



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ & ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ Π. ΤΣΙΟΥΦΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ-ΝΕΦΡΙΚΑ  
ΝΟΣΗΜΑΤΑ»**

**«Screening καρδιαγγειακού συστήματος σε αθλητές μετά από  
νόσηση covid-Ανασκόπηση»**

**Έλλια Μαρία Πουλάκη**

**Μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Καρδιολόγος**

**Μέλη τριμελούς εξεταστικής επιτροπής:**

- 1) Βασιλόπουλος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Επιβλέπων**
- 2) Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ**
- 3) Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ**

**ΑΘΗΝΑ**

**Οκτώβριος 2022**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με το πέρας της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή – Διευθυντή της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Κωνσταντίνο Τσιούφη, για την τιμή που μου έκανε να συμμετάσχω στο συγκεκριμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποστείλω στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Δημήτριο Βασιλόπουλο για την πολύτιμη βοήθεια που μου πρόσφερε όλο αυτό το χρονικό διάστημα και για το χρόνο που μου αφιέρωσε για να φτάσουμε ως εδώ, στον κ. Δημήτριο Τούσουλη για τη συμμετοχή του στην αποπεράτωση και αξιολόγηση της παρούσας εργασίας καθώς επίσης και σε όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού για τις γνώσεις που απλόχερα μας έδωσαν. Ευχαριστίες οφείλω επίσης στην κ. Χριστίνα Φιλίππου, γραμματέα του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, που ήταν παρούσα και πρόθυμη να λύσει κάθε απορία που προέκυπτε. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου, που χωρίς την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξή τους δεν θα είχα προχωρήσει στις ιατρικές μου σπουδές και τους φίλους και συναδέλφους μου για τη συμπαράσταση και την κατανόηση που έδειξαν όλο αυτό το διάστημα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....σελ. 5-6

### Κεφάλαιο 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. Νόσος COVID-19.. .....σελ.7-29

1.1.1. Εισαγωγή

1.1.2. Επιδημιολογία

1.1.3. Μικροβιολογία

1.1.4. Μετάδοση

1.1.5. Παθοφυσιολογία

1.1.6. Κλινικές εκδηλώσεις

1.1.7. Διάγνωση

1.1.7.1 Μοριακός έλεγχος

1.1.7.2 Ορολογικός έλεγχος

1.1.7.3 Αιματολογικός έλεγχος

1.1.8. Απεικόνιση

1.1.9. Θεραπεία

1.1.10. Πρόληψη

1.1.11. Πρόγνωση

1.2. Αθλητισμός και καρδιαγγειακό σύστημα.....σελ. 30-47

1.2.1. Εισαγωγή

1.2.2. Παθοφυσιολογία αθλητικής καρδιάς

1.2.3. Απεικόνιση

1.2.3.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

1.2.3.2. Υπερηχοκαρδιογράφημα

1.2.3.3. Μαγνητική τομογραφία

1.2.3.4. Αξονική τομογραφία

1.2.4. Προαθλητικός έλεγχος

### Κεφάλαιο 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. Εισαγωγή .....σελ.48-49

2.2. Ταξινόμηση αθλητών με βάση τα συμπτώματα.....σελ.49-51	
2.2.1. Ασυμπτωματικοί αθλητές	
2.2.2. Αθλητές με ήπια – μέτρια μη καρδιοπνευμονικά συμπτώματα	
2.2.3. Αθλητές με καρδιοπνευμονικά συμπτώματα	
2.3. Εκτίμηση αθλητών.....σελ.51-53	
2.4. Διαχείριση ασθενών με καρδιοπνευμονικά συμπτώματα.....σελ.53-69	
2.4.1. Μυοκαρδίτιδα – μυοκαρδιακή και περικαρδιακή συμμετοχή	
2.4.2. Μακροχρόνιο COVID	
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	σελ.70-73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ.74-89	

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τον Μάρτιο του 2020 η ανθρωπότητα ήρθε αντιμέτωπη με μία νέα πανδημία οφειλόμενη σε έναν κορονοϊό, τον COVID-19. Ο ιός αυτός είναι εξαιρετικά μεταδοτικός από άνθρωπο σε άνθρωπο και προσβάλλει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει συμπτώματα λοίμωξης της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Ωστόσο το ένα πέμπτο των νοσούντων εξελίσσεται σε σοβαρή νόσηση με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας έως σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας και θάνατο. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από την κλινική εικόνα του αρρώστου και είναι κατά βάση υποστηρικτική. Η πλειονότητα των ασθενών θα αναρρώσει, αφήνοντας όμως κάποιες φορές κατάλοιπα σε διάφορα συστήματα. Ως ήταν αναμενόμενο μεγάλο βάρος έχει δοθεί στην ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων. Μέχρι στιγμής έχουν εμβολιαστεί 12,4 δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, περιορίζοντας σε σημαντικό βαθμό τη σοβαρή νόσηση.

Μέσα σε αυτόν τον πληθυσμό ανήκει και η κατηγορία των αθλητών. Οι αθλητές εμφανίζουν την λεγόμενη αθλητική καρδιά, δηλαδή λειτουργική και μορφολογική αναδιαμόρφωση της καρδιάς στα πλαίσια προσαρμογής στην άθληση. Οι αλλαγές αυτές συχνά αναδεικνύονται σε διαγνωστικές εξετάσεις, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το υπερηχοκαρδιογράφημα, κ.ά. κατά την διάρκεια του προαθλητικού έλεγχου.

Η διαπίστωση επινέμησης του καρδιαγγειακού συστήματος στο πλαίσιο λοίμωξης με SARS-CoV-2 ή μετά τη διενέργεια εμβολιασμού έναντι του ιού σε συνδυασμό με την αβεβαιότητα έκβασης με την επανέναρξη της άθλησης οδήγησε στη δημιουργία

συστάσεων σχετικά με την ασφαλή επιστροφή των αθλητών στην άσκηση. Ανάλογα λοιπόν με την ύπαρξη συμπτωμάτων και την ανάδειξη υποκείμενης παθολογίας συστήνεται η διενέργεια ή μη ελέγχου πριν την επανέναρξη της άσκησης. Ο έλεγχος ξεκινάει με απλές διαγνωστικές εξετάσεις, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η μέτρηση καρδιακών δεικτών και το υπερηχοκαρδιογράφημα, και εμπλουτίζεται με πιο εξειδικευμένες αναλόγως των συνθηκών. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η ασφαλής επιστροφή στις αθλητικές δραστηριότητες, περιορίζοντας τυχόν δυσμενείς εκβάσεις.

## 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.1 Νόσος COVID-19

#### 1.1.1. Εισαγωγή

Ο SARS-CoV-2 (ή COVID-19) εμφανίστηκε για πρώτη φορά στα τέλη του 2019 στην πόλη Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κίνα.<sup>1</sup> Την 1η Φεβρουαρίου 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κήρυξε την επιδημία ως παγκόσμια κατάσταση έκτακτης ανάγκης.<sup>2</sup> Στη συνέχεια, ο ΠΟΥ κήρυξε το ξέσπασμα του COVID-19 παγκόσμια πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020.<sup>2,3</sup>

Οι κορονοϊοί είναι μία ομάδα ιών που συνήθως προκαλούν αναπνευστικές λοιμώξεις με ποικίλη σοβαρότητα στον άνθρωπο και στα ζώα. Εκτιμάται ότι περίπου το ένα τρίτο των λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού στον άνθρωπο μπορεί να προκαλείται από κορονοϊούς.<sup>4</sup> Με βάση τα τελευταία δεδομένα, περίπου 596 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έχουν μολυνθεί από COVID-19 και 6,4 εκατομμύρια ανθρώπων έχουν πεθάνει λόγω αυτού.<sup>5</sup>

#### 1.1.2. Επιδημιολογία

Οι κορονοϊοί είναι μια μεγάλη οικογένεια ιών που είναι κοινοί στον άνθρωπο και σε πολλά διαφορετικά είδη ζώων (π.χ. πτηνά, νυχτερίδες). Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν μολυνθεί από αυτούς τους ιούς κάποια στιγμή στη ζωή τους. Οι κοινοί κορονοϊοί που προσβάλλουν τον άνθρωπο, προκαλούν κατά το πλείστον λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, όπως το κοινό κρυολόγημα. Κάποιες

παραλλαγές ωστόσο μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα ως επί γρίπης, ακόμη και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας με υψηλά ποσοστά θνητότητας.<sup>6</sup>

Υπάρχουν τέσσερα κύρια είδη κορονοϊών: άλφα (α), βήτα (β), γάμμα (γ) και δέλτα (δ).<sup>7</sup> Οι α και β κορονοϊοί μολύνουν μόνο τα θηλαστικά, ενώ οι γ και δ μολύνουν θηλαστικά και πτηνά.<sup>7</sup> Οι κοινές παραλλαγές που επηρεάζουν τους ανθρώπους παγκοσμίως περιλαμβάνουν τα στελέχη 229E και NL63 (α κορονοϊοί), OC43 και HKU1 (β κορονοϊοί).<sup>7,8,9</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένοι κορονοϊοί που μολύνουν ζώα μπορούν να υποστούν μετάλλαξη και προσαρμογή, οδηγώντας έτσι την εξέλιξη των κορονοϊών.<sup>6</sup> Αυτές οι λοιμώξεις είναι ζωονοσογόνες και τα συμπτώματά τους συνοδεύονται από πιο σοβαρά σύνδρομα της αναπνευστικής οδού από αυτά των προαναφερθέντων. Αντίστοιχα πρόσφατα παραδείγματα είναι: (i) ο SARS-CoV-2 (ο νέος κορονοϊός, που προκαλεί τη νόσο του κορονοϊού το 2019 ή COVID-19), (ii) ο SARS-CoV (ο β κορονοϊός, που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, ή SARS) και (iii) ο MERS-CoV (ο β κορονοϊός, που προκαλεί το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής ή MERS).<sup>6,9</sup>

Ο COVID-19 αρχικά θεωρήθηκε ότι είναι μια ζωονοσογόνος νόσος που προέρχεται από τις νυχτερίδες, οι οποίες μπορεί μετά από πολλαπλές διασταυρώσεις να μολύναν πρώτα τους παγκολίνους (ή αλλιώς φολιδωτούς μυρμηγκοφάγους) και στη συνέχεια τους ανθρώπους.<sup>6</sup> Το ξέσπασμα της πανδημίας φάνηκε να ξεκίνησε από μεμονωμένα ή πολλαπλά συμβάντα μετάδοσης στην αγορά της Wuhan. Ως εκ τούτου, αρχικά υπήρχε η υποψία ότι η άμεση επαφή με ζώα - ενδιάμεσους ξενιστές ή η κατανάλωση άγριων ζώων ήταν η κύρια οδός μετάδοσης του SARS-CoV-2.<sup>6,7</sup> Η επιδημιολογική σχέση αποδείχθηκε για πρώτη φορά με την εμφάνιση αρκετών αναφερόμενων περιπτώσεων σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας, οι οποίες παρουσίαζαν ένα



τυπικό χαρακτηριστικό ακτινολογικό μοτίβο (εμφάνιση πολλαπλών αμφοτερόπλευρων σκιάσεων και διηθημάτων στους πνεύμονες στο 70 - 80% των ασθενών μολυσμένων από κορονοϊό).

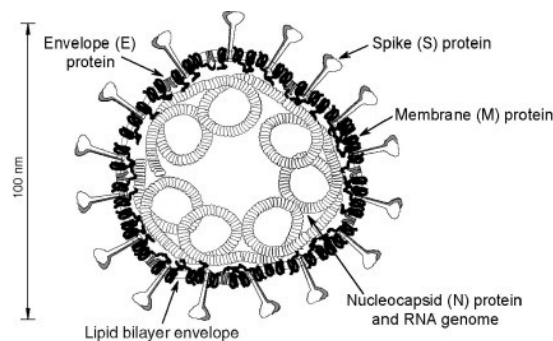
Ο SARS-CoV-2 είναι εξαιρετικά μεταδοτικός και οι αρχικές αναφορές είχαν προτείνει ότι ο βασικός αναπαραγωγικός αριθμός ( $R_0$ ) – δηλαδή ο αριθμός των δευτερογενών λοιμώξεων που δημιουργούνται από ένα μολυσμένο άτομο – είναι περίπου 2,2.<sup>10</sup> Ο  $R_0$  αντανακλά στην ουσία πόσο μεταδοτική είναι η νόσος, και όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός, τόσο πιο μολυσματική είναι η ασθένεια. Εάν ο SARS-CoV-2 συγκριθεί με τη γρίπη ( $R_0$  1-2) και άλλες ασθένειες, το υψηλό  $R_0$ , το οποίο κυμαίνεται από 3-5, είναι αντιπροσωπευτικό μιας πιο μεταδοτικής λοίμωξης.<sup>11</sup> Ο αριθμός των κρουσμάτων COVID-19 αυξήθηκε με γρήγορο ρυθμό, εν μέρει λόγω της εξαιρετικά μολυσματικής φύσης του ιού, καθώς και της έλλειψης ενημέρωσης και διαθεσιμότητας διαγνωστικών μεθόδων στα αρχικά στάδια της πανδημίας.

Οι αρχικές διαγνώσεις βασίζονταν σε μεγάλο βαθμό σε γενετικές μεθόδους, οι οποίες αποτελούν την μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση του COVID-19 (είτε από πτύελα είτε από ρινικά επιχρίσματα από τον οπισθοφάρυγγα). Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι τεκμηριώνουν μόνο ενεργό μόλυνση και δεν αποτελούν ακριβή αντανάκλαση πιθανών παρελθοντικών μολύνσεων. Πλέον όμως, εκτός από τα γενετικά τεστ, δύναται να γίνει ορολογικός έλεγχος, ο οποίος μπορεί να υποδείξει εάν το άτομο έχει μολυνθεί στο παρελθόν, με βάση την απόκριση των αντισωμάτων.<sup>6</sup>

### 1.1.3. Μικροβιολογία

Οι κορονοϊοί ανήκουν στην υποοικογένεια Coronavirinae της οικογένειας Coronaviridae και γένος Nidovirales.<sup>6</sup> Είναι ιοί με περίβλημα και φέρουν ως

γονιδίωμα ένα μονόκλωνο RNA θετικής πολικότητας (positive-sense, single-stranded RNA - ssRNA+). Το μέγεθος του γονιδιώματος των κορονοϊών κυμαίνεται από 26 έως 32 χιλιάδες βάσεις, από τα μεγαλύτερα ανάμεσα στους ιούς RNA.<sup>8,12</sup> Ο κορονοϊός είναι μεγάλος, περίπου σφαιρικός, με εξογκώματα στην περίμετρο της επιφάνειάς του. Το μέσο μέγεθός του κυμαίνεται διαμετρικά από 80 έως 120nm.<sup>13</sup> Περικλείεται από ένα φάκελο που αποτελείται από λιπιδική διπλοστοιβάδα, ενώ περιέχει τέσσερις βασικές δομικές πρωτεΐνες (εικόνα 1) : η πρωτεΐνη της μεμβράνης (membrane, M), η πρωτεΐνη του περιβλήματος (envelope, E), η πρωτεΐνη με όψη ακίδας (spike, S) και το νουκλεοκαψίδιο (nucleocapsid, N).<sup>6</sup>



Εικόνα 1 : Σχηματική απεικόνιση του κορονοϊού <sup>13</sup>

Η πρωτεΐνη M είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη του φακέλου που διαμορφώνει το συνολικό σχήμα του. Έχει μέγεθος 25 έως 30 kDa και αποτελείται από 221 έως 262 αμινοξέα. Η πρωτεΐνη M είναι ζωτικής σημασίας στον κύκλο ζωής του ιού όπως κατά τη συναρμολόγηση, την εκβλάστηση και τον σχηματισμό του περιβλήματος. Μεσολαβεί επίσης στη σύνδεση του υποδοχέα και τη σύντηξη της μεμβράνης του ιού με το κύτταρο ξενιστή.<sup>13,14</sup>

Οι πρωτεΐνες E είναι μικρά πολυπεπίδια. Έχουν μέγεθος 8,4 έως 12 kDa και αποτελούνται από 76 έως 109 αμινοξέα.<sup>13</sup> Είναι υπεύθυνες για την δόμηση νέων ιοσωμάτων κατά τη συναρμολόγηση του ιού και την απελευθέρωσή τους από το κύτταρο μέσω εκβλάστησης.<sup>14</sup>

Οι πρωτεΐνες S, είναι το πιο αναγνωρίσιμο χαρακτηριστικό των κορονοϊών και είναι υπεύθυνες για την όψη ακίδων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αποτελούνται από 1128 έως 1472 αμινοξέα και είναι οι πρωτεΐνες με τις πιο ευμετάβλητες αλληλουχίες του γονιδιώματος του κορονοϊού. Η πρωτεΐνη S είναι μια τριμερής πρωτεΐνη, που αποτελείται από τρεις αλληλένδετες αλυσίδες που έχουν πανομοιότυπες αλληλουχίες αμινοξέων, καθεμία από τις οποίες ονομάζεται πρωτομερές. Ωστόσο, τα πρωτομερή δεν έχουν πανομοιότυπες τρισδιάστατες διαμορφώσεις. Το μονομερές της τριμερούς πρωτεΐνης S περιέχει δύο διακριτές λειτουργικές υπομονάδες, S1 και S2, που είναι απαραίτητες για τη μεσολάβηση της προσκόλλησης και της σύντηξης της μεμβράνης του ιού με του κυττάρου ξενιστή αντίστοιχα.<sup>6,14,15</sup>

Μέσα στον φάκελο, υπάρχει το νουκλεοκαψίδιο - πρωτεΐνη N (N, nucleocapsid). Η πρωτεΐνη N είναι μια φωσφοπρωτεΐνη μεγέθους 43 έως 50 kDa, αποτελούμενη από 349 έως 470 αμινοξέα. Η πρωτεΐνη N επικαλύπτει το υποκείμενο RNA σχηματίζοντας έναν ελικοειδή κλώνο και παίζει σημαντικό ρόλο στη φάση μορφογένεσης του κύκλου ζωής του ιού κατά τη διάρκεια του σχηματισμού ιοσωμάτων.<sup>6</sup> Η πρωτεΐνη N έχει έναν πολύπλευρο ρόλο: προστατεύει το νουκλεϊκό οξύ, βοηθά στη σύνθεση και μετάφραση του RNA, χρησιμεύει ως συνοδός RNA και αποτελεί ανταγωνιστή ιντερφερόνης τύπου I.<sup>14</sup>

#### 1.1.4. Μετάδοση

Τα πρώτα στοιχεία μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο αναφέρθηκαν από τον Chan et al.<sup>16</sup> Οι ερευνητές μελέτησαν τη μετάδοση του ιού στα μέλη μίας οικογένειας που είχε επισκεφθεί πρόσφατα τη Wuhan, τα οποία δεν είχαν ιστορικό επαφής με ζώα, επισκέψεις σε αγορές ή κατανάλωση κρέατος - θηραμάτων, αλλά έμεναν στο ίδιο ξενοδοχείο καθ' όλη τη διάρκεια του ταξιδιού τους. Αυτή ήταν η πρώτη ένδειξη ότι ο ιός θα μπορούσε να μεταδοθεί με ανθρώπινη επαφή. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια με αυξανόμενα στοιχεία που αποδείκνυαν συνεχή μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο.<sup>17</sup>

