμό του τι συνιστά ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα ΚΑΔΚ σε ένα αθλητικό άτομο [Petek και συν, 2021]. Για σταθερούς ασθενείς άτομα που υποβάλλονται σε ΚΑΔΚ, ο επιτευχθείς όγκος πρόσληψης οξυγόνου  $VO_2$  στο επίπεδο του αναερόβιου κατωφλίου (ΑΤ) έχει ευρεία εφαρμογή στο πλαίσιο της αξιολόγησης της ικανότητας αερόβιας άσκησης ενός ατόμου και του προσδιορισμού της κατάλληλης έντασης προπόνησης για ένα δομημένο πρόγραμμα αερόβιας άσκησης. Έτσι, ο καρδιακός ρυθμός και ο φόρτος εργασίας που αντιστοιχούν στο επίπεδο του  $VO_2$  ενός ατόμου στο ΑΤ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως στόχοι για ένα πρόγραμμα αερόβιας προπόνησης. Αναμένεται ότι ένα άτομο θα βελτιώσει το  $VO_2$  στο ΑΤ (ανώτερο επίπεδο) στο τέλος του προγράμματος εκπαίδευσης. Σε όλη την ΚΑΔΚ, εκτιμάται η ανάλυση της ανταλλαγής αερίων κατά τη διάρκεια της άσκησης. Τα σύγχρονα συστήματα μετρούν αναπνοή-αναπνοή το  $VO_2$  και τους όγκους παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα ( $VCO_2$ ) και του αέρα που εκπνέει (αερισμός-VE) [Leclerc, 2017]. Το ανθρώπινο σώμα υπό σωματικό στρες συμπεριφέρεται ως ένα ολοκληρωμένο σύστημα που παράγει οξυγόνο στα μιτοχόνδρια προκειμένου να εκτελέσει αερόβια άσκηση. Η βέλτιστη παροχή οξυγόνου εξαρτάται από ένα σύνολο βιολογικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συστατικών της αλυσίδας μεταφοράς οξυγόνου (κυψελιδική διάχυση στους πνεύμονες, οξυγόνωση αίματος, καρδιακή παροχή, ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου του αίματος, παροχή οξυγόνου και επαρκής απελευθέρωση στους εργαζόμενους μύες). Στη συνέχεια, η ΚΑΔΚ μπορεί να αποκαλύψει αλλοιώσεις σε πολλαπλές λειτουργίες του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού, του μυϊκού, του συμπαθητικού και του νευροορμονικού συστήματος [Sato και συν, 2017].

Κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ, ο ασθενής είτε οδηγεί ένα σταθερό ποδήλατο (εργόμετρο ποδηλάτου) είτε περπατά σε διάδρομο ενώ αναπνέει μέσα από μια μάσκα και φορά ηλεκτροκαρδιογραφικά καλώδια, περιχειρίδα αρτηριακής πίεσης και παλμικό οξύμετρο. Κατά τη διάρκεια της χρήσης εργόμετρου ποδηλάτου, τα άτομα υποβάλλονται σε ένα πρωτόκολλο άσκησης ράμπας που επιτρέπει μια πραγματική εκτίμηση του φόρτου εργασίας. Το πιο σημαντικό σημείο υπέρ ενός κυκλοεργόμετρου είναι η γραμμικότητα στην αλλαγή του φόρτου εργασίας. Χρησιμοποιώντας έναν διάδρομο, είναι δυνατή η αλλαγή της κλίσης και της ταχύτητας, αλλά όχι του ίδιου του φόρτου εργασίας, συνεπώς είναι σχεδόν αδύνατο να δημιουργηθεί μια γραμμική αύξηση του φόρτου εργασίας. Από την άλλη πλευρά, η άσκηση σε διάδρομο μπορεί να αντικατοπτρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την εμπειρία του ασθενούς



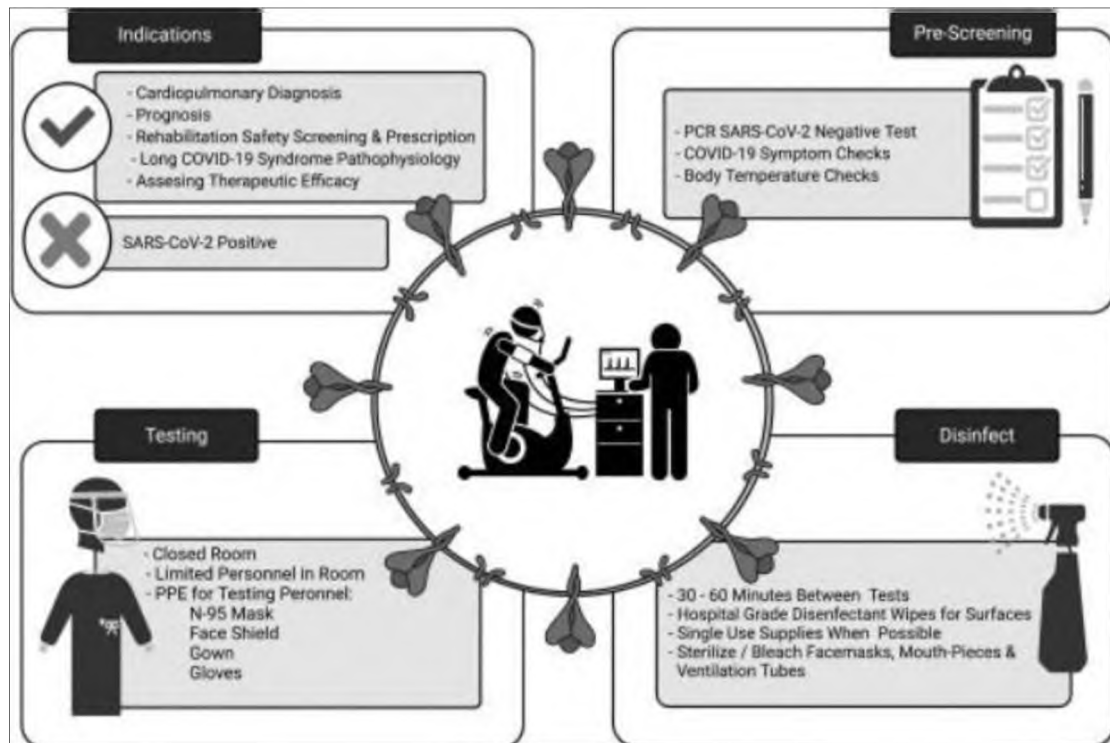
από την άσκηση στην καθημερινή ζωή σε σύγκριση με ένα εργόμετρο ποδηλάτου. Ένα σχετικό ζήτημα υπέρ της χρήσης του διαδρόμου είναι η δυνητικά περιορισμένη ικανότητα και συνήθεια ενός αριθμού ατόμων να κάνουν πετάλι. Ενώ η ποδηλασία είναι συνηθισμένη στην Ευρώπη και την Ανατολική Ασία, αυτό δε συμβαίνει στη Βόρεια και Νότια Αμερική, όπου, πράγματι, χρησιμοποιείται πιο συχνά ένας διάδρομος για την άσκηση. Τέλος, ο διάδρομος τονίζει πιο εύκολα καρδιακές ανωμαλίες που εξαρτώνται από τη στάση, όπως η υποαορτική στένωση στην απόφραξη LVOT και η ανεπάρκεια της μιτροειδούς στην πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας [Agostoni, 2019].

Οι μεταβλητές της δοκιμής ΚΑΔΚ έχουν τη δυνατότητα να προσφέρουν ένα πλήθος χρήσιμων προγνωστικών πληροφοριών. Το Wasserman 9-plot χρησιμοποιεί πολλαπλές μεταβλητές ΚΑΔΚ καθώς αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Πολλές από αυτές αντικατοπτρίζουν τις αναπνευστικές, καρδιακές και μεταβολικές ανεπάρκειες που προκύπτουν από τους εκτεταμένους κεντρικούς και περιφερικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που παρατηρούνται σε ασθενείς με καρδιοπνευμονικές παθήσεις. Εκτός από τις μεταβολικές μεταβλητές, οι αναπνευστικές είναι σημαντικές ακόμη και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που συνήθως παρουσιάζουν πνευμονικό περιοριστικό σύνδρομο λόγω συμφόρησης και φυσικής αλληλεπίδρασης μεταξύ καρδιάς και πνεύμονα με μειωμένη αύξηση του όγκου του παλιρροιακού όγκου που προκαλείται από την άσκηση και τον περιορισμό της εκπνευστικής ροής. Οι ακόλουθες κύριες παράμετροι εξετάζονται και ερμηνεύονται στο τέλος του τεστ, συνήθως με τη σειρά που εμφανίζονται στην παρακάτω εικόνα, προκειμένου να αξιολογηθεί η επάρκεια της προσπάθειας του εξεταζόμενου [Triantafyllidi και συν, 2022].

### 3.1 Έλεγχος καρδιοαναπνευστικής ικανότητας άσκησης σε ασθενείς με COVID-19

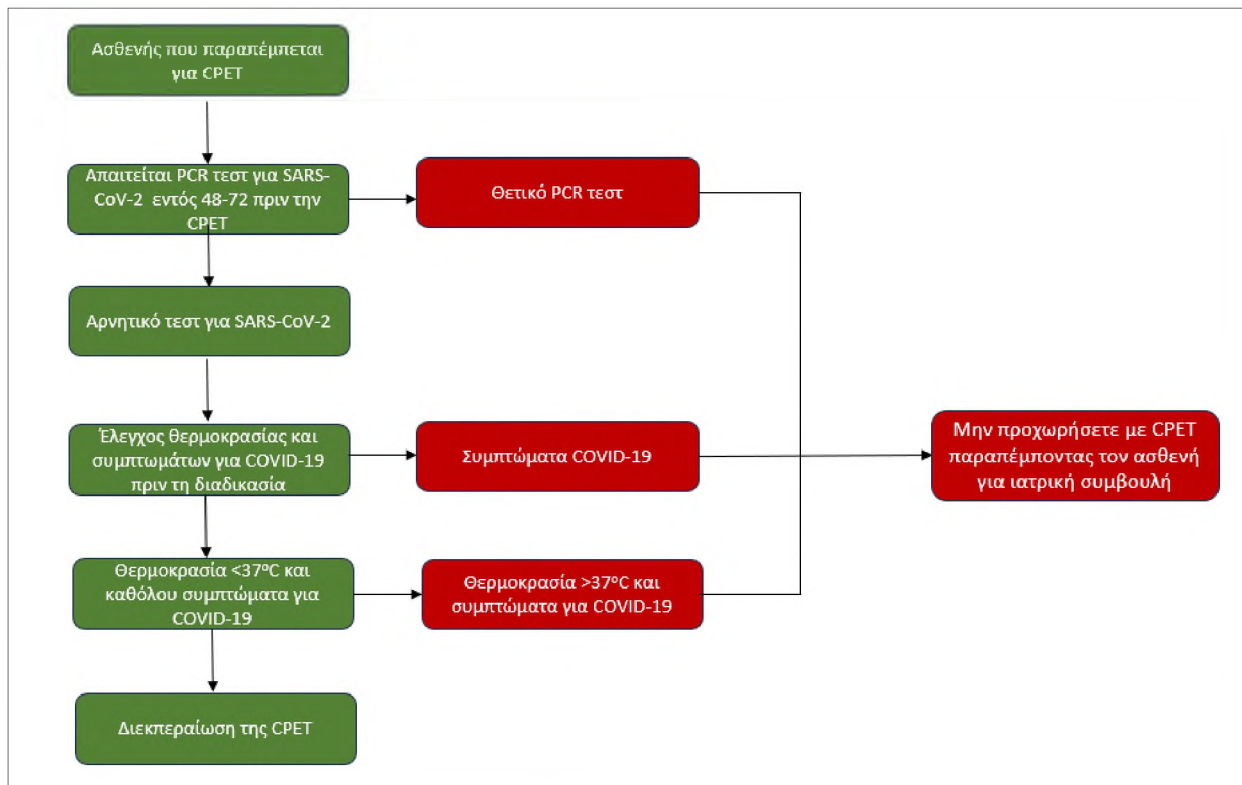
Η λοίμωξη από τον COVID-19 μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στα περισσότερα φυσιολογικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένων του αναπνευστικού, του καρδιαγγειακού και του νευρολογικού συστήματος. Συμπτώματα όπως η δύσπνοια και η κόπωση φαίνεται να διαρκούν αρκετούς μήνες μετά την ανάρρωση σε περίπου 50% των περιστατικών. Το στρες, το άγχος, η νευρολογική και γνωστική εξασθένηση έχουν επίσης αναφερθεί ως μακροχρόνια επακόλουθα μετά τη μόλυνση από COVID. Η ΚΑΔΚ αποτελεί το χρυσό πρότυπο με το οποίο μετράται η αποτελεσματικότητα της αλυσίδας μεταφοράς οξυγόνου (πνευμονικό, καρδιακό, μυϊκό και αγγειακό σύστημα) [Mihalick και συν, 2021].

Η καρδιοπνευμονική ικανότητα (CRF) παρέχει πληθώρα πληροφοριών σχετικά με την κατάσταση της υγείας και την πρόγνωση των ασθενών. Στην πραγματικότητα, η προγνωστική αξία του CRF είναι τόσο ισχυρή που θεωρείται πλέον σημάδι ζωτικής σημασίας, ανεξάρτητα από την υγεία των ασθενών κατά τη στιγμή της αξιολόγησης (δηλαδή φαινομενικά υγιής, σε κίνδυνο για μια χρόνια νόσο ή διαγνωσμένος με μία ή περισσότερες χρόνιες παθήσεις), τα άτομα με υψηλότερο CRF έχουν βελτιωμένη πρόγνωση. Ως εκ τούτου, η βελτίωση της CRF μέσω του τρόπου ζωής και τις φαρμακολογικές ή χειρουργικές επεμβάσεις αποτελεί κλινική επιτακτική ανάγκη. Η ΚΑΔΚ είναι η προσέγγιση χρυσού προτύπου για την αξιολόγηση της CRF. Λόγου της αναπνευστικής ανάλυσης εκπνεόμενου αερίου αναπνοής που εμπλέκεται με τη ΚΑΔΚ, η διαδικασία θεωρείται μία διαδικασία παραγωγής αερολύματος. Επιπλέον, η αυξημένη πίεση εκπνοής και ο όγκος που σχετίζονται με την άσκηση μπορεί να αυξήσουν το εύρος και τον αριθμό των σταγονιδίων που φέρουν το παθογόνο. Για αυτούς τους λόγους, για να αποτραπεί η μετάδοση του SARS-CoV-2, απαιτούνται πρόσθετες προφυλάξεις ασφάλειας κατά την εκτέλεση της ΚΑΔΚ [Ross, 2016]. Για ασθενείς με COVID-19, η ΚΑΔΚ γενικά δεν ενδείκνυται, εκτός από την περίπτωση των ασθενών με επιλυμένη λοίμωξη για την εκτίμηση των μακροπρόθεσμων μη μολυσματικών συνεπειών της νόσου. Για ασθενείς που δεν έχουν νοσήσει με COVID-19, θα πρέπει να ακολουθούνται οι τυπικές ενδείξεις για την ΚΑΔΚ. Είναι προτιμότερο οι ασθενείς να βρίσκονται εκτός του παραθύρου της μολυσματικότητας.



**Εικόνα 4:** Επισκόπηση των διαδικασιών και των προφυλάξεων της ΚΑΔΚ κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 [Virginia και συν, 2021].

Όλοι οι ασθενείς ή οι συμμετέχοντες που παραπέμπονται για ΚΑΔΚ θα πρέπει να υποβάλλονται σε ολοκληρωμένο προληπτικό έλεγχο για τον COVID-19, έτσι ώστε να μετριαστούν οι πιθανότητες διεξαγωγής τεστ σε ασθενή με ενεργό λοίμωξη με SARS-CoV-2. Ο προληπτικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει τεστ PCR SARS-CoV-2 εντός 48-72 ωρών από τη ΚΑΔΚ, καθώς και ολοκληρωμένους ελέγχους συμπτωμάτων COVID-19 και θερμοκρασίας σώματος εντός 24 ωρών που επαναλαμβάνονται και αμέσως πριν από τη δοκιμή. Η συνιστάμενη διαδικασία προεπιλογής λεπτομερώς στον αλγόριθμο της εικόνας 5. Δεν συνιστώνται ταχείες αναλύσεις δοκιμών λόγω του υψηλού επιπολασμού των ψευδώς αρνητικών τεστ σε ασυμπτωματικά άτομα. Οι ασθενείς που έχουν προηγουμένως διαγνωστεί με COVID-19 μπορεί να είναι θετικοί για τη λοίμωξη έως και 32 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτοί οι ασθενείς δεν θεωρούνται πλέον λοιμώδεις και μπορούν να συνεχίσουν με τη δοκιμασία ΚΑΔΚ. Είναι σημαντικό πως ακόμη και με αρνητικό τεστ, τα άτομα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν να είναι θετικά λόγω του αυξημένου κινδύνου μετάδοσης κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ, και όλο το προσωπικό δοκιμών θα πρέπει να τηρεί τις οδηγίες του κατάλληλου εξοπλισμού ατομικής προστασίας που ορίζει το ίδρυμά του, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν τη χρήση μάσκας KN95 και ασπίδας προσώπου, στολή και γάντια [Mihalick και συν, 2021].