Τα χαρακτηριστικά μετάδοσης του SARS-CoV-2 είναι πολύ παρόμοια με αυτά του SARS-CoV και της πανδημικής γρίπης. Ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τον ίδιο υποδοχέα με τον SARS-CoV, τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (angiotensin converting enzyme-2 – ACE-2).<sup>18</sup> Οι ανθρώπινοι υποδοχείς ACE-2 εκφράζονται σχεδόν σε όλους τους ιστούς και είναι πιο άφθονοι στους πνεύμονες, τα νεφρά, τον εγκέφαλο, τον λιπώδη ιστό, την καρδιά, τα αγγεία, το στομάχι, το ήπαρ, καθώς και στον ρινικό και στοματικό βλεννογόνο.<sup>18</sup>

Ο SARS-CoV-2 εξαπλώνεται κυρίως μέσω της αναπνευστικής οδού. Ως λοιμώδης νόσος του αναπνευστικού, ο ιός μεταδίδεται κυρίως με αναπνευστικά σταγονίδια (διαμέτρου > 5-10 μm), αναπνευστικές εκκρίσεις και άμεση επαφή.<sup>19</sup> Μικροσκοπικά σωματίδια αερολύματος (< 5-10 μm σε διάμετρο) μπορούν να παραμείνουν στον αέρα για 3 ώρες και η απόσταση μεταφοράς στον αέρα μπορεί να φτάσει τα 7-8 μ.<sup>20</sup>

Τα μικροσκοπικά σωματίδια αερολύματος μπορούν να εισπνευστούν και να διεισδύσουν βαθιά στις κυψελίδες των πνευμόνων, προκαλώντας εύκολα λοίμωξη από COVID-19.<sup>21</sup>

Ωστόσο, μικρά σωματίδια έχουν απομονωθεί από επιχρίσματα κοπράνων και αίματος, υπονοώντας πολλές εναλλακτικές οδούς μετάδοσης.<sup>22,23</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρωτεΐνη ACE-2 εκφράζεται και από εντεροκύτταρα στο λεπτό έντερο. Πολλαπλές μελέτες υπογραμμίζουν την απειλή πιθανής κοπρανοστοματικής μετάδοσης του SARS-CoV-2. Ωστόσο απαιτούνται περισσότερα στοιχεία ώστε να τεκμηριωθεί η μεταδοτικότητα και η παθογένεια της κοπρανοστοματικής μετάδοσης του ιού. Κάθετη μετάδοση ορίζεται ως η μετάδοση του μολυσματικού παθογόνου από την μητέρα στο έμβρυο, η οποία μπορεί να λάβει χώρα είτε ενδομήτρια, είτε λίγο πριν και στη διάρκεια του τοκετού με την άμεση επαφή του νεογνού με κολπικές εκκρίσεις, ούρα / κόπρανα της μητέρας (γεννητικά υγρά), ή αμέσως μετά (π.χ. μέσω του μητρικού γάλακτος). Ο Kotyar με τους συνεργάτες του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κάθετη μετάδοση είναι πιθανή και φαίνεται να συμβαίνει σε μία μειοψηφία περιπτώσεων μητρικής μόλυνσης κατά τη διάρκεια του 3ου τριμήνου.<sup>24</sup> Τα ποσοστά μόλυνσης είναι παρόμοια με αυτά άλλων παθογόνων που προκαλούν συγγενείς λοιμώξεις. Ωστόσο, δεδομένης της έλλειψης δεδομένων κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν μπορεί ακόμη να γίνει εκτίμηση σχετικά με τα ποσοστά κάθετης μετάδοσης στην αρχή της εγκυμοσύνης και τον πιθανό κίνδυνο για επακόλουθη εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα.<sup>24</sup>

Με βάση τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα τρόφιμα αποτελούν πηγή ή δίοδο μετάδοσης του ιού. Ωστόσο είναι απαραίτητο να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα ελέγχου για την αποφυγή μόλυνσης των τροφίμων, όπως ενισχυμένη υγιεινή των χεριών και του αναπνευστικού συστήματος, συχνή απολύμανση των επιφανειών, απομόνωση των

μολυσμένων εργαζομένων και των επαφών τους, καθώς και ενισχυμένα πρωτόκολλα ελέγχου στο διεθνές εμπόριο.

Η περίοδος επώασης είναι κατά μέσο όρο 1-14 ημέρες, ωστόσο, γενικά είναι 3-7 ημέρες.<sup>6</sup> Ο SARS-CoV-2 μπορεί να υπάρχει στον φάρυγγα ή τη μύτη λίγες ημέρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα εντελώς ασυμπτωματικά άτομα μπορεί να έχουν ιικό φορτίο παρόμοιο με αυτό των συμπτωματικών ασθενών.<sup>25</sup> Αυτό σημαίνει ότι τα ασυμπτωματικά άτομα μπορεί να είναι πιθανές εστίες μόλυνσης. Μετά την περίοδο επώασης οι ασθενείς παρουσιάζουν παρόμοια συμπτώματα, όπως πυρετό, βήχα και κακουχία. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών εκδηλώνει και γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως διάρροια και έμετο. Οι ηλικιωμένοι και εκείνοι με υποκείμενες διαταραχές μπορεί να αναπτύξουν γρήγορα σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), σηπτικό σοκ, μεταβολική οξέωση και διαταραχές πήκτικότητας, που μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε πολυοργανική ανεπάρκεια, ακόμη και θάνατο.<sup>6</sup>

#### 1.1.5. Παθοφυσιολογία

Μόλις εισέλθει στον ανθρώπινο οργανισμό ο ιός συνδέεται με τους υποδοχείς του κυττάρου - ξενιστή και εισέρχεται στα κύτταρα του ξενιστή μέσω ενδοκυττάρωσης ή σύντηξης με την μεμβράνη. Όπως προαναφέρθηκε, οι κορονοϊοί αποτελούνται από τέσσερις δομικές πρωτεΐνες, συγκεκριμένα, πρωτεΐνες της ακίδας (S), της μεμβράνης (M), του περιβλήματος (E) και των πρωτεϊνών νουκλεοκαψιδίου (N). Η πρωτεΐνη S, η οποία προεξέχει από την επιφάνεια του ιού, είναι η πιο σημαντική για την προσκόλληση και τη διείσδυση στον ξενιστή. Η S1 υπομονάδα είναι υπεύθυνη για τη

σύνδεση με τον υποδοχέα του κυττάρου - ξενιστή και η υπομονάδα S2 παίζει ρόλο στη σύντηξη των κυτταρικών μεμβρανών του ιού και του ξενιστή.

Η σύνδεση του SARS-CoV-2 με το κύτταρο - ξενιστή γίνεται μέσω του υποδοχέα ACE-2 του ξενιστή, ο οποίος εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων. Μετά τη δέσμευση του SARS-CoV-2 στον υποδοχέα ACE-2, η πρωτεΐνη S υφίσταται ενεργοποίηση σε 2 στάδια, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση της S2 υπομονάδας στη θέση προσκόλλησης και την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης S μέσω αλλαγών στη διαμόρφωση της οι οποίες οδηγούν σε σύντηξη της μεμβράνης του ιού και του κυττάρου - ξενιστή.<sup>26</sup>

Μετά τη σύντηξη της μεμβράνης, ο ιός εισέρχεται στα πνευμονικά κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, όπου απελευθερώνεται το ιικό περιεχόμενο. Εντός του κυττάρου - ξενιστή, ο ιός υφίσταται αντιγραφή και σχηματίζεται ένας αρνητικός κλώνος RNA από το προϋπάρχον ssRNA+ μέσω της δραστηριότητας της RNA πολυμεράσης (μεταγραφή). Αυτός ο νεοσχηματισμένος αρνητικός κλώνος RNA χρησιμεύει για την παραγωγή νέων κλώνων θετικών RNA οι οποίοι στη συνέχεια συνθέτουν νέες πρωτεΐνες στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου (μετάφραση).<sup>27</sup> Ακολούθως η πρωτεΐνη N δεσμεύει το νεοσχηματισμένο RNA και η πρωτεΐνη M βοηθάει στην ενσωμάτωση στο κυτταρικό ενδοπλασματικό δίκτυο. Αυτά τα νεοσχηματισμένα νουκλεοκαψίδια στη συνέχεια μεταφέρονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο στο σύμπλεγμα Golgi και στη συνέχεια εξάγονται μέσω της διαδικασίας της εξωκυττάρωσης.<sup>6</sup> Τα νέα ιικά σωματίδια είναι τώρα έτοιμα να εισβάλουν στα γειτονικά επιθηλιακά κύτταρα, καθώς και να παρέχουν φρέσκο μολυσματικό υλικό για μετάδοση στην κοινότητα μέσω σταγονιδίων του αναπνευστικού.

Κατά την ασυμπτωματική φάση ο ιός υφίσταται αντιγραφή και πολλαπλασιασμό στα επιθηλιακά κύτταρα του ρινικού βλεννογόνου, και ακολούθως μολύνει τα κροσσωτά κύτταρα του αεραγωγού.<sup>27</sup> Αυτό το στάδιο διαρκεί μερικές ημέρες και η ανοσολογική απόκριση που δημιουργείται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης είναι περιορισμένη. Παρά το χαμηλό ιικό φορτίο, τα άτομα είναι άκρως μολυσματικά και ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί μέσω εξέτασης ρινικού επιχρίσματος.

Ακολουθεί η μετανάστευση του ιού από το ρινικό επιθήλιο στην ανώτερη αναπνευστική οδό, μέσω των αεραγωγών.<sup>27</sup> Λόγω της συμμετοχής της ανώτερης αναπνευστικής οδού εμφανίζεται πυρετός, ξηρός βήχας και κακουχία. Η ανοσολογική απόκριση σε αυτή τη φάση ενισχύεται και παρατηρείται απελευθέρωση χυμοκινών και ιντερφερονών από τα μολυσμένα κύτταρα.<sup>28</sup> Η πλειονότητα των ασθενών δεν προχωρά πέρα από αυτή τη φάση, καθώς η αυξημένη ανοσολογική απόκριση είναι επαρκής για να περιορίσει την εξάπλωση της λοίμωξης.<sup>27</sup>

Ωστόσο περίπου το ένα πέμπτο των ασθενών θα εξελιχθεί σε λοίμωξη της κατώτερης αναπνευστικής οδού και θα παρουσιάσει σοβαρά συμπτώματα, όπως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.<sup>27</sup> Ο ιός εισέρχεται στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2 (υπεύθυνα για την παραγωγή και έκκριση του επιφανειοδραστικού παράγοντα) μέσω του υποδοχέα ACE-2 και αρχίζει να υφίσταται αντιγραφή για να παράγει περισσότερα ιικά νουκλεοκαψίδια. Ακολούθως τα φορτωμένα με ιούς πνευμονοκύτταρα απελευθερώνουν πολλές διαφορετικές κυτοκίνες και φλεγμονώδεις δείκτες όπως ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 και IL-12), παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), ιντερφερόνες (IFN-λ και IFN-β), χημειοκίνες (CXCL-10), χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (MCP-1) και φλεγμονώδης πρωτεΐνη-1α των μακροφάγων(MIP-1α). Αυτός ο καταρράκτης κυτοκινών δρα ως πόλος έλξης



για τα ουδετερόφιλα, τα CD4<sup>+</sup> βοηθητικά T κύτταρα και τα CD8<sup>+</sup> κυτταροτοξικά T κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια αρχίζουν να συσσωρεύονται στον πνευμονικό ιστό. Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα τόσο για την καταπολέμηση του ιού, αλλά και για την επακόλουθη φλεγμονή και τραυματισμό των πνευμόνων. Τα κύτταρα - ξενιστές υφίσταται απόπτωση με την απελευθέρωση νέων ιικών σωματιδίων, τα οποία στη συνέχεια μολύνουν γειτονικά κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2 με τον ίδιο τρόπο. Λόγω του επίμονου τραυματισμού που προκαλείται από τα συσσωρευμένα φλεγμονώδη κύτταρα και τον ιικό πολλαπλασιασμό που οδηγεί σε απώλεια κυψελιδικών κυττάρων τύπου 1 (υπεύθυνα για την ανταλλαγή των αερίων στις κυψελίδες) και 2, δημιουργείται διάχυτη κυψελιδική βλάβη που τελικά καταλήγει σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.<sup>29</sup>

#### 1.1.6. Κλινικές εκδηλώσεις

Η νόσηση με COVID-19 περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων ποικίλης σοβαρότητας.<sup>6,27</sup> Το 80% των νοσούντων θα εμφανίσουν ήπια λοίμωξη, με εκδηλώσεις όπως εμπύρετο, πονόλαιμο, ξηρό βήχα, κακουχία, μυαλγίες, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος, διαρροϊκές κενώσεις.<sup>30</sup> Περίπου το 15% των περιπτώσεων αναπτύσσει σοβαρή νόσο που χαρακτηρίζεται από δύσπνοια και υποξία σε συνδυασμό με απεικονιστικά ευρήματα στο πνευμονικό παρέγχυμα (πνευμονία), ενώ το 5% αναπτύσσει βαριά λοίμωξη, με εμφάνιση συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σοκ, διαταραχές πήκτικότητας, εγκεφαλοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή / και πολυοργανική δυσλειτουργία.<sup>19,31,32</sup> Καθώς ο υποδοχέας ACE-2 εκφράζεται όχι μόνο στους πνεύμονες αλλά και σε άλλους ιστούς, ο SARS-CoV-2 έχει τη δυνατότητα να εισβάλει σε αυτούς, να πολλαπλασιαστεί και να

τους καταστρέφει, προκαλώντας σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας (multiple organ dysfunction syndrome, MODS).

Ασθενείς με συγκεκριμένες υποκείμενες συννοσηρότητες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εξελιχθούν σε σοβαρή νόσηση COVID-19. Αυτές οι συννοσηρότητες περιλαμβάνουν την ηλικία ( $\geq 65$  ετών), την καρδιαγγειακή νόσο, την χρόνια πνευμονοπάθεια, την δρεπανοκυτταρική αναιμία (και γενικά τις αιμοσφαιρονοπάθειες), τον σακχαρώδη διαβήτη, την ηπατική δυσλειτουργία, την παχυσαρκία ( $BMI > 30$ ), την χρόνια νεφρική νόσο.<sup>33</sup> Αυξημένου κινδύνου θεωρούνται επίσης οι έγκυες, οι καπνιστές και οι μεταμοσχευμένοι, καθώς και οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Πέρα από τη βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος στη σοβαρή νόσηση, στους ασθενείς αυτούς επικρατεί επίσης μία κατάσταση υπερπηκτικότητας με αποτέλεσμα την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων. Η κατάσταση αυτή εκτιμάται ότι συνδέεται στενά με τη φλεγμονή και την απελευθέρωση κυτοκινών. Συγκεκριμένα, η ανοσοθρόμβωση είναι ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ότι συμβαίνει ως αποτέλεσμα της άμυνας του ξενιστή έναντι διαφόρων παθογόνων, συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς λοίμωξης.<sup>34</sup> Η προπηκτική απόκριση σχετίζεται επίσης με τις φλεγμονώδεις επιδράσεις των κυτοκινών στο αγγειακό ενδοθήλιο, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και της βλάβης ως αποτέλεσμα της διήθησης από ανοσοκύτταρα. Γενικά, η ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 προωθεί τη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και σε συνδυασμό με την έκθεση σε ιστικούς παράγοντες ενεργοποιείται η πήξη του αίματος.<sup>35</sup> Η στρατολόγηση ουδετερόφιλων από ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί επίσης να προκαλέσει την σύνθεση και την απελευθέρωση

πολλαπλών κυτοκινών στην κυκλοφορία επιταχύνοντας περαιτέρω αυτή τη διαδικασία.

Στις σοβαρές περιπτώσεις παρούσα είναι και η συμμετοχή του καρδιαγγειακού συστήματος. Ο ακριβής μηχανισμός της καρδιαγγειακής συμμετοχής παραμένει ακόμη υπό διερεύνηση. Μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι η άμεση λοίμωξη από τον ιό, καθώς και η συστηματική φλεγμονή (καταρράκτης κυτοκινών). Μπορεί να εμφανιστεί με την μορφή οξείας μυοκαρδίτιδας, μυοκαρδιοπάθειας από στρες ή μυοκαρδιακής βλάβης / δυσλειτουργίας που αναπτύσσεται συνήθως καθώς εντείνεται η σοβαρότητα της νόσου.<sup>35</sup> Στους ασθενείς αυτούς έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα καρδιακών δεικτών, όπως τροπονίνη και νατριουρητικά πεπτιδία. Η αύξηση των επιπέδων της καρδιακής τροπονίνης έχει συσχετιστεί με άλλους φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η φερριτίνη και η IL-6, υποδηλώνοντας φλεγμονώδη βλάβη σε αντίθεση με την πρωτοπαθή βλάβη του μυοκαρδίου.<sup>36</sup>

Η σχέση μεταξύ του SARS-CoV-2 και του νευρικού συστήματος δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις του COVID-19 περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση, επιληψία, αταξία, διαταραχές στην αίσθηση όσφρησης (υποσμία / ανοσμία), απώλεια γεύσης, σύνδρομο Guillain-Barré, ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και εγκεφαλοπάθεια.<sup>35</sup> Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη συστηματική φλεγμονή με τον καταρράκτη κυτοκινών, την γενικευμένη κατάσταση υπερπηκτικότητας, την είσοδο του ιού μέσω των υποδοχέων ACE-2 στο ενδοθήλιο που καλύπτει τα τριχοειδή αγγεία του αίματος και την εισβολή του στο νευρικό σύστημα, και την διάδοση μέσω μηχανοϋποδοχέων και χημειούποδοχέων από τον πνεύμονα και τους κατώτερους αναπνευστικούς αεραγωγούς.<sup>35</sup> Είναι πιθανό ότι οι

νευρολογικές εκδηλώσεις του COVID-19 στο τελικό στάδιο της νόσου να είναι αποτέλεσμα υποξίας, αναπνευστικής ή / και μεταβολικής οξέωσης.