**Εικόνα 5:** Συνιστάμενος αλγόριθμος προκαταρκτικού ελέγχου για την ΚΑΔΚ κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 [Virginia και συν, 2021].

Σχεδόν ένα χρόνο μετά την ανάρρωση από ήπια νόσο, ασθενείς που εμφάνισαν COVID-19 με μειωμένη ανοχή στην άσκηση, αλλά χωρίς μακροπρόθεσμα επακόλουθα καρδιοπνευμονικής νόσου, εμφάνισαν ένα περιφερικό και όχι κεντρικό καρδιακό όριο στην αερόβια άσκηση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη συστηματική  $EO_2$  με αποτέλεσμα την αυξημένη αιχμή στον κορεσμό οξυγόνου κατά την άσκηση και μέγιστη περιεκτικότητα σε  $VO_2$ . Επιπλέον, παρατηρείται υπερβολική υπεραεριστική απόκριση κατά τη διάρκεια της άσκησης [Meyer και συν, 2020].

Η καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης των ατόμων που επηρεάζονται από χρόνια πνευμονική νόσο και των ατόμων με καρδιαγγειακή νόσο. Αυτά τα προγράμματα αποκατάστασης βασίζονται σε εξατομικευμένο πρόγραμμα άσκησης-προπόνησης υπό επίβλεψη (αερόβιες ασκήσεις, μυϊκή ενδυνάμωση και ασκήσεις αναπνοής). Πέρα από το όφελος της άσκησης στην αποκατάσταση, έχει επίσης αναφερθεί σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής λόγω της πνευμονικής αποκατάστασης [Rochester και συν, 2015]. Η πρώτη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη παρατήρησης σε 72 ασθενείς με διάγνωση COVID-19 έδειξε ότι ένα πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης έξι εβδομάδων είχε ως αποτέλεσμα

σημαντική βελτίωση στις αναπνευστικές λειτουργίες (αναγκαστικός εκπνευστικός όγκος σε ένα δευτερόλεπτο- FEV1, εξαναγκασμένη ζωτική ικανότητα- FVC, δείκτης Tiffeneau-Pinelli, μέγιστη απόσταση στο τεστ βάρδισης 6 λεπτών, στην ποιότητα ζωής και στο άγχος) [Liu και συν, 2020]. Επιπλέον, μια μελέτη περιστατικού σε μία γυναίκα ασθενή 80 ετών(σοβαρή COVID-19, 14 ημέρες εντατικής θεραπείας με διασωλήνωση) ανέφερε παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με την ικανότητα βάρδισης [Shan και συν, 2020]. Σε μία πρόσφατη μελέτη, ένα πρόγραμμα άσκησης αποκατάστασης 8 εβδομάδων που συνδυάζει αερόβιες ασκήσεις και ασκήσεις αντίστασης αύξησε σημαντικά τις καρδιοπνευμονικές και σκελετικές μυϊκές λειτουργίες σε ασθενείς με COVID-19 [Barbara και συν, 2022]. Πολλά νοσοκομειακά τμήματα, ερευνητικές ομάδες και επιστημονικές εταιρείες έχουν έκτοτε κάνει συστάσεις για την εφαρμογή προγραμμάτων πνευμονικής αποκατάστασης για ασθενείς με COVID-19. Ωστόσο, παραμένουν αρκετά ερωτήματα σχετικά με τον ευεργετικό αντίκτυπο της αποκατάστασης σε ασθενείς με long-COVID. Στο πρόγραμμα αποκατάστασης που αναπτύχθηκε από τους Liu και συν, προτάθηκαν αναπνευστικές ασκήσεις αλλά όχι αερόβια άσκηση ή ενδυνάμωση περιφερικών μυών. Επιπλέον, δεν αξιολόγησαν την καρδιοαναπνευστική ικανότητα ή τις αναπνευστικές αποκρίσεις κατά τη διάρκεια της άσκησης. Ο έλεγχος καρδιοαναπνευστικής ικανότητας άσκησης χρησιμοποιείται εκτενώς σε προγράμματα καρδιακής και πνευμονικής αποκατάστασης. Αποτελείται από μια ολοκληρωμένη διερεύνηση αναπνευστικών, καρδιαγγειακών και μεταβολικών λειτουργιών. Η κορυφή  $VO_2$  είναι προγνωστικός δείκτης νοσηρής θνησιμότητας [Steell και συν, 2019]. Οι υπομέγιστες παράμετροι επιτρέπουν τον ποσοτικό προσδιορισμό της σοβαρότητας της νόσου, την παρακολούθηση παραγόντων που περιορίζουν την άσκηση και την αξιολόγηση των μηχανισμών που ευθύνονται για τη δύσπνοια, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με COVID-19. Τέλος, επιτρέπει την εξατομίκευση του προγράμματος άσκησης-προπόνησης στην εκπαιδευτική ικανότητα κάθε ασθενούς και την αντικειμενοποίηση της αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση ενός προγράμματος καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης στην υγεία του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής λειτουργίας και της εγκεφαλικής οξυγόνωσης, ή σε δείκτες φλεγμονής και πήξης [Cothran και συν, 2020].

Γενικά, οι καρδιοπνευμονικές και εγκεφαλικές λειτουργίες είναι συχνά μειωμένες μετά τη μόλυνση με COVID-19. Η μειωμένη φυσική κινητικότητα και η μειωμένη ικανότητα άσκησης θα μπορούσαν να εμπλέκονται στη γενική συμπτωματολογία των ασθενών. Η καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διαχείριση των

ατόμων που επηρεάζονται από χρόνιες πνευμονικές και καρδιαγγειακές παθήσεις που μπορεί να σχετίζονται με τον long-COVID. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την ορθή αξιολόγηση των προγραμμάτων αποκατάστασης και της ασφάλειας της εφαρμογής τους στον συγκεκριμένο πληθυσμό [Besnier και συν, 2022].

Η καρδιοαναπνευστική ικανότητα ( $\dot{V}O_2$ : mL/min) μετράται με τον έλεγχο της μέγιστης καρδιοαναπνευστικής ικανότητας άσκησης (ΚΑΔΚ) σε έναν κυκλοεργόμετρο. Το πρωτόκολλο εξαστομικεύεται για τον κάθε ασθενή και περιλαμβάνει μία προθέρμανση των 3 λεπτών στα 20W, η οποία ακολουθείται από μία αύξηση του φορτίου άσκησης από 10 σε 20W/min (ανάλογα με το επίπεδο φυσικής κατάστασης του συμμετέχοντος) μέχρι την εξάντληση, διατηρώντας παράλληλα ρυθμό >60rpm. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και ο κορεσμός οξυγόνου παρακολουθούνται συνεχώς, ενώ η βαθμολογία την αντιληπτής προσπάθειας και η χειροκίνητη αρτηριακή πίεση μετρούνται κάθε 2 λεπτά κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Ο αερισμός ( $\dot{V}E$ : L/min), η πρόσληψη οξυγόνου ( $\dot{V}O_2$ : mL/min) και η παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα ( $\dot{V}CO_2$ : mL/min) μετρούνται συνεχώς σε κατάσταση ηρεμίας καθώς και κατά τη διάρκεια της άσκησης και της ανάρρωσης χρησιμοποιώντας ένα μεταβολικό σύστημα. Η ανταλλαγή αερίων συλλέγεται ανά αναπνοή και εκφράζεται με μέσο όρο χρόνου 15 δευτερολέπτων. Η υψηλότερη τιμή  $\dot{V}O_2$  κατά τη διάρκεια της περιόδου άσκησης θεωρείται ως η κορυφή  $\dot{V}O_2$  [Besnier και συν., 2022].