Τέλος, εκδηλώσεις εμφανίζονται και από το γαστρεντερικό σύστημα. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβάνουν διάρροια, ναυτία, έμετο και κοιλιακό άλγος, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ηπατικής και παγκρεατικής βλάβης.<sup>35</sup>

#### 1.1.7. Διάγνωση και απεικόνιση

##### 1.1.7.1 Μοριακός έλεγχος (reverse-transcription PCR)

Τα δείγματα για την διάγνωση της νόσησης από COVID-19 συλλέγονται από την ανώτερη αναπνευστική οδό μέσω ρινοφαρυγγικών και στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων και από την κατώτερη αναπνευστική οδό μέσω απόχρεμψης πτυέλων, ενδοτραχειακών εκκρίσεων και βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό).<sup>37</sup> Τα δείγματα αποθηκεύονται σε κατάλληλο περιβάλλον (στους 4°C) και αποστέλλονται στο διαγνωστικό εργαστήριο. Η επιβεβαίωση των κρουσμάτων γίνεται με ανίχνευση μοναδικών αλληλουχιών RNA ιού μέσω της δοκιμασίας RT-PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφή), η οποία είναι δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (NAAT).<sup>37</sup> Τα ιικά γονίδια που έχουν στοχοποιηθεί μέχρι στιγμής περιλαμβάνουν τα N, E, S και RdRP.

Ένα ή περισσότερα αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν την πιθανότητα λοίμωξης από τον ιό COVID-19. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε αρνητικό αποτέλεσμα σε ένα μολυσμένο άτομο, συμπεριλαμβανομένων την κακή ποιότητα δείγματος (μη επαρκές υλικό ασθενούς), τη λήψη δείγματος σε πρώιμο ή

όψιμο στάδιο μόλυνσης, τον μη κατάλληλο χειρισμό και αποστολή του δείγματος, τεχνικούς λόγους σχετιζόμενους με την δοκιμασία ανίχνευσης.<sup>37</sup>

#### 1.1.7.2 Ορολογικός έλεγχος

Ο ορολογικός έλεγχος έχει σημαντική αξία για τη δημόσια υγεία (παρακολούθηση και ανταπόκριση στην πανδημία του COVID-19) και κλινική χρησιμότητα για την παροχή φροντίδας σε ασθενείς. Πολλά διαγνωστικά τεστ, τα οποία ανιχνεύουν την παρουσία IgM και IgG αντισωμάτων στο αίμα έχουν αναπτυχθεί για την ανίχνευση είτε ασθενών που έχουν μολυνθεί τη δεδομένη στιγμή με SARS-CoV-2, είτε ασθενών που έχουν μολυνθεί προγενέστερα. Τα αντισώματα IgM γίνονται αρχικά ανιχνεύσιμα στον ορό κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες μετά τη μόλυνση και στη συνέχεια ο ισότυπος αλλάζει σε IgG. Επομένως, το αντίσωμα IgM παρέχει ένδειξη λοίμωξης σε πρώιμο στάδιο, ενώ το IgG υποδεικνύει μια τρέχουσα ή προγενέστερη λοίμωξη. Τα αντισώματα αποτελούν ένδειξη ανοσιακής απόκρισης. Η εξέταση αντισωμάτων δεν αντικαθιστά τον μοριακό έλεγχο και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να διαπιστωθεί η παρουσία ή η απουσία οξείας λοίμωξης SARS-CoV-2.<sup>38</sup>

Ο ορολογικός έλεγχος παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην επιδημιολογία και την ανάπτυξη εμβολίων για τον SARS-CoV-2 και παρέχει μια αξιολόγηση τόσο της βραχυπρόθεσμης όσο και της μακροπρόθεσμης απόκρισης αντισωμάτων, της αφθονίας αντισωμάτων και της ποικιλομορφίας. Αυτές οι εξετάσεις είναι εύκολο να εκτελεστούν, παρέχουν ταχείες απαντήσεις και ως εκ τούτου αποτελούν μία μέθοδο υψηλής απόδοσης για τη διάγνωση ιογενών λοιμώξεων.

Η ανάπτυξη ορολογικών δοκιμών συχνά βασίζεται στην εύρεση κατάλληλων ιικών αντιγόνων ή ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών για τη σύλληψη των αντισωμάτων του

ξενιστή.<sup>39</sup> Για τον SARS-CoV-2, η πρωτεΐνη S και N, που εκφράζονται άφθονα στην επιφάνεια του ιού, χρησιμεύουν ως οι κύριοι αντιγονικοί στόχοι έναντι των οποίων ανιχνεύονται αντισώματα. Διαφορετικοί τύποι μεθόδων ανίχνευσης αντιγόνου χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της λειτουργικότητας των αντισωμάτων και της ανοσολογικής απόκρισης.

#### 1.1.7.3. Αιματολογικός έλεγχος

Σε πολλούς ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί φυσιολογικός ή μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, κάτι που θεωρείται επίσης ενδεικτικό χειρότερης πρόγνωσης.<sup>29</sup> Μπορούν να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, κινάσης κρεατίνης (CK-MB και CK-MM), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και αμινοτρανσφεράσης αλανίνης. Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρούνται επίσης αυξημένα επίπεδα δ-διμερούς και αυξημένη αναλογία ουδετεροφίλων προς λεμφοκυττάρων. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορούν να παρατηρηθούν ανωμαλίες πήξης.

#### 1.1.8 Απεικόνιση

Η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως μη διαγνωστική στα αρχικά στάδια της νόσου και μπορεί να μην απεικονίζει ουσιώδεις αλλαγές.<sup>29</sup> Καθώς η λοίμωξη εξελίσσεται, παρατηρούνται αμφοτερόπλευρες πολυεστιακές σκιάσεις, συχνά σε συνδυασμό με υπεζωκοτική συλλογή.

Η αξονική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (HRCT) είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και αποτελεί την μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της πνευμονίας COVID-19, ακόμη και

στα αρχικά στάδια της νόσου. Τα πιο κοινά χαρακτηριστικά είναι αμφοτερόπλευρα διάσπαρτα διηθήματα θαμβής υάλου με συνοδό πάχυνση του διάμεσου δικτύου με υπεροχή των κάτω λοβών.<sup>29</sup> Το «ανεστραμμένο» σημείο της άλως παρατηρείται σε κάποιους ασθενείς και αναγνωρίζεται ως εστιακή περιοχή θολερότητας με περιφερικό δακτύλιο. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν την πλευριτική συλλογή, την κοιλοποίηση, τις αποτιτανώσεις και την λεμφαδενοπάθεια.<sup>29</sup>

#### 1.1.9. Θεραπεία

Η θεραπεία για τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 είναι κατά κύριο λόγο συμπτωματική και η τρέχουσα κλινική διαχείριση περιλαμβάνει υποστηρικτικά μέτρα, καθώς και μέτρα πρόληψης. Τα διαθέσιμα θεραπευτικά φάρμακα περιλαμβάνουν αντιικούς παράγοντες (π.χ. ρεμδεσιβίρη) και υποστηρικτικούς παράγοντες (π.χ. αζιθρομυκίνη, κορτικοστεροειδή).<sup>40</sup>

Η θεραπευτική προσέγγιση στη νόσο COVID-19 δεν είναι ενιαία αλλά εξαρτάται από την κλινική βαρύτητα της νόσου και την ανοσολογική επάρκεια του ατόμου που έχει προσβληθεί.<sup>40</sup>

Η κλινική βαρύτητα της νόσου COVID-19 περιλαμβάνει τα εξής στάδια<sup>40</sup>:

- α) Ασυμπτωματική ή προσυμπτωματική νόσος : ο ασθενής είναι εργαστηριακά θετικός στον ιό SARS-CoV-2 αλλά δεν εμφανίζει κλινικά σημεία ή συμπτώματα.
- β) Ήπια νόσος : ο ασθενής εμφανίζει πυρετό, βήχα, συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, κινάγχη, απώλεια γεύσης / όσφρησης, ναυτία / εμέτους, διάρροιες, αίσθημα κόπωσης. Σε μέτρηση κορεσμού οξυγόνου αυτό είναι > 94% σε αέρα δωματίου και δεν υπάρχει δύσπνοια. Εάν γίνει ακτινογραφία θώρακος δεν εμφανίζονται παθολογικά ευρήματα

γ) Μέτρια νόσος : ο ασθενής εμφανίζει τα συμπτώματα της ήπιας νόσου και επιπλέον κλινικά σημεία λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού, αλλά χωρίς δύσπνοια, και με κορεσμό οξυγόνου > 94% σε αέρα δωματίου. Εάν γίνει ακτινογραφία θώρακος μπορεί να εμφανίζονται λιγοστά πνευμονικά διηθήματα.

δ) Σοβαρή νόσος : ο ασθενής έχει κορεσμό οξυγόνου < 90% σε αέρα δωματίου ή < 94% αλλά είναι ταχέως επιδεινούμενος, ή / και σημεία σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας (> 30 αναπνοές / λεπτό, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, αδυναμία εκφοράς πλήρων προτάσεων), ή / και εκτεταμένα διηθήματα (> 50%) στην απεικόνιση θώρακα, ή / και επίμονο υψηλό πυρετό μετά τις 4-5 αρχικές μέρες ή υποτροπή πυρετού μετά από μέρες απυρεξίας, ή / και συνδυασμό εργαστηριακών εξετάσεων (λεμφοκύτταρα < 1000 /ml, φερριτίνη > 1000 mg/ml, CRP >100 mg/l με φυσιολογική τιμή < 5 mg/l).

Η κλινική πορεία της λοίμωξης COVID-19 εμφανίζει δύο περιόδους : α) την αρχική περίοδο από ημέρα 1 έως 10 της νόσου, όπου κυριαρχεί ο ενεργός ιικός πολλαπλασιασμός' όλες οι σύγχρονες φαρμακευτικές αντιικές θεραπείες είναι αποτελεσματικές μόνο στο αρχικό αυτό στάδιο (μονοκλωνικά αντισώματα, τα από του στόματος αντιικά φάρμακα Paxlovid και molnupiravir και το ενδοφλέβιο αντιικό ρεμδεσιβίρη) και β) την περίοδο από ημέρα 8 έως 14 ή και παραπάνω, όπου κυριαρχεί η ανοσολογική δυσλειτουργία' οι αντιικές θεραπείες είναι λιγότερο αποτελεσματικές, ενώ τα κορτικοειδή και τα άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα φαίνεται ότι ωφελούν ιδίως τους ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο της βαριάς νόσου.



Σε ασυμπτωματική νόσο, τόσο σε ανοσοεπαρκή όσο και σε μη άτομα, δε συνιστάται ειδική θεραπεία, παρά μόνο καθημερινή παρακολούθηση θερμοκρασίας και κορεσμού οξυγόνου.

Σε ήπια προς μέτρια νόσο σε ανοσοεπαρκές άτομο χωρίς παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο ακολουθείται υποστηρικτική αγωγή (π.χ. ιβουπροφαίνη, παρακεταμόλη, αντιδιαρροϊκά), ενώ μπορούν να χορηγηθούν αντιβιοτικά μόνο επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συν-λοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία. Σε μη νοσηλεύομενους ασθενείς με ήπια προς μέτρια νόσο και με παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε βαριά νόσο συνιστάται πέρα από τα ανωτέρω η έναρξη πρώιμης αντιικής θεραπείας. Τα διαθέσιμα προς στιγμή σκευάσματα είναι το αντιικό Paxlovid (nirmatrelvir 300mg + ριτοναβίρη 100mg), το μονοκλωνικό αντίσωμα sotrovimab, το αντιικό remdesivir και το molnupiravir. Ασθενείς με σοβαρή νόσο, ανεξαρτήτως παραγόντων κινδύνου, πρέπει να μεταβούν άμεσα σε δομή υγείας για έλεγχο και αναλόγως να εισαχθούν στο νοσοκομείο για περαιτέρω αντιμετώπιση (χορήγηση οξυγόνου ή/και μηχανική υποστήριξη αναπνοής, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, κορτικοστεροειδή, κ.ά.).<sup>40,41</sup>

#### 1.1.10. Πρόληψη

Ως πρώτο μέτρο πρόληψης για τον περιορισμό της μετάδοσης του SARS-CoV-2 σε πολλές χώρες παγκοσμίως, όπως και στην Ελλάδα, εφαρμόστηκαν διάφοροι περιορισμοί, γνωστοί ως lockdown. Το lockdown περιελάμβανε διαφόρων ειδών περιορισμούς, όπως αυτοπεριορισμό κατ'οίκον, απαγόρευση κυκλοφορίας, κοινωνικούς περιορισμούς, με σκοπό τη μείωση της εξάπλωσης του SARS-CoV-2. Η σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τις απαγορεύσεις κυκλοφορίας και

τα lockdown ήταν ότι θα πρέπει να είναι βραχυπρόθεσμα μέτρα για την αναδιοργάνωση, την ανασυγκρότηση, την εξισορρόπηση των πόρων και την προστασία των εργαζομένων στον τομέα της υγείας που είχαν εξαντληθεί.

Ακολούθως και με βάση τα εκάστοτε διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα κρίθηκε ιδιαίτερα αναγκαία η συστηματική εφαρμογή μέτρων ατομικής υγιεινής, όπως το πλύσιμο των χεριών και η χρήση προστατευτικής μάσκας, η απομόνωση των ασθενών και η ιχνηλάτηση των επαφών τους.

Ωστόσο ζωτικής σημασίας ήταν η ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 για την πρόληψη της μετάδοσης και τον έλεγχο της πανδημίας. Πολλά διαφορετικά εμβόλια βρίσκονται πλέον υπό ανάπτυξη, η τεχνολογία των οποίων περιλαμβάνει ανασυνδυασμένους φορείς, DNA, mRNA, αδρανοποιημένους ιούς, ζώντες εξασθενημένους ιούς και υπομονάδες πρωτεΐνης.<sup>6,29,42,43</sup>

Τα πιο ευρέως διαδεδομένα εμβόλια στην Ευρώπη είναι τα εμβόλια νουκλεϊκού οξέος (mRNA), τα εμβόλια βασισμένα σε πρωτεΐνη, τα εμβόλια ιικού φορέα και αδρανοποιημένου ιού.<sup>42,43</sup> Τα εμβόλια με τεχνολογία mRNA περιέχουν μέρος των «οδηγίων» από τον ιό που προκαλεί την νόσο COVID-19. Αυτό επιτρέπει στα ίδια τα κύτταρα του οργανισμού να παράγουν μια πρωτεΐνη που βρίσκεται μόνο στον συγκεκριμένο ιό. Το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου αναγνωρίζει ότι η εν λόγω πρωτεΐνη δε θα έπρεπε να βρίσκεται στον οργανισμό και ανταποκρίνεται με τη δημιουργία φυσικής άμυνας κατά της λοίμωξης COVID-19. Τα εμβόλια βασισμένα σε πρωτεΐνη περιέχουν τμήματα μίας πρωτεΐνης που βρίσκεται μόνο στον SARS-CoV-2, ενώ τα εμβόλια ιικού φορέα χρησιμοποιούν έναν άλλον, αβλαβή ιό για τη μεταφορά «οδηγίων» από τον ιό που προκαλεί τη νόσο COVID-19. Αυτό επιτρέπει στα ίδια τα κύτταρα του οργανισμού να παράγουν την πρωτεΐνη που βρίσκεται μόνο στον SARS-

CoV-2. Τα εμβόλια με αδρανοποιημένο ιό, μία παραδοσιακή τεχνολογία εμβολίων εδώ και πολλά έτη, παρασκευάζονται με χημική αδρανοποίηση ζωντανού ιού.

#### 1.1.11. Πρόγνωση

Μέχρι στιγμής δεν έχει εγκριθεί κάποιο μοντέλο πρόβλεψης για τη διαστρωμάτωση και πρόγνωση των ασθενών με COVID-19. Κλινικοί παράγοντες που φαίνεται να προδιαθέτουν σε σοβαρότερη νόσηση είναι η μεγαλύτερη ηλικία, οι προϋπάρχουσες συννοσηρότητες (όπως η χρόνια πνευμονοπάθεια, η χρόνια καρδιαγγειακή νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος, παχυσαρκία κλπ), η υποξυγοναιμία και απεικονιστικά ευρήματα υπέρ σοβαρής νόσου. Επιπλέον στη βιβλιογραφία αναφέρονται ορισμένοι εργαστηριακοί δείκτες οι οποίοι μπορεί να προβλέψουν την πρόγνωση.<sup>44</sup> Ευρήματα που συνήθως σχετίζονται με χειρότερα αποτελέσματα περιλαμβάνουν τα αυξημένα επίπεδα δ-διμερούς, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την LDH και την υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη I.

Όσον αφορά τη θνητότητα η πλειονότητα των ασθενών θα αναρρώσει. Για να υπολογιστεί ωστόσο ο δείκτης θνητότητας (case fatality rate, CFT) απαιτείται ο αριθμός των πραγματικών περιπτώσεων νόσησης και θανάτων που σχετίζονται με τη νόσο. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι ένας μεγάλος αριθμός ασθενών είναι ασυμπτωματικός (ή εμφανίζει πολύ ήπια συμπτώματα) συν ότι δεν πραγματοποιείται έλεγχος σε ολόκληρο τον πληθυσμό, μόνο ένα μέρος του μολυσμένου πληθυσμού SARS-CoV-2 ανιχνεύεται (το οποίο έχει επιβεβαιωθεί μέσω εργαστηριακού ελέγχου), και επισήμως αναφέρεται ως κρούσμα COVID-19. Επομένως, ο αριθμός των πραγματικών κρουσμάτων εκτιμάται ότι είναι πολλαπλάσιος από τον αριθμό των αναφερόμενων περιπτώσεων. Ο αριθμός των θανάτων τείνει επίσης να υποτιμάται,

καθώς ορισμένοι ασθενείς δε νοσηλεύονται και δεν υποβάλλονται σε έλεγχο. Εάν ο υπολογισμός (θάνατοι / κρούσματα) βασιστεί στον αριθμό των αναφερόμενων κρουσμάτων (και όχι στον πραγματικό αριθμό περιπτώσεων), το ποσοστό θνητότητας υπερεκτιμάται. Με βάση τα σημερινά δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το CFT υπολογίζεται ότι είναι 1,08.<sup>5</sup>

Πέρα όμως από τα συμπτώματα και το συνοδό κίνδυνο θανάτου κατά την οξεία λοίμωξη από SARS-CoV-2 έχει παρατηρηθεί εμφάνιση συμπτωμάτων μετά την πάροδο αυτής. Τον Οκτώβριο του 2021 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε έναν ορισμό για την κατάσταση που παραμένει μετά τη νόσηση από COVID-19. Αυτός περιλαμβάνει συμπτώματα που εμφανίζονται τρεις μήνες μετά τη μόλυνση, με ελάχιστη διάρκεια 2 μηνών, τα οποία δε μπορούν να εξηγηθούν με εναλλακτική διάγνωση. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται κατά το πλείστον ως κατάσταση μακροχρόνιου COVID ή long COVID.<sup>45</sup>

Ο αντίκτυπος στα επηρεαζόμενα άτομα είναι ουσιαστικός και ειδικές κλινικές που ασχολούνται με ασθενείς με μακροχρόνιο COVID έχουν προκύψει για να ανταποκριθούν σε μια αυξανόμενη ανάγκη για υποστηρικτική θεραπεία και αποκατάσταση. Τα πιο κοινά συμπτώματα που αναφέρονται είναι η δύσπνοια, ο επίμονος βήχας, η κόπωση, συμπτώματα άγχους ή / και κατάθλιψης, γνωστικές διαταραχές, όπως η δυσκολία συγκέντρωσης και οι διαταραχές μνήμης, και διαταραχές ύπνου.<sup>45</sup> Ο κίνδυνος για μακροχρόνιο COVID είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες νεαρής ηλικίας και σε άτομα με σοβαρή αρχική λοίμωξη σε αντίθεση με τον κίνδυνο για σοβαρή λοίμωξη, όπου επικρατεί το αντρικό φύλο ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας.<sup>46</sup>

Η υποκείμενη παθολογία του μακροχρόνιου COVID πιθανολογείται ότι οφείλεται σε μία παρατεταμένη κατάσταση χαμηλού βαθμού λοίμωξης με υπερ-ανοσιακή απόκριση, διαταραχές πήξης, αγγειοπάθεια, δυσλειτουργία του ενδοκρινικού και του αυτόνομου συστήματος και δυσλειτουργία στο μονοπάτι του μετατρεπτικού ενζύμου-2 της αγγειοτενσίνης.<sup>46</sup> Η απώλεια της φυσικής κατάστασης ή / και του μυϊκού τόνου λόγω της παρατεταμένης ακινητοποίησης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας μπορεί να επιδεινώσει αυτά τα προβλήματα. Η άμεση βλάβη των ιστών λόγω του COVID-19 έχει αποδειχθεί σε πολλά μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, της καρδιάς, των νεφρών και του εγκεφάλου. Λόγω των μεγάλων αποθεμάτων των περισσότερων οργάνων του σώματος η βλάβη των ιστών δεν προκαλεί άμεσα συμπτωματική νόσο.

## 1.2 Αθλητισμός και καρδιαγγειακό σύστημα

### 1.2.1 Εισαγωγή

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες στη βιβλιογραφία έχει αναδυθεί μεγάλο ενδιαφέρον για την κατανόηση των χαρακτηριστικών της φυσιολογικής καρδιακής προσαρμογής των αθλητών. Η καρδιακή αναδιαμόρφωση, τόσο μορφολογικά όσο και λειτουργικά, ως απάντηση στην άθληση αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως αθλητική καρδιά. Ωστόσο υπάρχουν ακόμη περιοχές αβεβαιότητας ως προς τη διαφορική διάγνωση της αθλητικής καρδιάς με συγκεκριμένες κληρονομικές καρδιακές νόσους, όπως η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM), η διατακτική (DCM) ή αρρυθμογόνος (AC) και το μη συμπαγές μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας (LVNC). Σε αυτές τις περιπτώσεις η πρόοδος της τεχνολογίας, συμπεριλαμβανομένης της τρισδιάστατης (3D) υπερηχοκαρδιογραφίας, της “speckle tracking” ηχοκαρδιογραφίας (STE), της καρδιακής μαγνητικής τομογραφίας (CMR) και της αξονικής τομογραφίας (CT), έχει βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό τη διαγνωστική ικανότητα των σύγχρονων μεθόδων απεικόνισης και καθιστά δυνατή τη σωστή αναγνώριση ενός ευρέου φάσματος παθολογικών καρδιαγγειακών παθήσεων που μπορεί να εμφανιστούν στον πληθυσμό των αθλητών.

### 1.2.2. Παθοφυσιολογία αθλητικής καρδιάς

Η καρδιά είναι μία αντλία, η οποία παρέχει αίμα, οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στην ίδια και στα περιφερικά όργανα. Η διαδικασία αυτή απαιτεί το 20% της συνολικής κατανάλωσης οξυγόνου και υποστηρίζεται από ένα σύνθετο κυτταρικό μεταβολισμό.<sup>47</sup>

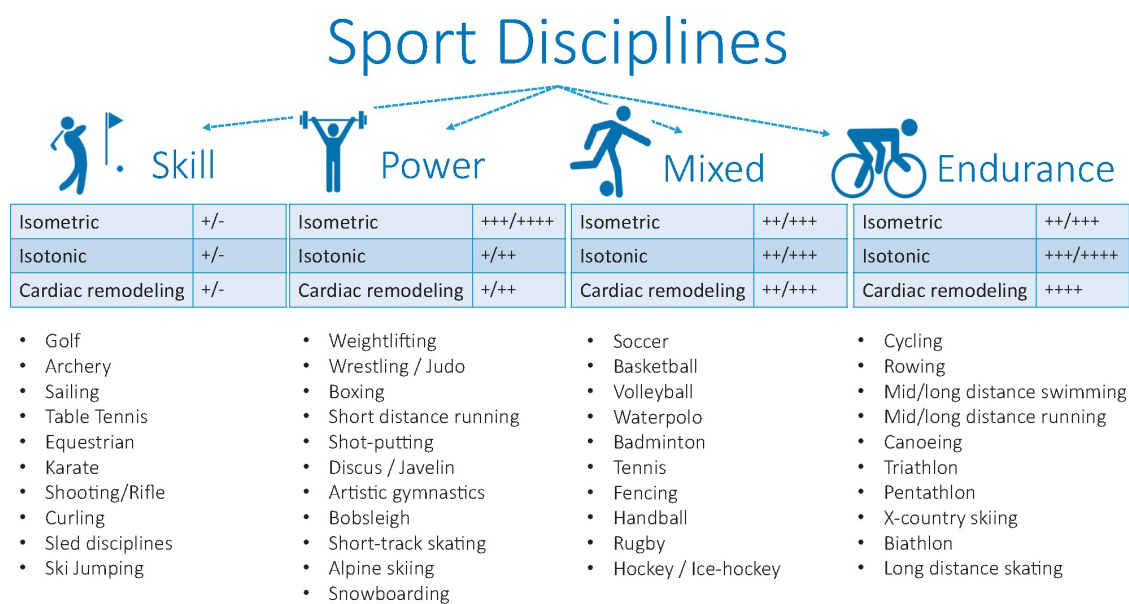
Το καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζει αξιοσημείωτη προσαρμοστικότητα κατά τη διάρκεια οξέων και μακροχρόνιων περιόδων σωματικής άσκησης. Κεντρικό στοιχείο αυτής της προσαρμοστικότητας είναι ο συντονισμός συστηματικών, κυτταρικών και μοριακών οδών σηματοδότησης εντός του καρδιαγγειακού συστήματος για την κάλυψη των αναγκών του σώματος.<sup>47</sup> Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια οξέων περιόδων άσκησης η καρδιά μπορεί να αυξήσει την αντλητική της ικανότητα κατά 4-8 φορές.<sup>47,48</sup> Αυτή η αύξηση της καρδιακής λειτουργίας καθοδηγείται κυρίως από την αύξηση του καρδιακού ρυθμού (x 3-4 φορές) με μια μικρή αύξηση της συσπαστικότητας (x 2 φορές). Οι αλλαγές στην κυτταρική σηματοδότηση ως αποτέλεσμα της συμπαθητικής ενεργοποίησης αποτελούν τη βάση της αύξησης του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας.<sup>47</sup> Επειδή το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ένα κλειστό δίκτυο, η αύξηση της αιματικής ροής αυξάνει την αρτηριακή πίεση, η οποία χρησιμεύει στη διατήρηση της επαρκούς ροής και της παροχής θρεπτικών ουσιών τόσο στους ασκούμενους ιστούς όσο και στους μη. Παρά την πρώιμη αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων οι ασκούμενοι σκελετικοί μύες μπορούν να αυξήσουν την αιματική ροή τους μέσω της απελευθέρωσης τοπικών παραγόντων που προκαλούν αγγειοδιαστολή, μεταφέροντας αίμα πλούσιο σε οξυγόνο σε μεταβολικά ενεργούς ιστούς (κυρίως ασκούμενους σκελετικούς μύες). Βραχυπρόθεσμα αυτοί οι τοπικοί παράγοντες ενεργοποιούν μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης στο αγγειακό σύστημα που μπορούν να ανακατανέμουν τη ροή του αίματος στους εν ασκήσει μύες έως και 10 φορές, απεικονίζοντας τη δύναμη αυτών των τοπικών ρυθμιστικών μηχανισμών ελέγχου. Ανάλογα η συνεχής άσκηση οδηγεί τελικά σε συνολική μείωση των αγγειακών αντιστάσεων.<sup>49</sup>

Η απόκριση της καρδιάς στην οξεία άσκηση καταδεικνύει την εξαιρετική εφεδρική ικανότητα του καρδιαγγειακού συστήματος. Επειδή ο τελικός στόχος αυτών των αιμοδυναμικών προσαρμογών είναι η κάλυψη των κυρίαρχων αναγκών αυξημένης ζήτησης οξυγόνου και μεταβολισμού, η συνεχής ή μακροχρόνια άθληση (αντοχής ή δύναμης) προκαλεί φυσιολογικές και μορφολογικές προσαρμοστικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα και στην καρδιά. Τυπικά, η αθλητική προπόνηση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως προπόνηση αντοχής - δυναμική άσκηση (endurance/dynamic training) ή ως προπόνηση δύναμης - στατική άσκηση (power/strength training).<sup>47,48,50,51</sup> Αυτή η κατηγοριοποίηση βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στον τύπο του φορτίου που επιβάλλεται στην καρδιά. Τα δυναμικά αθλήματα, όπως το τρέξιμο, απαιτούν διαρκή αύξηση της καρδιακής λειτουργίας (υπερφόρτωση όγκου), ενώ τα στατικά αθλήματα, όπως η άρση βαρών, προκαλούν σύντομες περιόδους αυξημένου φορτίου πίεσης (υπερφόρτωση πίεσης). Από την άλλη πλευρά, δραστηριότητες όπως η ποδηλασία και η κωπηλασία συνδυάζουν και τα δύο είδη άθλησης καθ' όλη την περίοδο της άσκησης (εικόνα 2). Σε γενικές γραμμές πολλά προπονητικά προγράμματα συνδυάζουν συχνά στοιχεία τόσο δυναμικής όσο και στατικής άσκησης με αποτέλεσμα την υποκίνηση ενός μικτού τύπου φορτίου στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ανάλογα με τον τύπο της άσκησης το καρδιαγγειακό σύστημα θα ικανοποιήσει την απαιτούμενη ανάγκη και θα προσαρμοστεί με βάση τον κυρίαρχο τύπο αιμοδυναμικού φορτίου.

Γενικά οι μακροχρόνιες αλλαγές που συμβαίνουν με την προπόνηση αντοχής είναι η ενισχυμένη αερόβια ικανότητα των σκελετικών μυών και η μειωμένη καρδιακή παροχή σε ηρεμία, η οποία συνυπάρχει με χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα και αυξημένη δύναμη σύσπασης.<sup>47</sup> Η προπόνηση δύναμης από την άλλη πλευρά μπορεί



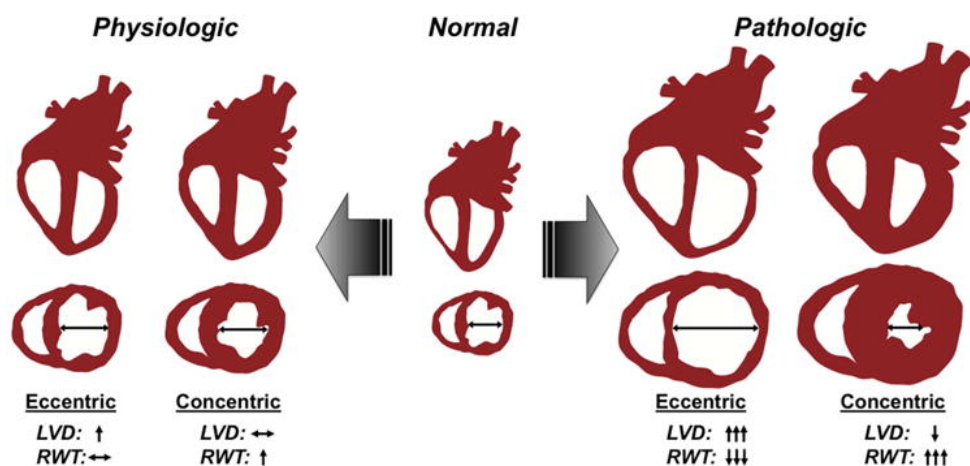
να μην προκαλέσει αλλαγή στη βασική καρδιακή λειτουργία, παρόλο που η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα μπορεί να αυξηθούν δραματικά κατά τη διάρκεια της άσκησης.<sup>47,50</sup> Επιπλέον επειδή η προπόνηση δύναμης έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη των σκελετικών μυών, η συνολική αιμάτωση στους σκελετικούς μύες είναι υψηλότερη λόγω της αύξησης της σκελετικής διατομής.<sup>47</sup> Η καρδιά λοιπόν και το καρδιαγγειακό σύστημα έχουν την έμφυτη ικανότητα να διακρίνουν μεταξύ των τύπων άσκησης πιθανώς λόγω διαφορών στο αιμοδυναμικό φορτίο.



Εικόνα 2 : Απλουστευμένη ταξινόμηση των πιο κοινών ολυμπιακών αθλημάτων, σύμφωνα με τον τύπο της άσκησης και την προκύπτουσα καρδιαγγειακή προσαρμογή.<sup>51</sup>

Και οι δύο τύποι άσκησης έχουν ως αποτέλεσμα την καρδιακή ανάπτυξη.<sup>47</sup> Το καρδιακό μυοκύτταρο διαφοροποιείται και αυξάνεται σε μέγεθος μετά την άσκηση. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ανάπτυξη της καρδιάς λόγω άσκησης προέρχεται από τη

συνολική αύξηση του μεγέθους των καρδιακών μυοκυττάρων και όχι από την αύξηση του αριθμού τους. Παράλληλα με την αύξηση της καρδιακής μάζας, η καρδιά υφίσταται αλλαγές στην μορφολογία της που εξαρτώνται από τον τύπο της άσκησης.<sup>49</sup> Η φυσιολογική καρδιακή ανάπτυξη ή πιο σωστά η προσαρμοστική αναδιαμόρφωσή της (μη παθολογική φύση αυτού του τύπου καρδιακής ανάπτυξης) μπορεί επίσης να κατηγοριοποιηθεί ως συγκεντρική ή έκκεντρη.<sup>47,50</sup> Ο βαθμός της καρδιακής αύξησης ποσοτικοποιείται μετρώντας το πάχος των καρδιακών τοιχωμάτων. Η πάχυνση του τοιχώματος μπορεί να συνυπάρχει με αύξηση, μείωση ή καμία μεταβολή στον όγκο των κοιλιών. Ο προσδιορισμός της καρδιακής ανάπτυξης εξαρτάται από τη γεωμετρική σχέση μεταξύ του μεγέθους της αριστερής κοιλίας και του πάχους του κοιλιακού τοιχώματος ή του σχετικού πάχους τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (RWT).<sup>47</sup> Τυπικά η έκκεντρη αναδιαμόρφωση περιγράφει μια αύξηση της καρδιακής μάζας με αύξηση του μεγέθους της κοιλίας και του πάχους του τοιχώματος και διατήρηση του σχετικού πάχους τοιχώματος (RWT<0.42). Η συγκεντρική αναδιαμόρφωση χαρακτηρίζεται από αύξηση της καρδιακής μάζας με δυσανάλογη αύξηση του πάχους του τοιχώματος (RWT>0.42) σε σχέση με το μέγεθος του κοιλίας (εικόνα 3). Παρότι και οι δύο τύποι ομαλοποιούν (έκκεντρη) ή μειώνουν (συγκεντρική) το στρες στο κοιλιακό τοίχωμα, η συγκεντρική αναδιαμόρφωση σχετίζεται με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα όταν συνδυάζεται με καρδιακή νόσο.<sup>47</sup>



Εικόνα 3 : Συγκεντρική και έκκεντρη καρδιακή ανάπτυξη σε φυσιολογικό και παθολογικό στρες.<sup>47</sup>

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η άθληση μπορεί να είναι δυναμική ή στατική, η οποία με τη σειρά της υπαγορεύει τον τύπο του αιμοδυναμικού φορτίου που επιβάλλεται στην καρδιά. Αν και η καρδιακή συχνότητα είναι ο κυρίαρχος καθοριστικός παράγοντας της καρδιακής λειτουργίας, η δυναμική προπόνηση αυξάνει τη φλεβική επιστροφή στην καρδιά οδηγώντας σε αύξηση της συσταλτικότητας μέσω του φαινομένου Starling, ενισχύοντας την ποσότητα αίματος που εξωθείται από αυτήν.<sup>47</sup> Αυτή η χρόνια υπερφόρτωση όγκου προκαλεί έκκεντρη αναδιαμόρφωση. Από την άλλη πλευρά, η στατική προπόνηση προκαλεί απότομη και σύντομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την αντίσταση έναντι της καρδιακής αντλίας.<sup>47</sup> Αυτή η πρωτοφανής αύξηση της αρτηριακής πίεσης, παρότι διακοπτόμενη και σύντομη, προκαλεί συγκεντρική αναδιαμόρφωση της καρδιάς. Ωστόσο αυτοί οι χαρακτηρισμοί δεν μπορούν να εφαρμοστούν καθολικά επειδή η αθλητική προπόνηση σπάνια είναι καθαρά δυναμική ή στατική με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός μικτού τύπου υπερτροφικής αναδιαμόρφωσης.