Συνεπώς, ο περιορισμός της άσκησης είναι μία κοινή εκδήλωση του COVID και του μετά-COVID συνδρόμου, ακόμη και μήνες μετά την επίλυση της ήπιας ή οξείας φάσης της νόσου COVID-19. Ένα περιφερειακό, και όχι ένα κεντρικό, καρδιακό όριο στην άσκηση που χαρακτηρίζεται από ελάττωμα διάχυσης στην παροχή οξυγόνου, συμβάλλει στην επίδειξη μειωμένης ικανότητας αερόβιας άσκησης σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει από τον COVID-19 [Singh και συν., 2022].

### **3.2. 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης (6MWT)**

Η 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης αποτελεί ένα έγκυρο και αξιόπιστο μέτρο της ικανότητας άσκησης για άτομα με χρόνια πνευμονοπάθεια. Η συγκεκριμένη δοκιμασία συσχετίζεται πιο έντονα με τα μέτρα της μέγιστης ικανότητας εργασίας και σωματικής δραστηριότητας παρά με την αναπνευστική λειτουργία ή την ποιότητα ζωής, γεγονός που υποστηρίζει την σύλληψη της δοκιμασίας ως μία δοκιμασία λειτουργικής απόδοσης της άσκησης [Sally και συν., 2014]. Συχνά χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της επίδρασης ορισμένων ιατρικών καταστάσεων στην ικανότητα ενός ατόμου να εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες που απαιτούν

περπάτημα. Για τη διεξαγωγή της δοκιμής το άτομο έχει οδηγίες να φορά άνετα ρούχα και κατάλληλα υποδήματα. Μία επίπεδη, ευθεία διαδρομή βάρδισης μήκους 30 μέτρων συνήθως σημειώνεται σε ένα διάδρομο ή σε μία άλλη κατάλληλη τοποθεσία, και το άτομο λαμβάνει τυποποιημένες οδηγίες να περπατήσει πέρα δώθε κατά μήκος της σημειωμένης διαδρομής όσο το δυνατόν περισσότερο για 6 λεπτά. Οι συμμετέχοντες ενημερώνονται πως μπορούν να επιβραδύνουν, να ξεκουραστούν ή να σταματήσουν εάν είναι απαραίτητο, αλλά θα πρέπει να συνεχίσουν το περπάτημα μόλις νιώσουν ότι μπορούν να το κάνουν. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής ένας εκπαιδευμένος επαγγελματίας υγείας καταγράφει τη συνολική απόσταση που διανύθηκε σε μέτρα και τον καρδιακό ρυθμό του ατόμου και τα επίπεδα κορεσμού. Μετά από 6 λεπτά, η εξέταση διακόπτεται και το άτομο αφήνεται να ξεκουραστεί εάν χρειάζεται. Ο παρατηρητής καταγράφει τη συνολική απόσταση που διανύθηκε [Circi και συν., 2020].

Η συγκεκριμένη δοκιμασία χρησιμοποιείται συχνά για την αξιολόγηση ασθενών με διάφορες αναπνευστικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με COVID-19. Στο πλαίσιο της νόσου, η 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του αντίκτυπου της νόσου στη σωματική λειτουργία του ασθενούς και στην παρακολούθηση της προόδου του κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης. Πιο συγκεκριμένα, η δοκιμασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό της βασικής λειτουργικής ικανότητας ενός ασθενούς που θα διαγνωστεί για πρώτη φορά με COVID-19. Αυτή η βασική μέτρηση μπορεί να βοηθήσει τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να κατανοήσουν τη σοβαρότητα του αντίκτυπου της νόσου στην ικανότητα του ασθενούς να εκτελεί σωματικές δραστηριότητες [Blanco και συν., 2021]. Μετά την αρχική αξιολόγηση, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορούν περιοδικά να επαναλαμβάνουν τη δοκιμασία για να παρακολουθούν την πρόοδο του ασθενούς κατά τη διάρκεια της ανάρρωσής του. Η βελτίωση της απόστασης που διανύεται με την πάροδο του χρόνου μπορεί να αποτελεί δείκτη ανάκαμψης του ασθενή. Η δοκιμασία μπορεί παράλληλα να βοηθήσει και στον εντοπισμό ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή ασθένεια ή επιπλοκές [Ding και συν., 2020]. Οι ασθενείς με κακή απόδοση στη δοκιμασία μπορεί να χρειάζονται στενότερη παρακολούθηση ή και πιο επιθετικές επεμβάσεις στη θεραπεία τους. Για ασθενείς με επίμονα συμπτώματα ή για εκείνους που εμφανίζουν long-COVID σύνδρομο, τα αποτελέσματα της δοκιμασίας μπορούν να καθοδηγήσουν την ανάπτυξη προγραμμάτων αποκατάστασης για τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής τους. Τέλος, η 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης χρησιμοποιείται συχνά ως μέτρο αποτελεσμάτων σε κλινικές έρευνες και δοκιμές που αξιολογούν τον αντίκτυπο διαφόρων παρεμβάσεων,

φαρμάκων ή στρατηγικών αποκατάσταση σε ασθενείς με COVID-19 [Eksombatchai και συν., 2021].

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν από SARS-CoV-2.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **Μεθοδολογία**

#### **3.1. Συμμετέχοντες**

Στη μελέτη μας συμμετείχαν σαράντα εθελοντές: είκοσι άνδρες ασθενείς (n=20) που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν από SARS-CoV-2 στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας κατά την περίοδο: Ιανουάριος 2021 έως και Δεκέμβριος 2022 και την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν είκοσι άνδρες (n=20) με ίδια χαρακτηριστικά που δεν είχαν νοσήσει από SARS-CoV-2. Η μελέτη μας είχε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (No 15314/21-04-2021). Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής.

Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη αποτέλεσαν α) η έλλειψη πυρετού για τουλάχιστον 48 ώρες χωρίς λήψη φαρμακευτικής αγωγής, β) η μη χρήση συμπληρωματικού οξυγόνου, [Stavrou και συν, 2021], γ) η έλλειψη απόλυτων και σχετικών αντενδείξεων για καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως [Stavrou και συν, 2021], δ) δείκτης μάζας σώματος <40kg/m<sup>2</sup> και ε) η έλλειψη αναφερόμενης ψυχικής ασθένειας ή/και οποιαδήποτε μυοσκελετικής δυσλειτουργίας που θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα για άσκηση [Stavrou και συν, 2021], στ) η έλλειψη συννοσηροτήτων και η μη νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

#### **3.2. Σχεδιασμός της μελέτης**

Ο σχεδιασμός της μελέτης περιλάμβανε μετρήσεις σε δύο ομάδες (ασθενών έναντι ομάδα ελέγχου). Η διαδικασία που ακολουθήθηκε αρχικά περιλάμβανε τη συλλογή των σωματομετρικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών, τη σύσταση σώματος



και την αξιολόγηση του λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού. Στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία ικανότητας άσκησης.

### 3.3. Συλλογή δεδομένων

#### 3.3.1. Σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά

Για την καταγραφή του αναστήματος χρησιμοποιήθηκε αναστημόμετρο τύπου Seca 700 (Γερμανία). Καταγράφηκε η περίμετρος λαιμού μεταξύ του 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> σπονδύλου, η περίμετρος της μέσης και ισχίων (WHO, 2008) με χρήση πλαστικής μετροταινίας με ακρίβεια εκατοστού [Harold και συν, 2023]. Η μάζα σώματος και η σύσταση σώματος (ποσοστό σωματικού λίπους, σωματική ενυδάτωση) υπολογίστηκε με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (TanitaMC-980, Arlington Heights, ΗΠΑ). Επιπλέον υπολογίστηκε: ο δείκτης μάζας σώματος  $\Delta M\Sigma = (\text{μάζα σώματος (kg)} / \text{ανάστημα}^2_{(m)})$  και η επιφάνεια σώματος  $E\Sigma = (\text{ανάστημα}_{(cm)} \times \text{μάζα σώματος (kg)} / 3600)$ .

#### 3.3.2. Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε τυπική σπιρομέτρηση και μετρήσεις όγκου πνευμόνων, [Stanojevic και συν, 2022]. Για κάθε συμμετέχοντα, διεξήχθησαν τρεις μετρήσεις μεγίστου όγκου ροής βρόγχου από καθιστή θέση, χρησιμοποιώντας έναν πνευμονοταχογράφο MsterScreen-CPX (VIASYS HealthCare, Γερμανία) και καταγράφηκε η καλύτερη προσπάθεια. Η ικανότητα διάχυσης για το μονοξείδιο του άνθρακα (DLCO) καταγράφηκε σύμφωνα με τις οδηγίες ATS/ERS [Miller και συν, 2005].