Οι δυναμικές (διαλείπουσες) αλλαγές στη δομή και τη γεωμετρία της καρδιάς ως απόκριση στην άσκηση διαφέρουν από αυτές που οφείλονται στο χρόνιο αιμοδυναμικό στρες, όπως η υπέρταση. Ανεξάρτητα από τον τύπο της απόκρισης η αναδιαμόρφωση που προκαλείται από την άσκηση θεωρείται γενικά προσαρμοστική καθώς δεν εξελίσσεται σε καρδιακή ανεπάρκεια. Σε αντίθεση στην υπερτροφική καρδιά ως αποτέλεσμα καρδιακής νόσου παρατηρείται μείωση της λειτουργικότητάς της με την πάροδο του χρόνου με τελικό αποτέλεσμα την διάτασή της. Επιπλέον η φυσιολογική ανάπτυξη που συμβαίνει στην άθληση είναι συνήθως περιορισμένη σε σύγκριση με την παθολογική. Το πιο κρίσιμο όμως χαρακτηριστικό της αθλητικής καρδιάς είναι η πλήρης αναστρεψιμότητά της και η επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς εμφανείς δυσμενείς συνέπειες, που εμφανίζεται μετά τη διακοπή της άθλησης.<sup>47</sup>

### 1.2.3. Απεικόνιση

#### 1.2.3.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)

Η τακτική και μακροχρόνια άσκηση σχετίζεται με ανεύρεση ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών ως αποτέλεσμα των διατεταμένων καρδιακών κοιλοτήτων και του αυξημένου παρασυμπαθητικού τόνου.<sup>47</sup> Αυτά τα ΗΚΓφ/κά ευρήματα δε χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης καθώς είναι απότοκα της φυσιολογικής προσαρμογής. Ωστόσο εκτός από τα αυτά μπορεί να καταγραφούν παθολογικά καθώς και αμφίβολα ευρήματα τα οποία πιθανόν να χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία έχει προβεί στην καταγραφή συστάσεων σχετικά με την ερμηνεία του ΗΚΓφ/τος στους αθλητές.<sup>52</sup> Φυσιολογικά ΗΚΓφ/κά ευρήματα θεωρούνται τα υψηλά δυναμικά των συμπλεγμάτων QRS ως επί αριστερής ή δεξιάς

κοιλιακής υπερτροφίας ( $SV_1 + RV_5$  or  $RV_6 > 3.5$  mV - LVH ή  $RV_1 + SV_5$  or  $SV_6 > 1.1$  mV - RVH), ο ατελής δεξιός ημισκελικός αποκλεισμός, η πρώιμη αναπόλωση (ανάσπαση σημείου J, ανάσπαση διαστήματος ST, κύμα J - συνήθως στις κατώτερες ή / και πλάγιες απαγωγές), η ανάσπαση του διαστήματος ST με συνοδό αναστροφή των κυμάτων T στις απαγωγές  $V_1-V_4$  στη μαύρη φυλή, η αναστροφή των κυμάτων T στις απαγωγές  $V_1-V_3$  σε αθλητές κάτω των 16 ετών, η φλεβοκομβική βραδυκαρδία ( $\geq 30$  bpm), ο έκτοπος κοιλιακός ρυθμός ή κομβικός ρυθμός διαφυγής, ο 1<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός και ο 2<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός Mobitz I. Η ανεύρεση των ανωτέρω σε ασυμπτωματικούς αθλητές χωρίς οικογενειακό ιστορικό κληρονομούμενης καρδιακής νόσου ή αιφνιδίου θανάτου δε χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Αμφίβολα ΗΚΓφ/κά ευρήματα θεωρούνται η αριστερή απόκλιση του άξονα ( $-30^\circ$  έως  $90^\circ$ ), η διάταση του αριστερού κόλπου (κύμα P  $> 120$ ms στις απαγωγές II ή III), η δεξιά απόκλιση του άξονα ( $> 120^\circ$ ), η διάταση του δεξιού κόλπου (κύμα P  $> 2.5$  mm στις απαγωγές II, III, ή aVF) και ο δεξιός σκελικός αποκλεισμός. Όταν στον αθλητή ανευρίσκεται ένα από τα παραπάνω και δεν αναφέρεται οικογενειακό ιστορικό κληρονομούμενης καρδιακής νόσου ή αιφνιδίου θανάτου δεν απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Ωστόσο στην περίπτωση δύο ή παραπάνω ευρημάτων απαιτείται περαιτέρω έλεγχος.

Από την άλλη πλευρά, σε ένα ΗΚΓ μπορεί να υπάρχουν ευρήματα τα οποία δε σχετίζονται με την άθληση ή δε θεωρούνται αποτέλεσμα φυσιολογικής προσαρμογής. Τέτοια είναι η αναστροφή των κυμάτων T ( $\geq 1$  mm σε 2 ή περισσότερες συνεχείς απαγωγές, πλην απαγωγών aVR, III,  $V_1$ ), η κατάσπαση του διαστήματος ST ( $\geq 0.5$  mm σε 2 ή περισσότερες συνεχείς απαγωγές), τα παθολογικά κύματα Q (λόγος Q/R  $\geq$

0,25 ή  $Q \geq 40$  ms σε δύο ή περισσότερες απαγωγές, πλην III & aVR), ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός, η διεύρυνση του QRS  $\geq 140$  ms, τα κύματα Έψιλον στις απαγωγές V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, η κοιλιακή προδιέγερση, η παράταση του διαστήματος QT (Qtc  $\geq 470$  ms σε άνδρες, Qtc  $\geq 480$  ms σε γυναίκες), η εμφάνιση συνδρόμου Brugada τύπου I, η εκσεσημασμένη φλεβοκομβική βραδυκαρδία (< 30 bpm ή φλεβοκομβικές παύσεις  $\geq 3$ sec), η εκσεσημασμένη παράταση του διαστήματος PR ( $\geq 400$  ms), ο 2<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός Mobitz II, ο 3<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η παρουσία έκτακτων κοιλιακών συστολών ( $\geq 2 / 10$  sec καταγραφή), η παρουσία κολπικών ταχυαρρυθμιών και κοιλιακών αρρυθμιών. Αθλητές με αυτά τα ευρήματα απαιτούν περαιτέρω έλεγχο προς αποκλεισμό καρδιαγγειακής νόσου.

#### 1.2.3.2. Υπερηχοκαρδιογράφημα

Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Προληπτικής Καρδιολογίας (EAPC) και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιαγγειακής Απεικόνισης (EACVI), η ηχοκαρδιογραφία αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο δεύτερης γραμμής για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ της φυσιολογικής προσαρμογής στην άσκηση και των υποκείμενων καρδιαγγειακών παθήσεων.<sup>51</sup> Ωστόσο, σε αντίθεση με αυτές τις συστάσεις, η κλασική ηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιείται συχνά ως εργαλείο πρώτης γραμμής στον προαθλητικό καρδιαγγειακό έλεγχο, ακόμη και στο πλαίσιο μίας κατά φύση κλινικής και ηλεκτροκαρδιογραφικής αξιολόγησης. Είναι σημαντικό κατά την υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση να λαμβάνεται υπ'όψιν ο τύπος της άσκησης, ενώ οι μετρήσεις που λαμβάνονται πρέπει να εκτιμούνται βάση φύλου, ηλικίας και σωματομετρικών χαρακτηριστικών.

Η φυσιολογική υπερτροφία που παρατηρείται στην αθλητική καρδιά χαρακτηρίζεται από αρμονική και συμμετρική τοιχωματική πάχυνση με ομοιογενή κατανομή. Η πάχυνση των τοιχωμάτων είναι ανάλογη με τον τύπο της άθλησης και είναι αναστρέψιμη μετά από προσωρινή διακοπή αυτής. Εκτός από τη διάταση των κοιλιών παρατηρείται συνήθως και ανάλογη διάταση των κόλπων. Ωστόσο η συστολική λειτουργία καθώς και η διαστολική δε μεταβάλλονται. Τέλος οι διαστάσεις της αορτικής ρίζας είναι γενικά εντός φυσιολογικών ορίων.

Η κλασική υπερηχοκαρδιογραφία βοηθά στον καθορισμό των ανώτερων ορίων της αθλητικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Στην πλειονότητα των καυκάσιων αθλητών το μέγιστο πάχος της αριστερής κοιλίας είναι < 12mm, με μόνο το 2% να κυμαίνεται από 13 έως 16 mm.<sup>51</sup> Το τοίχωμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είναι πιο λεπτό στις γυναίκες (μέσος όρος = 9 mm, ανώτερο όριο = 11 mm) από ότι στους άνδρες της ίδιας ηλικίας και μεγέθους σώματος.<sup>51</sup> Αντίθετα, σε μαύρους αθλητές το πάχος των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας είναι >13 mm στο 18% των ανδρών και > 11 mm στο 3% των γυναικών.<sup>51</sup>

Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, εκφραζόμενη με το κλάσμα εξωθήσεως, δεν επηρεάζεται συνήθως στους αθλητές. Επομένως η ανεύρεση ενός χαμηλού κλάσματος εξωθήσεως (< 50%) δεν πρέπει να θεωρηθεί αθώο επακόλουθο της άθλησης και χρήζει προσεκτικής διερεύνησης.

Όσον αφορά τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας αυτή είναι επίσης φυσιολογική. Το διαμιτροειδικό πρότυπο πλήρωσης είναι φυσιολογικό με τον λόγο της μέγιστης ταχύτητας της διαμιτροειδικής ροής στην πρώιμη πλήρωση (E) προς τη μέγιστη ταχύτητα στην όψιμη πλήρωση (A) συχνά να ισούται > 2, εύρημα που οφείλεται στη μεγάλη ταχύτητα κατά την πρώιμη πλήρωση.<sup>49</sup> Το ιστικό doppler (TDI),

το οποίο συνδυάζεται με τη διαμιτροειδική ροή για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας, καταδεικνύει φυσιολογικό κύμα  $s'$  ( $> 8 \text{ cm/s}$ ) και  $e'$  ( $> 10 \text{ cm/s}$ ).<sup>51</sup>

Η διάταση του αριστερού κόλπου είναι συχνή στους αθλητές και επηρεάζεται από τον τύπο της άσκησης. Προτιμητέα μέθοδος εκτίμησης είναι η ογκομετρική εκτίμηση του κόλπου (LA volume index).<sup>51</sup>

Οι αθλητές έχουν φυσιολογική διάμετρο αορτικής ρίζας στο ύψος των κόλπων του Valsalva και του αορτικού δακτυλίου, με  $< 1\%$  των αθλητών να εμφανίζουν αυξημένες διαστάσεις.<sup>51</sup> Επομένως, η διάταση της αορτικής ρίζας αντιπροσωπεύει μία παθολογική κατάσταση και όχι μία φυσιολογική προσαρμογή στην άσκηση και απαιτεί περαιτέρω έλεγχο.

Ο δεξιός κόλπος και η δεξιά κοιλία υφίστανται επίσης δομική και λειτουργική αναδιαμόρφωση ως αποτέλεσμα των αιμοδυναμικών αλλαγών κατά την άσκηση. Τα αθλήματα αντοχής απαιτούν πολύ υψηλή καρδιακή παροχή για μεγάλη περίοδο και ως αποτέλεσμα οι δεξιές κοιλότητες υφίστανται αναδιαμόρφωση. Παρά τη σημαντική διάταση της δεξιάς κοιλίας, η συστολική της λειτουργία στους αθλητές παραμένει συνήθως φυσιολογική.

Εκτός από την κλασική υπερηχοκαρδιογραφία, πολύ αξιόπιστη και μη επεμβατική μέθοδος η οποία παρέχει πληροφορίες σχετικά με την καρδιακή λειτουργία, τη συστολική εφεδρεία, την ικανότητα άσκησης και τις αρρυθμίες, είναι η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με άσκηση. Η μέθοδος αυτή συνδυάζει κλινικές και ΗΚΓφ/κές πληροφορίες και συνεισφέρει στην ανεύρεση καρδιακών ανωμαλιών. Καθότι μία ασφαλής και ανεκτή εξέταση, είναι πιο αποδεκτή από τους αθλητές σε σχέση με την αντίστοιχη φαρμακολογική. Τυπική ένδειξη για τη διενέργειά της είναι η εκτίμηση της συνολικής και τμηματικής καρδιακής λειτουργίας κατά την άσκηση σε περιπτώσεις



υποψίας στεφανιαίας νόσου και καρδιακών ανωμαλιών σε ασθενείς με θωρακικά ενοχλήματα, παθολογικό ΗΚΓ ή αμφιλεγόμενο ΗΚΓ κατά τη δοκιμασία κόπωσης<sup>47</sup>. Επιπλέον η δυναμική υπερηχογραφία με άσκηση δίνει τη δυνατότητα εκτίμησης της συστολικής εφεδρείας. Αυτό είναι πολύ βοηθητικό στην εκτίμηση διατεταμένων κοιλοτήτων με ήπια επηρεασμένη συστολική λειτουργία, πιθανό εύρημα σε αθλητές αντοχής, όπου κατά την άσκηση παρατηρείται σημαντική βελτίωση της συσπαστικότητας, υποδηλώνοντας φυσιολογική προσαρμογή στην άσκηση. Τέλος σε αθλητές με βαλβιδοπάθειες η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με άσκηση παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ανοχή στην άσκηση, τη συσταλτική εφεδρεία των κοιλιών και αλλαγές αιμοδυναμικών παραμέτρων καθώς και λειτουργικών παραμέτρων της βαλβίδας.

Οι νεώτερες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές, όπως η speckle tracking (STE) και η τρισδιάστατη (3D) ηχοκαρδιογραφία, δε διενεργούνται στους αθλητές ως ρουτίνα. Ωστόσο μπορεί να φανούν χρήσιμες σε ειδικές περιπτώσεις για τη διευκρίνιση της φύσης των καρδιαγγειακών προσαρμογών. Ενδείξεις διενέργειας speckle tracking ηχοκαρδιογραφίας αποτελούν η αναγνώριση υποκλινικών ανωμαλιών για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ αθλητικής καρδιάς και πρώιμης υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, η αναγνώριση προκλινικών ανωμαλιών για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ αθλητικής καρδιάς και πρώιμης διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και ο χαρακτηρισμός διαταραχών τοιχωματικής πάχυνσης. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη παράμετρος του STE στην κλινική πράξη είναι η συνολική επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (global longitudinal strain – GLS). Οι φυσιολογικές τιμές στο γενικό πληθυσμό κυμαίνονται από -16% έως -22%. Αντίστοιχες είναι και οι τιμές στους αθλητές. Μετρήσεις < -15% εγείρουν υποψία για μυοκαρδιακή νόσο και δεν

πρέπει να θεωρούνται φυσιολογική προσαρμογή στην άθληση, ιδίως επί συνύπαρξης υποκλινικών ανωμαλιών.

Ενδείξεις διενέργειας τρισδιάστατης ηχοκαρδιογραφίας είναι η καλύτερη εκτίμηση των όγκων και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, η εκτίμηση της γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας και η ποσοτικοποίηση του βαθμού των δοκιδώσεων της. Η τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία προσθέτει επιπλέον ποσοτικές πληροφορίες στην εκτίμηση της αθλητικής καρδιάς, εκτιμώντας με ακρίβεια την καρδιακή μάζα και τους όγκους, χωρίς τη χρήση γεωμετρικών υποθέσεων και με ταχεία απόκτηση των δεδομένων. Τα δεδομένα της γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας από την 3D απεικόνιση είναι πολύ κοντά σε αυτά που λαμβάνονται από την μαγνητική τομογραφία καρδιάς.

#### 1.2.3.3. Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελεί τη δεύτερη πιο πολύτιμη μέθοδο απεικόνισης στον έλεγχο των αθλητών και έχει καθοριστικό ρόλο στην εκτίμηση ύποπτης καρδιαγγειακής νόσου. Συνήθεις διαγνώσεις για διενέργεια μαγνητικής είναι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η διατατική μυοκαρδιοπάθεια, η αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια, το μη συμπαγές μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας, η δίπτυχη αορτική βαλβίδα, νόσοι της αορτικής ρίζας, η μυοκαρδίτιδα, η περικαρδίτιδα και η ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Τα πρωτόκολλα της μαγνητικής τομογραφίας περιλαμβάνουν πολυεπίπεδες λήψεις για την εκτίμηση της μορφολογίας και της λειτουργίας όλων των βαλβίδων, ιδίως της αορτικής βαλβίδας και της αορτικής ρίζας, ανωμαλίες των οποίων μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Επιπλέον εκτιμάται ο όγκος των καρδιακών

κοιλοτήτων και η μάζα με ακρίβεια και υψηλή αναπαραγωγιμότητα. Σημαντική είναι επίσης η συμβολή της στην εκτίμηση του όγκου, της γεωμετρίας και της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας καθώς και της υπερτροφίας ή της διάτασης της αριστερής κοιλίας. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς θεωρείται επίσης ως η ανώτερη μέθοδος απεικόνισης της ίνωσης. Η αξιολόγηση της καθυστερημένης πρόσληψης γαδολινίου (LGE) είναι εξαιρετική για την ανάδειξη της μυοκαρδιακής ίνωσης και χρησιμοποιείται συνήθως για την ανίχνευση μυοκαρδιακής ουλής και την διαφοροδιάγνωση μυοκαρδιοπαθειών. Με τη χρήση του γαδολινίου μπορεί να ποσοτικοποιηθεί η ίνωση και να χαρακτηριστεί ως ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας ανάλογα με την κατανομή που εμφανίζει. Η χρήση των ακολουθιών T1 και T2 βοηθούν στην ανίχνευση οιδήματος και υπεραιμίας, πιθανά ευρήματα σε μυοκαρδίτιδα.

#### 1.2.3.4. Αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία καρδιάς χαρακτηρίζεται από υψηλή χωρική ανάλυση και σύντομους χρόνους σάρωσης με περιορισμένη χρονική ανάλυση. Προσοχή ωστόσο χρειάζεται η έκθεση στην ακτινοβολία. Η αξονική τομογραφία καρδιάς δεν αποτελεί την πρώτη επιλογή απεικόνισης σε νεαρούς αθλητές. Χρησιμοποιείται κυρίως σε άτομα με υποψία στεφανιαίας νόσου (π.χ. στηθαγχικά ενοχλήματα, θετική για ισχαιμία δοκιμασία κόπωσης, αρρυθμίες ή συγκοπή κατά τη διάρκεια της άσκησης) ή αορτικές παθήσεις. Είναι επίσης η πιο ακριβής μέθοδος για απεικόνιση ανωμαλιών της στεφανιαίας ανατομίας, καθώς μπορεί να αναγνωρίσει την έκφυση των αγγείων, την πορεία τους καθώς και παρακείμενες δομές. Σε περίπτωση υποψίας ισχαιμίας του μυοκαρδίου βοηθάει στον αποκλεισμό αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Η

αξονική τομογραφία καρδιάς μπορεί επίσης να απεικονίσει την πλειονότητα των μορφολογικών χαρακτηριστικών διαφόρων μυοκαρδιοπαθειών, συμπεριλαμβανομένων των διαστάσεων του κοιλιακού τοιχώματος, το μέγεθος των κοιλοτήτων, τη συνολική συσταλτική λειτουργία, ακόμη και τμηματικές διαταραχές κινητικότητας. Ωστόσο, λόγω της έκθεσης στην ακτινοβολία, η χρήση της είναι περιορισμένη και προτιμάται η ηχοκαρδιογραφία και η μαγνητική τομογραφία. Σε περίπτωση μη βέλτιστων ηχοκαρδιογραφικών εικόνων και αντένδειξης για μαγνητική τομογραφία, η αξονική τομογραφία μπορεί να αποτελέσει μία εναλλακτική μέθοδο απεικόνισης.

#### 1.2.4. Προαθλητικός έλεγχος

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διασφαλίζουν την ασφαλή συμμετοχή των αθλητών σε αθλητικές δραστηριότητες μέσω περιοδικού προαθλητικού ελέγχου (pre-participation evaluation, PPE) και τακτικής ιατρικής παρακολούθησης. Ο βασικός σκοπός του προαθλητικού ελέγχου είναι η προστασία της υγείας του αθλητή μέσω πρώιμης ανίχνευσης και πρόληψης σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών κατά τη διάρκεια αθλητικών δραστηριοτήτων τόσο στον ερασιτεχνικό όσο και στον αγωνιστικό αθλητισμό.

Ο προαθλητικός έλεγχος αποτελεί μία σύνθετη αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας, της ανάπτυξης, της εξέλιξης και του επιπέδου απόδοσης του αθλητή. Τόσο η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία (AHA/ACC) όσο και η Ευρωπαϊκή συμφωνούν ότι υπάρχει επιτακτική ανάγκη για τη διενέργεια προαθλητικού ελέγχου.<sup>53,54</sup> Παρότι υπάρχει συμφωνία για την εφαρμογή, εξακολουθεί να υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού

κινδύνου. Για επαγγελματίες αθλητές, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία συνιστά τη λήψη ατομικού ιστορικού, τη φυσική εξέταση και καταγραφή ΗΚΓ ηρεμίας 12 απαγωγών, ενώ η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία δε συνιστά τη διενέργεια ΗΚΓ μαζικά.<sup>53,54</sup> Για την προστασία της υγείας των αθλητών μεγάλοι διεθνείς αθλητικοί φορείς είτε υιοθετούν τα πρωτόκολλα της Ευρωπαϊκής ή της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας είτε ακολουθούν τα δικά τους, όπως η Διεθνής Ομοσπονδία Ποδοσφαίρου. Επιπλέον το ζήτημα του ποιος ελέγχεται διέπεται κατά πλειονότητα από τους ίδιους τους διεθνείς αθλητικούς φορείς και όχι από τα κρατικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης (εξαιρουμένης της Ιταλίας και του Ισραήλ).<sup>55</sup> Ο European Federation of Sports Medicine Association (EFMSA) συστήνει τη διενέργεια προαθλητικού ελέγχου, ο οποίος περιλαμβάνει την κατάσταση υγείας, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, λειτουργική ικανότητα και ικανότητα άσκησης.<sup>56,57</sup>

Η αξιολόγηση της υγείας βασίζεται στο οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, στο ατομικό ιατρικό ιστορικό, στο αθλητικό ιστορικό, στις σχετιζόμενες με την άθληση πληροφορίες και στα τυχόν ιατρικά συμπτώματα και σημεία. Η διαπίστωση της αντικειμενικής κατάστασης υγείας γίνεται με φυσική εξέταση η οποία περιλαμβάνει την αξιολόγηση δερματολογικών παθήσεων, λεμφαδένων, οφθαλμών, κοιλιακής χώρας, μυοσκελετικού συστήματος, αναπνευστικού συστήματος, καρδιαγγειακού συστήματος και νευρολογικού συστήματος. Θα πρέπει επίσης να αξιολογούνται ΗΚΓ ηρεμίας με ψηφιακή καταγραφή 12 απαγωγών, εξετάσεις ούρων, καθώς και αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις.

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία, η οποία επιτρέπει την αξιολόγηση και τον χαρακτηρισμό της καρδιακής μορφολογίας και λειτουργίας, δεν είναι υποχρεωτική για τον προληπτικό έλεγχο. Το ηχοκαρδιογράφημα σε επίπεδο ρουτίνας, όπως και άλλες

απεικονιστικές μέθοδοι, δεν προσθέτουν σημαντική διαγνωστική ισχύ στον προαθλητικό έλεγχο ώστε να εντάσσονται στον έλεγχο ρουτίνας και επιπλέον δε φαίνεται να είναι οικονομικά αποδοτικά.<sup>55</sup> Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αποτελεί εξέταση δεύτερου επιπέδου μετά από την λήψη του ιστορικού, τη φυσική εξέταση και το ΗΚΓ ηρεμίας. Συνιστάται ωστόσο στον πρώτο προαθλητικό έλεγχο ελίτ αθλητών, όταν υπάρχει αιτιολογημένη κλινική υποψία (π.χ. ύποπτα ευρήματα στο ΗΚΓ). Η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος ενδείκνυται σε αναζήτηση παθολογιών που αποτελούν εκδήλωση καρδιαγγειακών παθήσεων που μπορεί να προκαλέσουν αιφνίδιο θάνατο και στην αξιολόγηση της φυσιολογικής προσαρμογής του καρδιαγγειακού συστήματος στη σωματική άσκηση καθώς και στη διαφοροποίηση αυτής από παθολογικά ευρήματα.

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι πολύ χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της καρδιακής δομής και λειτουργίας, καθώς και την αναγνώριση οιδήματος, φλεγμονής και ίνωσης στο μυοκάρδιο. Αυτό το διαγνωστικό εργαλείο χρησιμοποιείται επί ύπαρξης ιατρικού ιστορικού, ευρημάτων στην κλινική εξέταση ή / και στο ΗΚΓ και συνήθως μετά από υπερηχοκαρδιογράφημα. Ενδείξεις διενέργειας αποτελούν η διαφοροδιάγνωση της αθλητικής καρδιάς από καρδιοπάθειες όπως η υπερτροφική, η διαστατική και άλλες, η υποψία μυοκαρδίτιδας, ανωμαλίες των στεφανιαίων αρτηριών, κοιλιακές ταχυαρρυθμίες επί φυσιολογικού υπερηχοκαρδιογραφήματος.

Η ανθρωπομετρική εξέταση περιλαμβάνει την επισκόπηση του σώματος - αξιολόγηση της στάσης και της ανάπτυξης του σώματος με οπτική παρατήρηση του αθλητή - και τα βιομετρικά στοιχεία - βάρος, ύψος, ύψος καθίσματος, σύσταση σώματος, μετρήσεις περιφέρειας, μετρήσεις κινητικότητας και δύναμης.

Τέλος κατά τον προαθλητικό έλεγχο εκτιμάται η λειτουργική ικανότητα και η ικανότητα άσκησης. Σε επαγγελματίες αθλητές ενδείκνυται η διενέργεια καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (ή εργοσπιρομετρία). Αυτή θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την παρακολούθηση της ολοκληρωμένης απόκρισης στην άσκηση, την μέτρηση της μέγιστης ικανότητας για άσκηση, τον έμμεσο προσδιορισμό του αναερόβιου ουδού (έναρξη γαλακτικής οξέωσης κατά την άσκηση), τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της προπόνησης σε διαδοχικές μετρήσεις καθώς και τον καθορισμό του προπονητικού προγράμματος και της βέλτιστης έντασης της άσκησης. Οι παράμετροι οι οποίοι καταγράφονται κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία είναι αέρια αίματος, γαλακτικό οξύ, αρτηριακή πίεση, ΗΚΓ ηρεμίας, ΗΚΓ κοπώσεως, καρδιακή συχνότητα, μεταβολικές παράμετροι [κατανάλωση οξυγόνου ( $VO_2$ ) και αποβολή διοξειδίου του άνθρακος ( $VCO_2$ ), αναερόβιος ουδός (AT), κατά λεπτό εκπνεόμενος όγκος αέρα (VE)] και οξυμετρία (οξυγόνο αίματος). Επιπλέον βοηθάει στη διάγνωση πιθανών καρδιαγγειακών ή πνευμονικών διαταραχών παρουσία πρώιμης παθολογικής κόπωσης και δυσανεξίας στην άσκηση.

## 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1. Εισαγωγή

Η διαπίστωση μυοκαρδιακής συμμετοχής μεταξύ ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19,<sup>19,36</sup> σε συνδυασμό με την αβεβαιότητα σχετικά με τα καρδιαγγειακά επακόλουθα μετά από ήπια νόσηση,<sup>58</sup> τροφοδότησε την έγκαιρη ανησυχία σχετικά με την ασφαλή επιστροφή των αθλητών που αναρρώνουν από λοίμωξη SARS-CoV-2 στο προπονητικό τους πρόγραμμα. Όπως ήταν αναμενόμενο οι πρώτες συστάσεις για επιστροφή στην άθληση μετά από λοίμωξη COVID-19 επηρεάστηκαν από τον αβέβαιο επιπολασμό μυοκαρδίτιδας σε λοίμωξη SARS-CoV-2, τα άγνωστα ποσοστά δυσμενών αποτελεσμάτων με την επανέναρξη της άθλησης και αναφορές σημαντικής μυοκαρδιακής βλάβης και κακής έκβασης μεταξύ ορισμένων νοσηλευομένων ασθενών. Ακολούθως προτάθηκαν διάφορα μοτίβα προσυμπτωματικού ελέγχου που υποστήριζαν μια συντηρητική προσέγγιση η οποία αποτελούνταν από τη λεγόμενη τριάδα (“triad testing”), η οποία περιλαμβάνει ΗΚΓ 12 απαγωγών, μέτρηση καρδιακής τροπονίνης (κατά προτίμηση υψηλής ευαισθησίας) και υπερηχοκαρδιογράφημα.<sup>59,60,61,62</sup> Μεταγενέστερα πρωτόκολλα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, που ενσωμάτωσαν τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς σε όλους τους αθλητές, διαπίστωσαν συμμετοχή του μυοκαρδίου και του περικαρδίου σε ορισμένους υπό ανάρρωση από τον COVID-19.<sup>63,64,65</sup> Ωστόσο δεδομένα από μεγάλα μητρώα έδειξαν συνολικό χαμηλό επιπολασμό κλινικής μυοκαρδίτιδας, χωρίς αύξηση των αναφερθέντων οξέων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων.<sup>60,66</sup> Με το πέρασμα του χρόνου και τη συγκέντρωση περισσότερων



δεδομένων οι οδηγίες σχετικά με την επανέναρξη του αθλητισμού και την έντονη προπόνηση μετά από μόλυνση από SARS-CoV-2 έχουν τροποποιηθεί.

Η πρώτη σύσταση (consensus) που εγκρίθηκε από το ACC Sports and Exercise Cardiology Section συνιστούσε το triad testing να αποτελεί μέρος της εξέτασης για όλους τους αθλητές με συμπτώματα.<sup>59</sup> Μεταγενέστερες συστάσεις της ίδιας ομάδας μετριάστηκαν συνιστώντας τον καρδιολογικό έλεγχο μόνο σε άτομα με μέτρια και σοβαρή νόσο ή / και επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον COVID-19.<sup>62</sup> Οι αλλαγές στις συστάσεις αντικατοπτρίζουν μια προσπάθεια εξισορρόπησης της αβεβαιότητας των καρδιακών επιπλοκών μετά από ήπια νόσηση και την απουσία ισχυρών δεδομένων επιπολασμού σχετικά με τη μυοκαρδίτιδα ή τη συμμετοχή μυοκαρδίου.<sup>58,62,64</sup> Παρά αυτές τις αλλαγές οι περισσότεροι αθλητές συνέχισαν τον έλεγχο με triad testing, ακόμη και εκείνοι που ήταν ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι αθλητές που αναρρώνουν από τον COVID-19 και παρουσιάζουν ήπια, μη καρδιοπνευμονικά συμπτώματα είναι απίθανο να έχουν μυοκαρδίτιδα και κλινικά σημαντική συμμετοχή του μυοκαρδίου.<sup>60,66,67</sup> Αντίθετα, αθλητές με επίμονα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα είναι πιθανότερο να εμφανίσουν κλινικά σημαντική μυοκαρδιακή νόσο.

## 2.2 Ταξινόμηση αθλητών με βάση τα συμπτώματα

### 2.2.1. Ασυμπτωματικοί αθλητές

Ένας αθλητής, ο οποίος νοσεί από SARS-COV-2, αναλόγως των συμπτωμάτων και της γενικότερης κλινικής του εικόνας, μπορεί να τεθεί σε κατ'οίκον περιορισμό ή να χρειαστεί νοσηλεία.

Αθλητές που τίθονται σε κατ'οίκον περιορισμό ακολουθούν τις εκάστοτε ισχύουσες οδηγίες απομόνωσης. Όσοι εξ' αυτών είναι ασυμπτωματικοί μπορούν να επιστρέψουν στην προπόνηση μετά από 3 ημέρες αποχής κατά τη διάρκεια της αυτοαπομόνωσης, χωρίς τη διενέργεια περαιτέρω ελέγχου.<sup>68</sup> Ασυμπτωματικοί θεωρούνται εκείνοι οι οποίοι δεν αναφέρουν καρδιοπνευμονικά συμπτώματα. Στα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα περιλαμβάνονται το θωρακικό άλγος, το σφίξιμο στο στήθος, η δύσπνοια, το αίσθημα παλμών, η ζάλη και η συγκοπή. Επιπλέον περιλαμβάνονται τα αντίστοιχα συμπτώματα όταν αυτά εμφανίζονται  $\leq 1$  εβδομάδα μετά από εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 με mRNA εμβόλια. Οι στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση της μετάδοσης του SARS-CoV-2 σε άλλους αθλητές από την 3<sup>η</sup> έως την 10<sup>η</sup> ημέρα μετά από ένα θετικό τεστ COVID-19 περιλαμβάνουν 1) προπόνηση σε απομόνωση, 2) προπόνηση σε εξωτερικούς, υπαίθριους, κοινωνικά απομονωμένους χώρους, 3) προπόνηση με μάσκα προστασίας προσώπου σε καλά αεριζόμενη εγκατάσταση με κατάλληλες κοινωνικές αποστάσεις και 4) συμμετοχή σε ομαδική προπόνηση μετά από ένα μόνο αρνητικό τεστ RT-PCR ή 2 αρνητικές γρήγορες δοκιμασίες αντιγόνου με διαφορά 24-48 ωρών.

#### 2.2.2. Αθλητές με ήπια – μέτρια μη καρδιοπνευμονικά συμπτώματα

Αθλητές που εμφανίζουν ήπια / μέτρια μη καρδιοπνευμονικά συμπτώματα, όπως πυρετό, συμπτώματα ανώτερης αναπνευστικής οδού, μυαλγίες, κ.ά., μπορούν να επιστρέψουν στην άθληση εφόσον υποχωρήσουν τα συμπτώματά τους, χωρίς πρόσθετο καρδιακό έλεγχο.<sup>68</sup> Η εμφάνιση μεμονωμένης ή /και παρατεταμένης ανοσμίας / αγευσίας δεν πρέπει να καθυστερεί την επανέναρξη της άσκησης. Αθλητές με ιστορικό μόλυνσης ( $\geq 3$  μήνες) χωρίς συνεχή καρδιοπνευμονικά

συμπτώματα δύναται επίσης να επιστρέψουν στις δραστηριότητες του χωρίς περαιτέρω έλεγχο. Ωστόσο, εάν σε κάποια από τις προαναφερθείσες κατηγορίες εμφανιστούν καρδιοπνευμονικά συμπτώματα, απαιτείται έλεγχος με triad testing καθώς και καρδιολογική εκτίμηση.

### 2.2.3. Αθλητές με καρδιοπνευμονικά συμπτώματα

Αθλητές που αναρρώνουν κατ'οίκον από COVID-19 με συνεχιζόμενα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα ή υποψία μυοκαρδίτιδας ή / και μυο- (περι-) καρδιακής συμμετοχής, καθώς και όσοι χρειάζονται νοσηλεία με αυξημένη υποψία για καρδιακή συμμετοχή, πρέπει να καθυστερήσουν την επιστροφή στην άσκηση έως την υποχώρηση των συμπτωμάτων, την ολοκλήρωση της απομόνωσης και την διενέργεια καρδιολογικού ελέγχου.<sup>68</sup>

Πρόσθετο έλεγχο χρήζουν επίσης οι αθλητές οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα μετά την οξεία φάση λοίμωξης.<sup>68</sup> Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι πρωτοεμφανιζόμενα, εμμένοντα ή επανεμφανιζόμενα. Μπορεί να εμφανιστούν νωρίς μετά την οξεία λοίμωξη, στις 4 με 12 εβδομάδες, ή αργότερα, μετά την 12<sup>η</sup> εβδομάδα. [Η χρονική τοποθέτηση των συμπτωμάτων σε σχέση με την αρχική λοίμωξη διαφέρει από οργανισμό σε οργανισμό (WHO, CDC, κ.ά.)].

### 2.3. Εκτίμηση αθλητών

Στους αθλητές στους οποίους ενδείκνυται η διενέργεια ελέγχου πριν την επιστροφή στην άσκηση, αυτός θα πρέπει ιδανικά να γίνεται με triad testing, δηλαδή καταγραφή ΗΚΓφ/τος, μέτρηση καρδιακής τροπονίνης (προτιμάται η δοκιμασία υψηλής ευαισθησίας) και διενέργεια ηχοκαρδιογραφήματος.<sup>68</sup> Η ανεύρεση παθολογικών

ευρημάτων με triad testing ή η επιμονή καρδιοπνευμονικών συμπτωμάτων (συγκεκριμένα πόνος ή σφίξιμο στο στήθος, αίσθημα παλμών ή συγκοπή) μετά την αρχική εξέταση υποδεικνύει τη διενέργεια πρόσθετης αξιολόγησης. Στα παθολογικά ευρήματα περιλαμβάνονται η ανεύρεση στο ΗΚΓ διάχυτων ανεστραμμένων κυμάτων T, η ανάσπαση του ST διαστήματος με απουσία εικόνας κατόπτρου, η διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, η ανίχνευση αυξημένης καρδιακής τροπονίνης, καθώς και η ανάδειξη διαταραχών τμηματικής πάχυνσης της αριστερής κοιλίας υπερηχογραφικά (συνήθως χωρίς κατανομή στεφανιαίας αρτηρίας) ή παθολογικού strain. Κατά το πλείστον η περαιτέρω αξιολόγηση γίνεται με μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Ανάλογα με την κλινική υποψία και εξατομικεύοντας σε κάθε ασθενή στον περαιτέρω έλεγχο μπορεί να περιλαμβάνεται η στεφανιογραφία επί υποψίας οξέως στεφανιαίου συνδρόμου ή η αξονική τομογραφία πνευμονικών αγγείων επί υποψίας πνευμονικής εμβολής, όπως επίσης και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις (π.χ. πλήρης αιματολογικός έλεγχος, βασικό μεταβολικό προφίλ, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), περιπατητική καταγραφή καρδιακού ρυθμού, ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία θώρακος, και εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας. Η δοκιμασία κόπωσης σε μέγιστο έργο μπορεί να φανεί χρήσιμη ως συμπληρωματική μέθοδος σε περιπτώσεις επίμονων καρδιοπνευμονικών συμπτωμάτων, μόνο εφόσον αποκλειστεί η μυοκαρδίτιδα με μαγνητική τομογραφία.

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας για τον έλεγχο αθλητών που είναι ασυμπτωματικοί ή με μη καρδιοπνευμονικά συμπτώματα φαίνεται να μην είναι αποδοτική. Ωστόσο μπορεί να χρειαστεί σε άτομα με παθολογικά ευρήματα κατά το triad testing μαζί με αυξημένη ανησυχία για καρδιακή συμμετοχή ή σε άτομα με επίμονα ή νέα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα.