#### 3.3.3. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία ικανότητας άσκησης

Για την αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας άσκησης χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικό κυκλοεργόμετρο (Ergoselect 100, Γερμανία). Οι καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους καταγράφηκαν με τη χρήση του αναλυτή MasterScreen-CPX (VIASYSHealthCare, Γερμανία) και τη χρήση ενός 12-κάναλου ηλεκτροκαρδιογραφήματος (CareFusion, SanDiego, ΗΠΑ). Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της συνεχούς σταδιακής αύξησης της αντίστασης (ramp) για τον προσδιορισμό της μέγιστης ισχύος ( $Watts_{max}$ ) και της μέγιστης αερόβιας ικανότητας ( $VO_{2peak}$ ). Η δοκιμασία κόπωσης αποτελούνταν από τρία στάδια: **1<sup>ο</sup> στάδιο**: στο πρώτο στάδιο ο εξεταζόμενος ήταν σε ήρεμη κατάσταση για διάρκεια 2 min; **2<sup>ο</sup> στάδιο**: στο δεύτερο στάδιο ο εξεταζόμενος κλήθηκε να ποδηλατεί σε ρυθμό 55-65 rpm με σταδιακά αυξανόμενη αντίσταση μέχρι εξαντλήσεως. Η ένδειξη των στροφών/λεπτό εμφανίζονταν αυτόματα και σε πραγματικό χρόνο στην οθόνη του κυκλοεργόμετρου. **3<sup>ο</sup> στάδιο**: στο τρίτο στάδιο ο εξεταζόμενος ποδηλατούσε για διάρκεια

5 min χωρίς αντίσταση ώστε να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση. Σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας (3 στάδια) καταγράφονταν οι καρδιονανπνευστικές παράμετροι ενώ η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης γινόταν κάθε 2 min με τη χρήση αναλογικού σφυγμομανόμετρου (MAC, Japan). Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο  $207 - 0.7 \times \text{ηλικία}_{(\text{έτη})}$ . [Hirofumi και συν, 2001]. Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο  $\text{VO}_{2\text{max}} [\text{mL} \cdot \text{min}] = (\text{ανάστημα}_{(\text{cm})} - \text{ηλικία}_{(\text{έτη})}) \times 20$ . Για τον προσδιορισμό της μέγιστης επιβάρυνσης (έργο) χρησιμοποιήθηκε ο τύπος  $(\text{VO}_{2\text{max}} - \text{VO}_{2\text{ηρεμίας}}) / 100$ , ενώ το  $\text{VO}_{2\text{ηρεμίας}}$  υπολογίστηκε από τη σχέση  $150 + (6 \times \text{μάζα σώματος}_{(\text{kg})})$  [Wasserman και συν, 2005]. Το οξυγόνο παλμού υπολογίστηκε σύμφωνα με το τύπο του Hansen:  $\text{προβλεπόμενη } \text{VO}_{2\text{max}} / \text{προβλεπόμενη μέγιστη καρδιακή συχνότητα}$  [Glaab και συν, 2022].

### 3.4. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε t-test για ανεξάρτητα δείγματα για να εξακριβωθεί εάν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεταβλητών ελέγχου ανάμεσα στις δυο ομάδες (ασθενείς έναντι ελέγχου). Το λογισμικό IBM SPSS 21 (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA) χρησιμοποιήθηκε για όλες τις αναλύσεις. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p < 0,05$ . Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση και ποσοστό (%) όπου χρειάζεται.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### 4. Αποτελέσματα

#### 4.1. Σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά

Από τα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τα σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Οι ομάδες εμφάνισαν δείκτη μάζας σώματος με εύρος από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια έως παχύσαρκοι τύπου I. Ακόμα, η συνολική σωματική ενυδάτωση και στις δύο ομάδες κατηγοριοποιήθηκε εντός φυσιολογικών ορίων (>50 %).

**Πίνακας 1.** Αποτελέσματα χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές και τυπική απόκλιση.

		Ασθενείς	Ομάδας ελέγχου	P value
Ηλικία	Έτη	51.5±5.6	47.0±10.5	>0.05
Δείκτης μάζας σώματος	kg/m <sup>2</sup>	30.0±3.7	28.9±2.7	>0.05
Επιφάνεια σώματος	m <sup>2</sup>	2.0±0.3	2.1±0.3	>0.05
Άλιπη μάζα σώματος	Kg	60.4±6.4	63.0±6.4	>0.05
Βασικός μεταβολικός ρυθμός	Kcal	1655.0±159.4	1739.6±186.0	>0.05
Συνολική σωματική ενυδάτωση	%	52.5±2.0	53.0±1.8	>0.05
Περίμετρος λαιμού	Cm	39.5±3.7	39.8±3.5	>0.05
Λόγος μέσης/ισχίων		0.9±0.1	0.9±0.1	>0.05

#### 4.2. Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού

Από τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις παραμέτρους ελέγχου. Η ομάδα των ασθενών εμφάνισε χαμηλότερες τιμές στις παραμέτρους ελέγχου (Πίνακας 2) τόσο σε απόλυτες τιμές ( $p<0,001$ ) όσο και σε ποσοστό προβλεπόμενων τιμών ( $p<0,05$ ).

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές και τυπική απόκλιση.

		Ασθενείς	Ομάδας ελέγχου	P value
FEV <sub>1</sub>	L	2.3±0.7	3.7±0.8	<0.001
	% προβλεπόμενου	83.4±18.6	106.1±25.5	0.003
FVC	L	3.0±0.9	4.5±0.9	<0.001
	% προβλεπόμενου	85.9±15.7	107.0±27.2	0.005
IC	L	2.2±0.5	3.9±0.7	<0.001
	% προβλεπόμενου	84.2±9.2	113.5±18.4	<0.001

Συντμήσεις: FEV<sub>1</sub> = ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο , FVC = γρήγορα εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, IC = εισπνευστική χωρητικότητα

### 4.3. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία ικανότητας άσκησης

Από τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις παραμέτρους ελέγχου. Η ομάδα των ασθενών εμφάνισε χαμηλότερες τιμές στις παραμέτρους ελέγχου τόσο στην ηρεμία όσο και στη μέγιστη προσπάθεια (Πίνακας 3). Στην ομάδα των ασθενών το ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερο ως στις φυσιολογικές τιμές (<85% στις προβλεπόμενης) και την ομάδα ελέγχου. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις παραμέτρους ελέγχου μεταξύ ομάδων που σχετίζονται με το αναπνευστικό έργο ( $V_E/MVV$  και  $IC/TV$ ) τόσο στην ηρεμία όσο και στη μέγιστη προσπάθεια.

**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα μεταβλητών ελέγχου κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία ικανότητας για άσκηση μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές και τυπική απόκλιση.

		<b>Ασθενείς</b>	<b>Ομάδας ελέγχου</b>	<b>P value</b>
$VO_{2\text{ηρεμίας}}$	ml/min	346,5±113.5	336.3±69.6	>0.05
$VCO_{2\text{ηρεμίας}}$	ml/min	287.6±102.0	258.2±58.1	>0.05
$V_E/MVV_{\text{ηρεμίας}}$	%	15.6±9.9	7.4±2.5	<0.001
$IC/TV_{\text{ηρεμίας}}$	%	39.0±16.2	17.6±3.6	<0.001
$P_{ET}CO_{2\text{ηρεμίας}}$	mmHg	28.6±2.8	34.8±2.7	<0.001
$P_{ET}O_{2\text{ηρεμίας}}$	mmHg	115.0±5.5	108.5±4.5	<0.001
$V_E/VCO_2$		39.1±4.7	35.0±4.3	0.007
$KΣ_{\text{ηρεμίας}}$	Bpm	81.5±14.5	77.1±13.8	>0.05
$ΜΑΠ_{\text{ηρεμίας}}$	mmHg	95.7±7.7	85.9±6.5	<0.001
$VO_{2\text{μέγιστη προσπάθεια}}$	ml/min	1274.6±356.0	2349.9±551.8	<0.001
	% προβλεπόμενου	60.2±14.8	92.5±18.1	<0.001
$VCO_{2\text{μέγιστη προσπάθεια}}$	ml/min	1278.5±375.6	2578.3±636.3	<0.001
$V_E/MVV_{\text{μέγιστη προσπάθεια}}$	%	78.3±5.6	55.5±16.9	<0.001
$IC/TV_{\text{μέγιστη προσπάθεια}}$	%	81.4±11.6	62.8±11.9	<0.001
$P_{ET}CO_{2\text{μέγιστη προσπάθεια}}$	mmHg	34.3±2.8	38.0±4.7	0.005
$P_{ET}O_{2\text{μέγιστη προσπάθεια}}$	mmHg	103.7±31.9	113.2±4.8	>0.05
$V_E/VCO_{2\text{μέγιστη προσπάθεια}}$		32.8±3.7	29.6±2.9	0.004
$KΣ_{\text{μέγιστη προσπάθεια}}$	Bpm	122.8±20.5	150.1±18.6	<0.001
$ΜΑΠ_{\text{μέγιστη προσπάθεια}}$	mmHg	113.5±7.3	121.6±10.6	0.008