Ταξινόμηση αθλητών βάση συμπτωμάτων & επιστροφή στην άθληση	
Ασυμπτωματικοί	Επιστροφή στην άθληση μετά από 3 ημέρες αποχής - ΔΕΝ απαιτείται έλεγχος (εκτός εάν εμφανιστούν καρδιοπνευμονικά συμπτώματα)
Μη καρδιοπνευμονικά συμπτώματα	Επιστροφή στην άθληση μετά υποχώρηση συμπτωμάτων - ΔΕΝ απαιτείται έλεγχος (εκτός εάν εμφανιστούν καρδιοπνευμονικά συμπτώματα)
Καρδιοπνευμονικά συμπτώματα ή/και υποψία μύο-, πέρι- καρδιακής συμμετοχής	ΟΧΙ επιστροφή στην άθληση πριν την υποχώρηση των συμπτωμάτων ΚΑΙ τη διενέργεια ελέγχου (triad testing)

Πίνακας 1 : Ταξινόμηση αθλητών βάση συμπτωμάτων & επιστροφή στην άθληση

## 2.4. Διαχείριση ασθενών με καρδιοπνευμονικά συμπτώματα

### 2.4.1. Μυοκαρδίτιδα – μυοκαρδιακή και περικαρδιακή συμμετοχή

Η επινέμηση του μυοκαρδίου στα πλαίσια λοίμωξης με SARS-CoV-2 έχει αναφερθεί εκτενώς με ποσοστά να ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό.<sup>69</sup>

Οι υποκείμενες αιτίες είναι ποικίλες, όπως μυοκαρδίτιδα, έμφραγμα μυοκαρδίου τύπου I και τύπου II, μυοκαρδιοπάθεια από στρες (takotsubo), κ.ά. Συχνά η αναγνώριση μίας συγκεκριμένης υποκείμενης αιτίας είναι δύσκολη, ενώ από την άλλη μπορεί να συνυπάρχουν περισσότερα από ένα αίτια.

Αν και οι περιπτώσεις σοβαρής μυοκαρδίτιδας είτε λόγω ιογενούς λοίμωξης είτε ως επακόλουθο εμβολιασμού παραμένουν σχετικά σπάνιες, ωστόσο υπάρχουν. Η κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας ορίζεται από την παρουσία καρδιακών συμπτωμάτων και διαγνωστικών κριτηρίων, όπως αυξημένη τιμή καρδιακής τροπονίνης, ΗΚΓφ/κές αλλοιώσεις, λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες σε απεικονιστικές μεθόδους.<sup>70</sup> Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας απαιτεί συγκεκριμένα ιστολογικά (κριτήρια Dallas), ανοσολογικά και ανοσοϊστοχημικά κριτήρια.

Σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 και μέτρια ή υψηλή υποψία για μυοκαρδιακή συμμετοχή ο αρχικός έλεγχος περιλαμβάνει το ηλεκτροκαρδιογράφημα, τη μέτρηση καρδιακής τροπονίνης (κατά προτίμηση υψηλής ευαισθησίας) και το διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Επί ανεύρεσης αυξημένων τιμών καρδιακών ενζύμων, ΗΚΓφ/κών αλλοιώσεων και / ή ηχοκαρδιογραφικών διαταραχών, απαιτείται καρδιολογική εκτίμηση. Σε αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή με υποψία μυοκαρδιακής συμμετοχής η επόμενη εξέταση που συστήνεται είναι η μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Η μαγνητική τομογραφία είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για τον αποκλεισμό της ισχαιμίας και των προϋπαρχουσών μυοκαρδιοπαθειών, ενώ μπορεί να επιβεβαιώσει ότι οι καρδιακές αλλαγές οφείλονται σε λοίμωξη από SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής του μυοκαρδίου, της μη ισχαιμικής επικαρδιακής ουλής και της περικαρδιακής συλλογής / ενίσχυσης.<sup>71,72</sup> Ωστόσο όλα αυτά αποδεικνύονται μετά από πάροδο 4 εβδομάδων. Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς ή ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (π.χ. υπόταση, κοιλιακές αρρυθμίες), συνιστάται εκτίμηση / αξιολόγηση σε κέντρο καρδιακής ανεπάρκειας. Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία θα πρέπει να εξετάζεται σε άτομα με κλινική επιδείνωση, ιδιαίτερα επί εμφάνισης

καρδιακού αποκλεισμού ή κοιλιακής αρρυθμίας, εφόσον έχει αποκλειστεί η αποφρακτική στεφανιαία νόσος.

Η θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με συμπτωματική μυοκαρδιακή συμμετοχή στο πλαίσιο λοίμωξης COVID-19 εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κλινική εικόνα του ασθενούς, καθώς και από τη σοβαρότητα των ανωμαλιών που σημειώνονται στις διαγνωστικές μεθόδους. Ασθενείς με μοναδικό σύμπτωμα το θωρακικό άλγος, διατηρημένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας και χωρίς κακοήθεις αρρυθμίες μπορούν να αντιμετωπιστούν κατ'οίκον με στενή παρακολούθηση για ανησυχητικά συμπτώματα ή σημεία (π.χ. δύσπνοια, συγκοπή, οίδημα). Σε αυτή την κατηγορία ασθενών μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει συμπληρωματικά τη δοκιμασία κοπώσεως σε μέγιστο έργο και την περιπατητική καταγραφή καρδιακού ρυθμού, εφόσον έχει αποκλειστεί η μυοκαρδίτιδα με μαγνητική τομογραφία. 3-6 μήνες μετά την αρχική διάγνωση προτείνεται η διενέργεια επανελέγχου με ΗΚΓ, ηχοκαρδιογράφημα, περιπατητική καταγραφή καρδιακού ρυθμού και μαγνητική τομογραφία, ιδιαίτερα σε άτομα με συνεχιζόμενα καρδιακά συμπτώματα ή / και ευρήματα που υποδηλώνουν σημαντική / επιδεινούμενη συμμετοχή του μυοκαρδίου.

Σε άτομα με μυοκαρδίτιδα, που είναι είτε ήπια είτε μέτρια σε βαρύτητα, συνιστάται νοσηλεία, ιδανικά σε κέντρο καρδιακής ανεπάρκειας. Εκείνοι με κεραυνοβόλο μορφή (καρδιογενές σοκ, εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε κέντρα με εξειδίκευση στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και τη μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη).

Η θεραπεία της μυοκαρδίτιδας σε σταθερούς ασθενείς με COVID-19 είναι η ίδια με τη θεραπεία της μυοκαρδίτιδας η οποία δε σχετίζεται με COVID-19 και περιλαμβάνει τη

χορήγηση χαμηλής δόσης β - αναστολέα μαζί με έναν αναστολέα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ήπια μειωμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας.<sup>70</sup> Σε αυτούς του ασθενείς συστήνεται επανέλεγχος σε 3 - 6 μήνες ώστε να εκτιμηθεί η καρδιακή λειτουργία και η τυχόν εναπομείνουσα φλεγμονή και να τροποποιηθεί αναλόγως η φαρμακευτική αγωγή. Η έντονη σωματική δραστηριότητα θα πρέπει να αποφεύγεται για 3 – 6 μήνες.<sup>73</sup> Στη συνέχεια η λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιστροφή στην άθληση βασίζεται: 1) στην απουσία καρδιοπνευμονικών συμπτωμάτων, 2) στην ομαλοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων ενδεικτικών τραυματισμού του μυοκαρδίου, 3) στην ομαλοποίηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και 4) στην απουσία αυτόματων / προκλητών καρδιακών αρρυθμιών κατά την παρακολούθηση ΗΚΓ και τη δυναμική υπερηχογραφία με κόπωση.

Το εάν αυτή η ελάχιστη τρίμηνη αποχή άσκησης μειώνει ανεξάρτητα τον κίνδυνο οξέων καρδιακών επεισοδίων είναι αβέβαιο. Στο Big Ten COVID-19 Cardiac Registry, μία μελέτη κοορτής στην οποία συμμετείχαν 1597 αθλητές νοσήσαντες με COVID-19 (όλοι υποβληθέντες σε καρδιολογικό έλεγχο συμπεριλαμβανομένης της CMR) με σκοπό να μελετηθεί ο επιπολασμός της μυοκαρδίτιδας μετά από νόσηση COVID-19, καθώς και πως οι διαφορετικές στρατηγικές ελέγχου επηρεάζουν την ανίχνευση της, 27 αθλητές (27 από τους 37, 73%) με κλινική ή υποκλινική μυοκαρδίτιδα υπεβλήθησαν σε επανέλεγχο με CMR εντός 4 - 14 εβδομάδων μετά την αρχική τους θετική εξέταση για COVID-19.<sup>67</sup> Σε 11 από αυτούς (41%) η καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου και οι ανωμαλίες απεικόνισης κατά την T2 ακολουθία είχαν υποχωρήσει πλήρως μετά από διάμεσο διάστημα 8 εβδομάδων, ενώ στους υπόλοιπους 16 παρατηρήθηκε υποχώρηση των ευρημάτων στην T2 ακολουθία και επιμονή της



καθυστερημένης πρόσληψης γαδολινίου μετά από διάμεσο διάστημα 12 εβδομάδων. Ωστόσο, είναι άγνωστο εάν αυτή η σχετικά γρήγορη “ανάρρωση” αντανακλά δυσανάλογα υποκλινικά ευρήματα. Πράγματι στο συγκεκριμένο registry μόνο 1 από τους 6 αθλητές με κλινική μυοκαρδίτιδα είχε εξάλειψη των φλεγμονωδών ευρημάτων στην μαγνητική τομογραφία μετά από 10 εβδομάδες. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι είναι ίσως λογικό να επαναξιολογηθεί η λύση της φλεγμονής του μυοκαρδίου σε άτομα με κλινική μυοκαρδίτιδα σε διάστημα κάτω από των 3 μηνών από τη χρονική στιγμή που βρέθηκαν θετικά στον COVID-19, ειδικά εάν είχαν ταχεία υποχώρηση των συμπτωμάτων και προηγούμενη φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σε άτομα με υποκλινική μυοκαρδίτιδα που ταυτοποιήθηκε με μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Η καλύτερη χρονική στιγμή για αυτή την επαναξιολόγηση θα πρέπει πιθανώς να εξατομικεύεται, αλλά να μην πραγματοποιείται νωρίτερα από ένα μήνα από την αρχική διάγνωση της κλινικής ή υποκλινικής μυοκαρδίτιδας.<sup>68</sup> Για ασυμπτωματικούς αθλητές με πλήρη υποχώρηση της φλεγμονής του μυοκαρδίου και χωρίς αυτόματες αρρυθμίες θα πρέπει να ακολουθηθεί μια συντηρητική, διαβαθμισμένη επιστροφή στην άσκηση.<sup>68</sup>

Τέλος, η μυοκαρδίτιδα ως επακόλουθο του mRNA εμβολιασμού έναντι του COVID-19 είναι σπάνια.<sup>74</sup> Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αναφέρεται θωρακικό άλγος, συνήθως 2 - 3 μέρες μετά τη δεύτερη δόση mRNA εμβολίου. Λιγότερο συχνά μπορεί να παρουσιαστεί μετά την πρώτη δόση. Η πιο συχνά ανευρισκόμενη ΗΚΓφ/κή διαταραχή είναι η ανάσπαση του ST διαστήματος, ενώ εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση της καρδιακής τροπονίνης (με μέγιστη τιμή την 3η μέρα από τον εμβολιασμό) καθώς και αύξηση της C - αντιδρώσας πρωτεΐνης και των νατριουρητικών πεπτιδίων. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν μη κεραυνοβόλο πορεία με υποχώρηση των

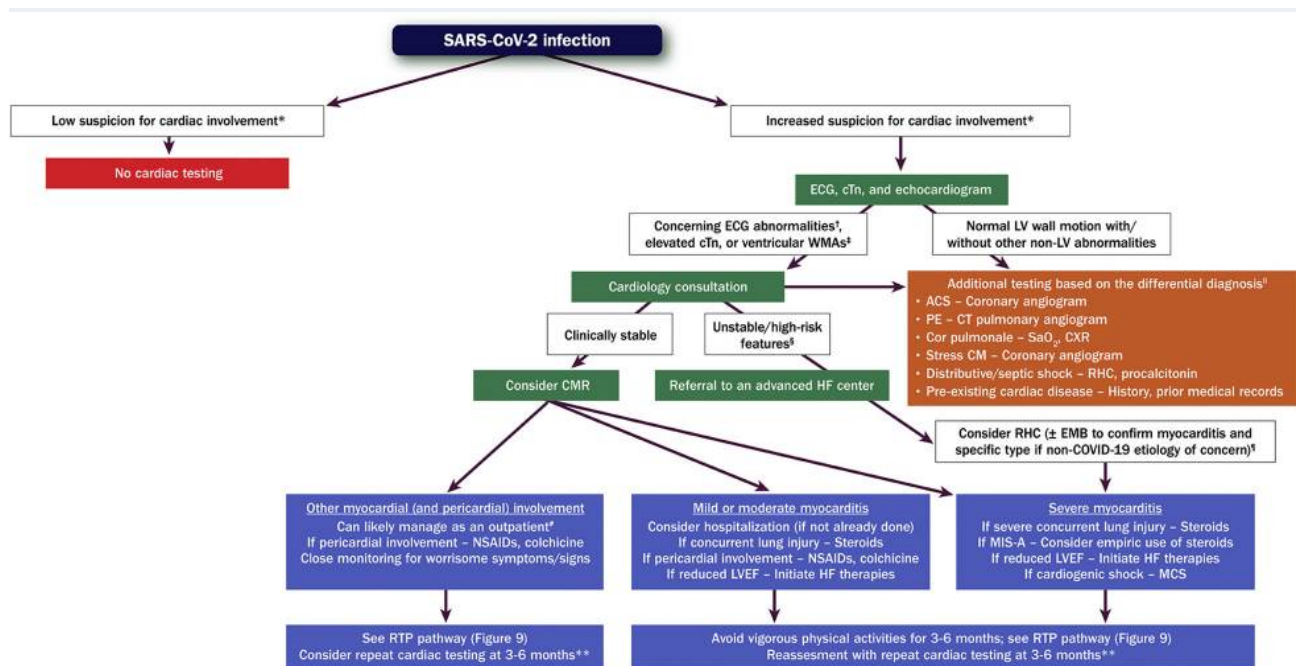
συμπτωμάτων παράλληλα με τη βελτίωση των εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων, με ή χωρίς θεραπεία.

Γενικά η σχετιζόμενη με το εμβόλιο μυοκαρδίτιδα θα πρέπει να διαγιγνώσκεται, να κατηγοριοποιείται και να αντιμετωπίζεται με τρόπο ανάλογο με τη μυοκαρδίτιδα μετά από μόλυνση με SARS-CoV-2.<sup>68</sup> Άτομα που παρουσιάζουν άλγος στο στήθος νωρίς μετά τη χορήγηση του εμβολίου mRNA θα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή μυοκαρδίτιδα. Ο αρχικός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει ΗΚΓ, μέτρηση καρδιακής τροπονίνης και υπερηχοκαρδιογράφημα. Εάν υπάρχει υποψία μυοκαρδίτιδας, θα πρέπει να γίνει καρδιολογική εκτίμηση και περαιτέρω έλεγχος με μαγνητική τομογραφία. Συνιστάται επίσης η αξιολόγηση για τρέχουσα (και πιθανώς προγενέστερη) μόλυνση με SARS-CoV-2. Η στεφανιογραφία και η ενδομυοκαρδιακή βιοψία σπάνια ενδείκνυνται, εκτός εάν υπάρχει σημαντική υποψία για αποφρακτική στεφανιαία νόσο ή συγκεκριμένες μορφές μυοκαρδίτιδας αντίστοιχα.

Ο έλεγχος για μυοκαρδίτιδα απουσία ενδεικτικών συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση εμβολίου mRNA έναντι του COVID-19 δε συνιστάται. Επιπλέον, αν και οι αυτοπεριοριζόμενες παρενέργειες μετά τον εμβολιασμό (π.χ. κόπωση, κεφαλαγία, πυρετός, μυϊκός πόνος) μπορεί να οδηγήσουν ορισμένα άτομα να σταματήσουν την άσκηση μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα, ο εμβολιασμός από μόνος του δεν απαιτεί συγκεκριμένο χρόνο αποχής από την άσκηση.

Όσον αφορά τους ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με περικαρδιακό σύνδρομο ακολουθούνται και εδώ οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες όπως επί μη λοίμωξης με SARS-CoV-2.<sup>75,76</sup> Το ίδιο ισχύει και επί εμφάνισης περικαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό. Ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα και μείζονες παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση, όπως υψηλός πυρετός, καρδιακός επιπωματισμός, μεγάλη

περικαρδιακή συλλογή, χρήζουν νοσηλείας.<sup>75</sup> Οι υπόλοιποι μπορούν να αντιμετωπιστούν ως εξωτερικοί ασθενείς με συχνή παρακολούθηση για εκτίμηση ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να περιλαμβάνει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συνήθως ιβουπροφαίνη) σε συνδυασμό με κολχικίνη ή αναλόγως των ενδείξεων κορτικοστεροειδή.<sup>68</sup> Η διάρκεια της θεραπείας καθώς και η αποτελεσματικότητα της εκτιμάται με έλεγχο των δεικτών φλεγμονής. Η αποφυγή της άθλησης σε επαγγελματίες αθλητές είναι τουλάχιστον 3 μήνες και εφόσον έχουν υποστραφεί τα συμπτώματα και ομαλοποιηθούν οι δείκτες φλεγμονής, το ΗΚΓ και το υπερηχοκαρδιογράφημα.<sup>75</sup>



Εικόνα 4 : Αλγόριθμος επί υψηλής υποψίας καρδιακής συμμετοχής<sup>68</sup>

#### 2.4.2. Μακροχρόνιο COVID

Η έννοια του μακροχρόνιου (long) COVID, όπως ήδη έχει αναφερθεί, περιλαμβάνει μία πληθώρα συμπτωμάτων, όπως κόπωση, διαταραχές ύπνου, δυσανεξία στην άσκηση, κ.ά., που εμφανίζονται ή επιμένουν εβδομάδες έως μήνες μετά την ανάρρωση από COVID-19 ανεξαρτήτως από τη σοβαρότητα της αρχικής λοίμωξης.<sup>45,77,78</sup> Ως μία νέα οντότητα τα στοιχεία που καθοδηγούν τη φροντίδα αυτών των ασθενών συνεχίζουν να εξελίσσονται. Λεπτομέρειες οι οποίες σχετίζονται με την οξεία φάση της λοίμωξης μπορούν να βοηθήσουν στην ταξινόμηση των επίμονων συμπτωμάτων και στον εντοπισμό εναλλακτικών διαγνώσεων. Για παράδειγμα, άτομα με εκτεταμένο τραυματισμό των πνευμόνων, ανάγκη για μηχανικό αερισμό ή / και σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές μπορεί να εμφανίσουν παρατεταμένα επακόλουθα που σχετίζονται με την αρχική προσβολή. Ομοίως, η εμμονή και / ή έντονη επιδείνωση των συμπτωμάτων (π.χ. πυρετός, ζάλη, πόνος στο στήθος, δύσπνοια, γαστρεντερικά συμπτώματα) σε όλη την πρώιμη μετα-οξεία περίοδο μπορεί να υποδηλώνουν μια υπερφλεγμονώδη κατάσταση.<sup>79</sup>