Συντμήσεις:  $IC/TV$  = λόγος εισπνευστικής ικανότητας / αναπνεόμενο όγκο,  $ΜΑΠ$  = μέση αρτηριακή πίεση,  $P_{ET}CO_2$  = τελοεκεπνευστική πίεση διοξειδίου,  $P_{ET}O_2$  = τελοεκεπνευστική πίεση οξυγόνου,  $VCO_2$  = ποσότητα εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα,  $V_E/MVV$  = αναπνευστική εφεδρεία (αερισμός προς μέγιστος εθελούσιος αερισμός),  $V_E/VCO_2$  = αναπνευστικό ισοδύναμο για το διοξείδιο του άνθρακα,  $VO_2$  = πρόσληψη οξυγόνου,  $KΣ$  = καρδιακή συχνότητα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### 5. Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την ικανότητα για άσκηση με τη χρήση καρδιοαναπνευστικής ικανότητας για άσκηση σε ασθενείς που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν από SARS-CoV-2. Το βασικό εύρημα της μελέτης μας ήταν η καταγραφή του αυξημένου αναπνευστικού έργου τόσο στην ηρεμία όσο και στη μέγιστη προσπάθεια στους ασθενείς έναντι της ομάδας ελέγχου. Το αυξημένο αναπνευστικό έργο πιθανόν να ερμηνεύει αυξημένες μεταβολικές ανάγκες και μηχανικό στρες που εμφανίζουν οι ασθενείς με COVID-19 [Alhuthail και συν, 2021].

#### 5.1 Αναπνευστικές και αιμοδυναμικές ανταποκρίσεις στην άσκηση

Τα ευρήματα της μελέτης μας καταδεικνύουν σημαντική διαφορά στις παραμέτρους αναπνευστικού ελέγχου μέσω της εργοσπιρομετρίας μεταξύ των δύο ομάδων. Η ομάδα των ασθενών εμφάνισε υψηλότερες τιμές στους καταγραφόμενους λόγους  $V_E/MVV$  και  $IC/TV$  τόσο στην ηρεμία όσο και στη μέγιστη προσπάθεια (Πίνακας 3). Οι παράμετροι αυτοί σχετίζονται με το αναπνευστικό έργο. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω COVID-19 εμφανίζουν χαμηλότερη μέγιστη πρόσληψη  $O_2$  έναντι υγιών ατόμων [Jahn και συν, 2021]. Η μέγιστη πρόσληψη  $O_2$  αντανακλά την αναπνευστική, καρδιαγγειακή και μυϊκή ικανότητα του οργανισμού να προσλαμβάνει, να μεταφέρει και να καταναλώνει  $O_2$  και είναι η συνισταμένη πολλαπλών βιολογικών διεργασιών ενώ εκφράζει τα ανώτερα όρια της προσαρμογής τους κατά την έντονη μυϊκή προσπάθεια και για το λόγο αυτό είναι δείκτης λειτουργικής προσαρμοστικότητας [Κλεισούρα, 2011]. Αυτό πιθανόν να οφείλεται λόγω της υποξίας που οδηγεί σε αυξημένο υπεραερισμό. Οι COVID-19 ασθενείς εμφανίζουν πνευμονίες και υπολειπόμενες βλάβες στους πνεύμονες για διάστημα μέχρι και 12 μήνες μετά τη νοσηλεία τους με αποτέλεσμα να παρατηρούνται διαταραχές στην αναπνευστική τους λειτουργία (σπιρομέτρηση - διάχυση) και αύξηση της αναπνευστικής λειτουργίας ώστε να προσλάβουν το ίδιο ποσοστό  $O_2$  αλλά με μεγαλύτερο έργο [Durstensfeld και συν, 2022]. Προηγούμενη μελέτη έδειξε πως η ικανότητα διάχυσης των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα είναι μειωμένη σε ασθενείς που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν από COVID-19, καθώς επηρεάζεται η φυσιολογική διαδικασία ανταλλαγής αερίων, με την υποξία να είναι το τελικό αποτέλεσμα που οδηγεί σε αυξημένο αναερόβιο μεταβολισμό [Stavrou και συν, 2023]. Ο μηχανισμός που πιθανόν να ερμηνεύει αυτή τη διαδικασία σχετίζεται με τα

αναερόβια ενεργειακά μονοπάτια που έχουν υψηλότερους ρυθμούς παραγωγής ATP, αλλά μικρότερη ποσότητα ολικής παραγωγής τριφωσφορικής αδενοσίνης, σε σύγκριση με το αερόβιο και ως εκ τούτου, υποθέτουμε ότι υπάρχει μια συστηματική επιβράδυνση στη χρήση του O<sub>2</sub> συνδυαστικά με τη μείωση της ικανότητας ανταλλαγής αερίων, εξαιτίας της μόλυνσης από SARS-CoV-2 [Fuschillo και συν, 2021]. Η υποξία εξαρτάται από δύο στοιχεία: τον οξειδωτικό μεταβολισμό σε επίπεδο ιστών και την παροχή οξυγόνου στην κυκλοφορία (υπεραερισμός και ταχυκαρδία). Παρόλα αυτά, στη μέγιστη προσπάθεια κατά τη διάρκεια της εργοσπιρομετρίας, δεν παρατηρήθηκε η ίδια διαφορά μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων, εξαιτίας του πρόωρου τερματισμού της δοκιμασίας από τους ασθενείς (μυϊκή αδυναμία, αυξημένο αναπνευστικό έργο). Τα ευρήματα της μελέτης μας έδειξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στην μέση αρτηριακή πίεση τόσο σε ηρεμία όσο και στη μέγιστη προσπάθεια και χαμηλότερη καρδιακή ανταπόκριση στη μέγιστη προσπάθεια (χαμηλή σχέση καρδιακού ρυθμού / αερισμού). Σε πρόσφατη μελέτη, ασθενείς που είχαν νοσηλευτεί από COVID-19 εμφάνισαν σημαντικά αυξημένους καρδιακούς παλμούς κατά την 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης [Stavrou και συν, 2021]. Σύμφωνα με τους Matsumoto και συνεργάτες (2023), ο long-COVID σχετίζεται με αύξηση των καρδιομεταβολικών συμβαμάτων ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε κατάσταση ηρεμίας. Η υπέρταση που εμφανίζουν οι ασθενείς με COVID-19 πιθανόν να οφείλεται στην επίδραση του ACE 2 και των αναστολέων υποδοχέων της αγγειοτενσίνης [Akpek, 2022], γεγονός που αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για την υγεία, δεδομένου του τεράστιου αριθμού ασθενών με COVID-19 [Zhang και συν, 2023].

## **5.2. Συμπέρασμα**

Από τα ευρήματα της μελέτης μας συμπερασματικά παρατηρούμε πως οι ασθενείς που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν από COVID-19 εμφανίζουν υψηλότερο αναπνευστικό έργο και υπεραερισμός κατά την άσκηση πιθανόν λόγω αυξημένων μεταβολικών αναγκών και μηχανικού στρες, εξαιτίας της παθοφυσιολογίας της νόσου.

## Βιβλιογραφία

- Agostoni P, D. D. (2019, Aug 1). How to perform and report a cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.*, pp. 288:107-113. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.053
- Arteaga-Henríquez G, S. M. (2019, Jul 9). Low-Grade Inflammation as a Predictor of Antidepressant and Anti-Inflammatory Therapy Response in MDD Patients: A Systematic Review of the Literature in Combination With an Analysis of Experimental Data Collected in the EU-MOODINFLAME Consortium. *Front Psychiatry*, 10:458. doi:10.3389/fpsy.2019.00458
- Ayoubkhani D, K. K. (2021, Mar 31). Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*, 372:n693. doi:10.1136/bmj.n693
- Barbara C, C. P. (2022, May 25). Effects of exercise rehabilitation in patients with long coronavirus disease 2019. *Eur J Prev Cardiol*, 29(7):e258-e260. doi:10.1093/eurjpc/zwac019
- Barbaro NR, F. V. (2015, Feb). Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press.*, 24(1):7-13. doi:10.3109/08037051.2014.940710
- Besnier F, B. B.-G. (2022, Mar 31). Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study. *Int J Environ Res Public Health*, 19(7):4133. doi:10.3390/ijerph19074133
- Bikdeli B, M. M. (2020, Jun 16). Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for. *J Am Coll Cardiol.*, 75(23):2950-2973. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
- Blanco JR, C.-C. M.-M.-P.-P.-H.-G. (2021, Jun). Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect*, pp. 27(6):892-896. doi:10.1016/j.cmi.2021.02.019
- Carvalho PMM, M. M. (2020, Feb 28). The psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res*, 286:112902. doi:10.1016/j.psychres.2020
- Castillo-Rodríguez A., O.-O. W.-M. (2020). Relationship between Leg Strength and Balance and Lean Body Mass. Benefits for Active Aging. *Sustainability*, 12:2380. doi:10.3390/su12062380
- Ceban F, L. S. (2022, Mar). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 101:93-135. doi:10.1016/j.bbi.2021.12.020
- Channappanavar R, P. S. (2017, Jul). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 39(5):529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
- Chastin SFM, A. U. (2021, Aug). Effects of Regular Physical Activity on the Immune System, Vaccination and Risk of Community-Acquired Infectious Disease in the General Population: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*, 51(8):1673-1686. doi:10.1007/s40279-021-01466-1
- Chen N, Z. M. (2020, Feb 15). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Chen Z, L. W. (2020, Oct 22). Exercise Intervention in Treatment of Neuropsychological Diseases: A Review. *Front Psychol*, 11:569206. doi:10.3389/fpsyg.2020.569206

- Cornelison SD, P. R. (2019, May). Pulmonary Rehabilitation in the Management of Chronic Lung Disease. *Med Clin North Am*, pp. 103(3):577-584. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.015
- Cothran TP, K. S. (2020, Aug). A brewing storm: The neuropsychological sequelae of hyperinflammation due to COVID-19. *Brain Behav Immun*, 88:957-958. doi:10.1016/j.bbi.2020.06.008
- Cui J, L. F. (2019, Mar). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
- Davis HE, A. G. (2021, Aug). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
- Dennis A, W. M. (2021, Mar 30). COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*, 11(3):e048391. doi:10.1136/bmjopen-2020-048391
- Deslandes A, B. V.-L. (2020, Jun). SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents*, 55(6):106006. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106006
- Desveaux L, J.-F. T. (2015, Apr). An international comparison of pulmonary rehabilitation: a systematic review. *COPD*, 12(2):144-53. doi:10.3109/15412555.2014.922066
- Ding X, X. J. (2020, Jun). Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol*, p. 127:109009. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109009
- Dong E, D. H. (2020, May). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*, 20(5):533-534. doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1
- Eksombatchai D, W. T. (2021, Sep 2). Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS One*, 16(9):e0257040. doi:10.1371/journal.pone.0257040
- Eöry A, B. D. (2021, Mar 10). Physical Exercise as a Resilience Factor to Mitigate COVID-Related Allostatic Overload. *Psychother Psychosom*, 90(3):200-206. doi:10.1159/000514331
- Fisher D, H. D. (2020, Feb 28). Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. *BMC Med*, 18(1):57. doi:10.1186/s12916-020-01533-w
- Genome, N. 2. (n.d.). *Virological.org*. Retrieved from <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>.
- Gralinski LE, M. V. (2020, Jan 24). Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12(2):135. doi:10.3390/v12020135
- Guazzi M, A. V. (2012). EACPR/ AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946
- Guo Q, Z. Y. (2020, Aug). Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain Behav Immun*, 88:17-27. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.038
- Guo T, F. Y. (2020, Jul 1). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017



- Hatch R, Y. D. (2018, Nov 23). Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care*, 22(1):310. doi:10.1186/s13054-018-2223-6
- Hoffman LA, V. J. (2017, Aug 1). Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain*, 140(8):2246-2251. doi:10.1093/brain/awx177
- Holland AE, S. M. (2014, Dec). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, 44(6):1428-46. doi:10.1183/09031936.00150314
- Holt. (2014, Jul). Declaration of Helsinki-the world's document of conscience and responsibility. *South Med J*, 107(7):407. doi:10.14423/SMJ.00000000000000131
- Hossain MM, S. A. (2020, Jun 2). Mental health outcomes of quarantine and isolation for infection prevention: a systematic umbrella review of the global evidence. *Epidemiol Health*, 42:e2020038. doi:10.4178/epih.e2020038
- Hu B, G. H. (2021, Mar). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
- Hua A, O. K. (2020, Jun 7). Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*, 41(22):2130. doi:10.1093/eurheartj/ehaa253
- Inciardi RM, L. L. (2020, Jul 1). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 5(7):819-824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
- Jiang S, D. L. (2020, Jan 31). An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect.*, 9(1):275-277. doi:10.1080/22221751.2020.1723441
- Jimeno-Almazán A, P. J.-R.-C.-L.-A.-M.-I. (2021, May 17). Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*, 18(10):5329. doi:10.3390/ijerph18105329
- Jones KA, T. C. (2013, Mar). The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci*, 53:52-62. doi:10.1016/j.mcn.2012.10.002
- Kampf G, T. D. (2020, Mar). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.*, 104(3):246-251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
- Katsoularis I, F.-R. O. (2021, Aug 14). Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*, pp. 398(10300):599-607. doi:10.1016/S0140-6736(21)00896-5
- Lai CC, S. T. (2020, Mar). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.*, 55(3):105924. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- Law, E. U. (2021, January 15). *European Union Law*. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>
- Leclerc. (2017, Feb). Cardiopulmonary exercise testing: A contemporary and versatile clinical tool. *Cleve Clin J Med*, pp. 84(2):161-168. doi:10.3949/ccjm.84a.15013
- Lee MH, P. D.-S. (2021, Feb 4). Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(5):481-483. doi:10.1056/NEJMc2033369

- Leske S, K. K. (2021, Jan). Real-time suicide mortality data from police reports in Queensland, Australia, during the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis. *Lancet Psychiatry*, 8(1):58-63. doi:10.1016/S2215-0366(20)30435-1
- Li. (2020). Rehabilitation management of patients with COVID-19: lessons learned from the first experience in China. *Eur J Phys Rehabil Med*, 56(3):335-338. doi:10.23736/S1973-9087.20.06292-9
- Li Q, G. X. (2020, Mar 26). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.*, 382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- Li R, P. S. (2020, May 1). Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science.*, 368(6490):489-493. doi:10.1126/science.abb3221
- Li YC, B. W. (2020, Jun). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*, 92(6):552-555. doi:10.1002/jmv.25728
- Lindenauer PK, S. M.-P. (2020, May 12). Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA*, 323(18):1813-1823. doi:10.1001/jama.2020.4437
- Lindert J, J. M. (2021, Nov 9). The COVID-19 disaster and mental health-assessing, responding and recovering. *Eur J Public Health*, 31(Supplement\_4):iv31-iv35. doi:10.1093/eurpub/ckab153
- Liu D, B. R. (2020, Oct). Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res.*, 292:113297. doi:10.1016/j.psychres.2020
- Liu K, Z. W. (2020, May). Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*, 39:101166. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166
- Madjid M, V. D.-T. (2020). Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *ex Heart Inst J*, 34(1):11-8.
- Maestroni L, R. P. (2020, Aug). The Benefits of Strength Training on Musculoskeletal System Health: Practical Applications for Interdisciplinary Care. *Sports Med*, 50(8):1431-1450. doi:10.1007/s40279-020-01309-5
- Marques-Aleixo I, B. J. (2021, Mar 10). Preventive and Therapeutic Potential of Physical Exercise in Neurodegenerative Diseases. *Antioxid Redox Signal*, 34(8):674-693. doi:10.1089/ars.2020.8075
- McNally, R. J. (2015). Mental Disorders as Causal Systems: A Network Approach to Posttraumatic Stress Disorder. *Clinical Psychological Science*, 3(6), 836–849. doi:10.1177/2167702614553230
- Meyer J, H. M. (2020, Dec). Joint prevalence of physical activity and sitting time during COVID-19 among US adults in April 2020. *Prev Med Rep*, p. 20:101256. doi:10.1016/j.pmedr.2020.101256
- Mihalick VL, C. J. (2021, Jul-Aug). Cardiopulmonary exercise testing during the COVID-19 pandemic. *Prog Cardiovasc Dis.*, pp. 67:35-39. doi:10.1016/j.pcad.2021.04.005
- Mihalick VL, C. J. (2021, Jul-Aug). Cardiopulmonary exercise testing during the COVID-19 pandemic. *Prog Cardiovasc Dis.*, pp. 67:35-39. doi:10.1016/j.pcad.2021.04.005
- Miller AH, R. C. (2016, Jan). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*, 16(1):22-34. doi:10.1038/nri.2015.5
- Miller MR, H. J. (2005, Aug). ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 26(2):319-38. doi:10.1183/09031936.05.00034805

- Nabavi. (2020, Sep 7). Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ*, 370:m3489. doi:10.1136/bmj.m3489
- Nopp S, M. F. (2022). Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration*, pp. 101(6):593-601. doi:10.1159/000522118
- Norton K., W. N. (1996). Sixth and seventh side chest measurement. *Anthropometric*, 25-50.
- Norton K., W. N.-J. (1996). *Measurement techniques in anthropometry*. In: Norton K., Olds T., editors. Sydney, Austria: New South Wales Press.
- Nyberg A, M. M. (2021, May). Effects of Low-Load/High-Repetition Resistance Training on Exercise Capacity, Health Status, and Limb Muscle Adaptation in Patients With Severe COPD: A Randomized Controlled Trial. *Chest*, 159(5):1821-1832. doi:10.1016/j.chest.2020.12.005
- O'Brien CM, N. N. (2021, Oct 2). Pain and fatigue are longitudinally and bi-directionally associated with more sedentary time and less standing time in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 60(10):4548-4557. doi:10.1093/rheumatology/keab029
- Ochani R, A. A. (2021, Mar 1). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*, 29(1):20-36.
- Pappa S, N. V. (2020, Aug). Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 88:901-907. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.026
- Pelliccia A, S. S.-H. (2021, Jan 1). ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 42(1):17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605
- Petek BJ, G. S. (2021, May 12). Cardiopulmonary Exercise Testing in Athletes: Expect the Unexpected. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.*, p. 23(7):49. doi:10.1007/s11936-021-00928-z
- Piercy KL, T. R. (2018, Nov 20). The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*, 320(19):2020-2028. doi:10.1001/jama.2018.14854
- Pinckard K, B. K. (2019, Jun 4). Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med*, 6:69. doi:10.3389/fcvm.2019.00069
- Raman B, B. D. (2022, Mar 14). Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*, pp. 43(11):1157-1172. doi:10.1093/eurheartj/ehac031
- Richardson S, H. J., Consortium, t. N.-1., & Barnaby DP, B. L.-H. (2020, May 26). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
- Robert Ross, S. N.-P. (2016, Dec). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. doi:10.1161/CIR.0000000000000461
- Rochester CL, V. I.-A. (2015, Dec 1). ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(11):1373-86. doi:10.1164/rccm.201510-1966ST

- Sato T, Y. A. (2017, Dec). Cardiopulmonary exercise testing as prognostic indicators: Comparisons among heart failure patients with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.*, pp. 24(18):1979-1987. doi:10.1177/2047487317739079
- Schaeffer MR, C. J.-M. (2022, Aug). Cardiorespiratory physiology, exertional symptoms, and psychological burden in post-COVID-19 fatigue. *Respir Physiol Neurobiol*, 302:103898. doi:10.1016/j.resp.2022.103898
- Scheffer DDL, L. A. (2020, Oct 1). Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1866(10):165823. doi:10.1016/j.bbadis.2020.165823
- Schoenfeld BJ, C. B. (2019, Jan). Resistance Training Volume Enhances Muscle Hypertrophy but Not Strength in Trained Men. *Med Sci Sports Exerc*, 51(1):94-103. doi:10.1249/MSS.0000000000001764
- Shan MX, T. Y. (2020, Aug 18). Postacute inpatient rehabilitation for COVID-19. *BMJ Case Rep*, 13(8):e237406. doi:10.1136/bcr-2020-237406
- Shi S, Q. M. (2020, Jul 1). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.*, 5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
- Singh I, J. P. (2022, Jan). Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*, 161(1):54-63. doi:10.1016/j.chest.2021.08.010
- Skalski J, A. T. (2012). The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. doi:126:2465-72.
- Society, A. T., & Physicians., A. C. (2003, Jan 154). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.*, pp. 167(2):211-77. doi:10.1164/rccm.167.2.211
- Stavrou V, V. G. (2018, Aug). Evaluation of respiratory parameters in finswimmers regarding gender, swimming style and distance. *Respir Physiol Neurobiol.*, 254:30-31. doi:10.1016/j.resp.2018.04.003
- Stavrou VT, A. K. (2021, Apr 11). Sleep Quality's Effect on Vigilance and Perceptual Ability in Adolescent and Adult Athletes. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)*, 2021:5585573. doi:10.1155/2021/5585573
- Stavrou VT, T. K. (2021, Aug 18). Eight Weeks Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Previously Hospitalized of SARS-CoV-2 Infection. *J Pers Med*, 11(8):806. doi:10.3390/jpm11080806
- Stavrou VT, T. K. (2021, Aug). Eight Weeks Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Previously Hospitalized of SARS-CoV-2 Infection. *J Pers Med.*, 18;11(8):806. doi:10.3390/jpm11080806
- Stavrou VT, V. G. (2021, Jun 16). 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*, 11(6):563. doi:10.3390/jpm11060563
- Steell L, H. F.-R.-M. (2019, Nov). Dose-response associations of cardiorespiratory fitness with all-cause mortality and incidence and mortality of cancer and cardiovascular and respiratory diseases: the UK Biobank cohort study. *Br J Sports Med*, 53(21):1371-1378. doi:10.1136/bjsports-2018-099093
- Sudre CH, M. B. (2021, Apr). Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*, 27(4):626-631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y
- T, A. (2020, Jan-Feb). Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*, 36(1):78-80. doi:10.5144/0256-4947.2016.78

- Taboada M, M. E.-R.-P. (2021, Mar). Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth*, 126(3):e110-e113. doi:10.1016/j.bja.2020.12.007
- Triantafyllidi H, B. D. (2022, Oct 14). Cardiopulmonary Exercise Testing: The ABC for the Clinical Cardiologist. *Cardiology*, pp. 147(1):62-71. doi:10.1159/000520024
- Viruses., C. S. (2020, Apr 2). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.*, 5(4):536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
- Wang C, P. R. (2020, Jul). A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*, 87:40-48. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.028
- WHO. (2008). Waist circumference and waist-to-hip ratio of the World Health Organization. *WHO expert consultation report*.
- Wu C, C. X. (2020, Jul 1). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*, 180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Wu C, H. X. (2020, Jun). Mental health status and related influencing factors of COVID-19 survivors in Wuhan, China. *Clin Transl Med*, 10(2):e52. doi:10.1002/ctm2.52
- Wu Z, M. J. (2020, Apr 7). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
- Ye Q, W. B. (2020, Jun). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.*, 80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Yüce M, F. E. (2021, Jan 15). COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.*, 172:112752. doi:10.1016/j.bios.2020.112752
- Zuin M, R. G. (2020, Jul). Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.*, 81(1):e84-e86. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.059
- Jahn K, Sava M, Sommer G, Schumann DM, Bassetti S, Siegemund M, Battegay M, Stolz D, Tamm M, Khanna N, Hostettler KE. Exercise capacity impairment after COVID-19 pneumonia is mainly caused by deconditioning. *Eur Respir J*. 2021 Dec 31;59(1):2101136. doi: 10.1183/13993003.01136-2021.
- Kleisouras, V. *Exercise Physiology*, 11th ed.; Broken Hill Publishers LTD: Nicosia, Cyprus, 2011; pp. 225–226
- Stavrou VT, Kyriaki A, Vavougiou GD, Fatouros IG, Metsios GS, Kalabakas K, Karagiannis D, Daniil Z, I Gourgoulis K, Basdekis G. Athletes with mild post-COVID-19 symptoms experience increased respiratory and metabolic demands: A cross-sectional study. *Sports Med Health Sci*. 2023 Jun;5(2):106-111. doi: 10.1016/j.smhs.2022.10.004.
- Fuschillo S, Ambrosino P, Motta A, Maniscalco M. COVID-19 and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide: a clinical biomarker in postacute care settings. *Biomark Med*. 2021 Jun;15(8):537-539. doi: 10.2217/bmm-2021-0134.
- Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 2022 Aug;73(7):682-687. doi: 10.1177/00033197211053903.