Στα επακόλουθα της λοίμωξης με SARS-CoV-2 περιλαμβάνονται και γνωστές καρδιαγγειακές νόσοι, όπως η μυοκαρδίτιδα, η περικαρδίτιδα, η νέα ή επιδεινούμενη ισχαιμία του μυοκαρδίου λόγω αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, η μικροαγγειακή δυσλειτουργία, η μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, οι αρρυθμίες. Όπου δύναται, οι στρατηγικές αξιολόγησης και διαχείρισης αυτών των οντοτήτων θα πρέπει να ακολουθούν τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>68</sup>

Από την άλλη υπάρχει ένα ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών συμπτωμάτων χωρίς αντικειμενικές ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου με τη χρήση τυπικών διαγνωστικών εξετάσεων.<sup>68</sup> Η δυσανεξία στην άσκηση και η ταχυκαρδία είναι δύο από τα πιο κοινά

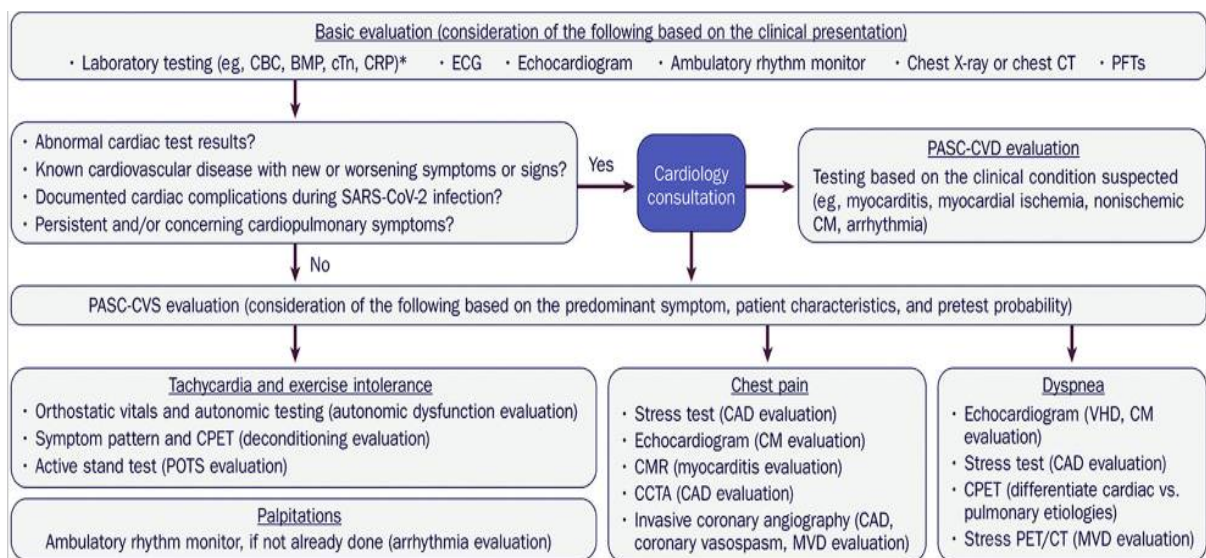
αναφερόμενα συμπτώματα. Άλλα συμπτώματα είναι ο πόνος στο στήθος και η δύσπνοια, με ή χωρίς δυσανεξία στην άσκηση, η κόπωση, γνωστικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της εξασθένησης της μνήμης, της ελλειμματικής προσοχής και της κακής εκτελεστικής λειτουργίας - συχνά περιγράφεται ως ομίχλη του εγκεφάλου)<sup>80</sup> και διαταραχές του ύπνου. Δεν υπάρχει καθορισμένο χρονοδιάγραμμα για το πότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάγνωσης long COVID σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>68</sup> Η διάγνωσή του ωστόσο θα πρέπει να εξισορροπεί τα πιθανά οφέλη της έγκαιρης ανίχνευσης, διάγνωσης και παρέμβασης με τους κινδύνους των περιπτώσεων εξετάσεων. Επιπλέον θα πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν όταν τα καρδιαγγειακά συμπτώματα επιμένουν πέρα από ένα εύλογο χρονικό διάστημα για τη σοβαρότητα της οξείας λοίμωξης και την αναμενόμενη ανάκαμψη με βάση την ηλικία του ατόμου και την υποκείμενη κατάσταση της υγείας του.

Η προσέγγιση και αξιολόγηση αυτών των ασθενών απαιτεί συνήθως τη συνεργασία πολλών επιστημόνων.<sup>68</sup> Οι κλινικοί ιατροί της πρωτοβάθμιας περίθαλψης είναι συνήθως το πρώτο σημείο επαφής για αυτούς τους ασθενείς, βοηθώντας στην επίβλεψη και το συντονισμό με ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, όπως πνευμονολόγους, καρδιολόγους, νευρολόγους, ρευματολόγους, ψυχιάτρους και λοιμωξιολόγους. Η διενέργεια μίας βασικής καρδιολογικής και πνευμονολογικής αξιολόγησης μπορεί συνήθως να βοηθήσει στην αναγνώριση ανάγκης για ειδική φροντίδα.

Παρόλο που ο τύπος και η σοβαρότητα του συμπτώματος καθορίζουν τις διαγνωστικές εξετάσεις, μια λογική αρχική προσέγγιση για άτομα με καρδιαγγειακά συμπτώματα περιλαμβάνει: 1) βασικές εργαστηριακές εξετάσεις (π.χ. γενική εξέταση αίματος, βασικό μεταβολικό προφίλ, καρδιακή τροπονίνη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), 2)

ΗΚΓ, 3) υπερηχοκαρδιογράφημα, 4) περιπατητική καταγραφή καρδιακού ρυθμού, 5) απεικόνιση θώρακα (ακτινογραφία και / ή αξονική τομογραφία) και / ή 6) εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας.<sup>61</sup> Καρδιολογική εκτίμηση συνιστάται σε άτομα με : 1) μη φυσιολογικά αποτελέσματα καρδιολογικών εξετάσεων, 2) γνωστή καρδιαγγειακή νόσο με νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα ή σημεία (π.χ. επιδεινούμενη δύσπνοια σε ασθενή με γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια), 3) καταγεγραμμένες καρδιακές επιπλοκές κατά τη διάρκεια μόλυνσης από SARS-CoV-2, και / ή 4) επίμονα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα που δεν εξηγούνται διαφορετικά.<sup>68</sup>

Ως μέρος της εκτίμησης για μακροχρόνιο COVID οι καρδιολόγοι θα πρέπει να λαμβάνουν λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση και να αξιολογούν όλες τις σχετικές εξετάσεις. Είναι σημαντικό να υπάρχει στο νου το ενδεχόμενο ανάδειξης μίας προηγουμένως μη αναγνωρισμένης καρδιακής νόσου στη φάση της οξείας λοίμωξης. Εάν υπάρχει υποψία μυοκαρδίτιδας, περικαρδίτιδας ή άλλης μυοκαρδιακής συμμετοχής , θα πρέπει να γίνει περαιτέρω αξιολόγηση, όπως έχει αναφερθεί στην ενότητα μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιακής συμμετοχής. Μπορεί επίσης να απαιτηθεί πρόσθετος έλεγχος με βάση την κλινική εικόνα (π.χ. αξονική τομογραφία πνευμονικών αγγείων σε υποψία πνευμονικής εμβολής). Σε εκείνους με επίμονα συμπτώματα χωρίς ανεύρεση καρδιαγγειακής νόσου θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πρόσθετη αξιολόγηση υπαγορευόμενη από: 1) το πιο εμφανές σύμπτωμα, 2) τα βασικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, και 3) την πιθανότητα καρδιαγγειακής νόσου.<sup>68</sup>



Εικόνα 5 : Αλγόριθμος επί υποψίας συμπτωμάτων υπέρ μακροχρόνιου COVID<sup>68</sup>

Σε ασθενείς που αναφέρουν άλγος στο στήθος, εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί προηγουμένως, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος ισχαιμίας με βάση τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>81</sup> Για ασθενείς χαμηλού κινδύνου, η μέτρηση ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών ή η δοκιμασία κόπωσης χωρίς απεικόνιση είναι μια λογική προσέγγιση πρώτης γραμμής. Για ασθενείς υψηλότερου κινδύνου, θα πρέπει να διενεργείται είτε αξονική στεφανιογραφία είτε δυναμική απεικόνιση (stress echo, PET / SPECT μυοκαρδίου, μαγνητική τομογραφία), ειδικά εάν υπάρχει αδυναμία άσκησης ή / και μη διαγνωστικό ΗΚΓ. Εάν υπάρχει υποψία μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με PET μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Η επεμβατική στεφανιαία αγγειογραφία θα πρέπει να διενεργείται σε όσους έχουν παθολογικά αποτελέσματα μη επεμβατικών εξετάσεων ή σε εκείνους στους οποίους υπάρχει πολύ ισχυρή υποψία για αποφρακτική στεφανιαία νόσο ή αγγειόσπασμο.

Για ασθενείς με θωρακικό άλγος χωρίς ενδείξεις ισχαιμίας μπορεί να δοκιμαστεί μία ποικιλία εμπειρικών θεραπειών.<sup>68</sup> Εάν ο πόνος είναι πλευριτικού τύπου ή υπάρχει κάποιο υποκείμενο φλεγμονώδες στοιχείο (π.χ. οστεοχονδρίτιδα), είναι λογική η δοκιμή χορήγησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για μία με δύο εβδομάδες. Εάν τα συμπτώματα επιδεινωθούν με τη χορήγηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, θα πρέπει να ληφθεί υπ'όψιν η οισοφαγίτιδα και ο οισοφαγικός σπασμός. Για άτομα με υποψία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μπορεί να δοκιμαστεί ένας αναστολέας διαύλων ασβεστίου, ένα νιτρώδες μακράς δράσης και / ή η ρανολαζίνη. Η ασπιρίνη και η στατίνη υψηλής ισχύος αποτελούν βασικά συστατικά της αγωγής σε άτομα με υποκείμενη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο.

Σε ασθενείς που αναφέρουν δύσπνοια, και με δεδομένο τη ροπή της μόλυνσης από SARS-CoV-2 στους πνεύμονες, ο αρχικός διαγνωστικός έλεγχος θα πρέπει να επικεντρωθεί στον αποκλεισμό των πνευμονικών διεργασιών. Συνήθως αυτός περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακα και / ή αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό, μαζί με έλεγχο πνευμονικής λειτουργίας. Εάν δεν ανευρεθεί κάτι, εάν δύναται, θα πρέπει να διενεργηθεί καρδιοαναπνευστική κόπωση με καμπύλες όγκου - ροής για τον χαρακτηρισμό της καρδιακής και πνευμονικής εφεδρείας. Εάν υπάρχει υποψία πνευμονικής εμβολής, θα πρέπει επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο αξονικής τομογραφίας πνευμονικών αγγείων ή σάρωσης αερισμού-αιμάτωσης (V/Q). Τέλος, θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ισχαιμίας επί υποψίας αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου ή μικροαγγειακής δυσλειτουργίας.

Για ασθενείς με δύσπνοια που δε σχετίζεται με καρδιαγγειακή νόσο, θα πρέπει να ληφθούν υπ'όψιν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών από τον πνευμονολόγο, ο οποίος θα καθοδηγήσει περαιτέρω τον ασθενή. Η φυσικοθεραπεία που περιλαμβάνει



αερόβια προπόνηση και ασκήσεις διαφραγματικής αναπνοής μπορεί να είναι ένα χρήσιμο συμπλήρωμα για την αντιμετώπιση των υποκείμενων ανωμαλιών του αερισμού και της μυϊκής δυσλειτουργίας.<sup>82</sup>

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ταχυκαρδία ή / και δυσανεξία στην άσκηση ο αρχικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση δυναμικών αλλαγών στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό σε διάφορες στάσεις του σώματος. Αυτό περιλαμβάνει μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας 5 λεπτά μετά την κατάκλιση σε ύπτια θέση, αμέσως μετά την έγερση σε όρθια θέση και στα 2, 5 και 10 λεπτά μετά. Η ορθοστατική υπόταση ορίζεται ως η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης τουλάχιστον 20 mmHg ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης τουλάχιστον 10 mmHg εντός 3 λεπτών από την έγερση σε όρθια θέση.<sup>83</sup> Το σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS) ορίζεται ως η αύξηση της καρδιακής συχνότητας > 30 παλμούς ανά λεπτό σε άτομα ηλικίας  $\geq 19$  ετών ή > 40 παλμούς ανά λεπτό σε άτομα ηλικίας < 19 ετών και / ή καρδιακή συχνότητα > 120 παλμούς ανά λεπτό εντός 10 λεπτών από την έγερση σε όρθια θέση, χωρίς συνοδό μείωση της αρτηριακής πίεσης.<sup>83</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η ταχυκαρδία πρέπει να διαρκεί περισσότερο από 30 δευτερόλεπτα και να συνοδεύεται από συμπτώματα. Είναι επίσης σημαντικό ο ασθενής να στέκεται ήρεμος για ολόκληρα 10 λεπτά, καθώς η αύξηση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να χρειαστεί χρόνο. Η ταχυκαρδία που δε σχετίζεται με τη θέση είναι πιθανό να οφείλεται σε απρόσφορη φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ειδικά εάν η καρδιακή συχνότητα δεν επιβραδύνεται τη νύχτα. Εάν είναι εφικτό, μια 6-λεπτη δοκιμασία βάδισης μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας, ενώ παρακολουθείται η καρδιακή συχνότητα και ο κορεσμός του οξυγόνου.

Παρόλο που τα προσβεβλημένα άτομα μπορεί να εμφανίζουν καρδιακή συχνότητα ηρεμίας υψηλότερη από την αναμενόμενη για την ηλικία και την αθλητική τους κατάσταση και υψηλότερη από αυτήν που ανέφεραν πριν από την λοίμωξη COVID-19, τέτοιες αυξήσεις πιθανό να είναι φυσιολογικές και δε θα πρέπει να προκαλούν αυτόματα την υπόθεση δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αυξήσεις στην καρδιακή συχνότητα μπορεί να παρατηρηθούν σε απρόβλεπτες στιγμές κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας, συμπεριλαμβανομένου του ύπνου και καθιστικών περιόδων. Μερικοί μπορεί επίσης να παρατηρήσουν εκσεσημασμένη ταχυκαρδία ως απόκριση σε ελάχιστη άσκηση, με μεγαλύτερους χρόνους αποκατάστασης καρδιακών παλμών μετά τη δραστηριότητα. Εν τέλει, αν και θα πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί για επίμονη ταχυκαρδία (π.χ. αυξημένος αδρενεργικός τόνος, αποχή από την άσκηση), μπορεί να αποδειχθεί πολύ δύσκολη η ανάδειξή τους στις περισσότερες κλινικές περιπτώσεις.

Για όσους παρουσιάζουν ταχυκαρδία, δυσανεξία στην άσκηση ή / και ορθοστατική δυσανεξία, οι παρεμβάσεις αφορούν την έναρξη διαβαθμισμένης άσκησης, ακολουθώντας κατά βάση τις παρεμβάσεις που γίνονται στα πλαίσια συνδρόμου ορθοστατικής ταχυκαρδίας.<sup>68,84</sup> Η άσκηση αυξάνει την καρδιακή μάζα και τον όγκο του αίματος, βελτιώνει την κοιλιακή απόδοση και μετατοπίζει την καμπύλη Frank-Starling προς τα πάνω, αυξάνοντας τον όγκο παλμού, βελτιώνοντας τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου και, τελικά, αυξάνοντας τη λειτουργική ικανότητα. Για να επιτευχθούν αυτά τα αποτελέσματα, ωστόσο, συνιστώνται συγκεκριμένοι τύποι άσκησης. Είναι σημαντικό ότι αυτοί οι ασθενείς συνήθως δεν μπορούν να ανεχθούν την άσκηση σε όρθια θέση (π.χ. δυναμικό βάδισμα, τζόκινγκ). Επιπλέον, η όρθια άσκηση μπορεί να επιδεινώσει την κόπωση, με αποτέλεσμα την αδιαθεσία μετά την άσκηση. Αυτό μάλιστα οδήγησε τις κατευθυντήριες οδηγίες του Ηνωμένου Βασιλείου να

προειδοποιούν κατά της διαβαθμισμένης άσκησης σε ασθενείς που αναρρώνουν από COVID-19.<sup>85</sup>

Ωστόσο, δεν είναι όλα τα είδη άσκησης προβληματικά.<sup>86</sup> Αντί για άσκηση σε όρθια θέση συνιστάται αρχικά η άσκηση σε ημικαθιστή ή καθιστή θέση (π.χ. κωπηλασία ή ποδηλασία) με μετάβαση στην άσκηση σε όρθια θέση με την πάροδο του χρόνου, καθώς η ορθοστατική δυσανεξία υποχωρεί.<sup>84,87</sup> Επιπλέον, η διάρκεια της άσκησης θα πρέπει να είναι αρχικά μικρή, αυξάνοντας την σταδιακά, καθώς αυξάνεται η λειτουργική ικανότητα. Η ένταση της άσκησης θα πρέπει επίσης να είναι σε ένα υπομέγιστο επίπεδο και να διατηρείται κατά τη διάρκεια της άσκησης, με αντίστοιχη αύξηση όσο βελτιώνεται η ανοχή. Για παράδειγμα, οι ασθενείς θα πρέπει γενικά να ξεκινούν με καθημερινή άσκηση σε ημικαθιστή θέση μόνο για περίπου 5 - 10 λεπτά σε επίπεδο που τους επιτρέπει να μιλάνε με ολοκληρωμένες προτάσεις. Στη συνέχεια συνιστάται σταδιακή αύξηση της άσκησης (π.χ. 2 επιπλέον λεπτά άσκησης την ημέρα κάθε εβδομάδα). Αυτές οι αρχές βοηθούν στην αποφυγή επιδείνωσης της κόπωσης ή των οπισθοδρομήσεων και συνήθως μπορούν να εφαρμοστούν σε όλους τους ασθενείς με απώλεια της φυσικής κατάστασης ή / και του μυϊκού τόνου, ανεξαρτήτως ηλικίας και ύπαρξης POTS.<sup>88</sup> Αυτό το πρόγραμμα άσκησης έχει επίσης αποδειχθεί ότι ωφελεί μακροπρόθεσμα την καρδιαγγειακή υγεία.<sup>89</sup> Για ορισμένους ασθενείς αυτό μπορεί να γίνει καλύτερα σε εποπτευόμενο περιβάλλον με φυσιοθεραπευτή. Εναλλακτικά μπορεί να παρέχονται συγκεκριμένες οδηγίες σχετικά με τον τρόπο εφαρμογής ενός τέτοιου προγράμματος στο σπίτι ή στο γυμναστήριο.

Δεδομένης της μείωσης του όγκου του πλάσματος που ακολουθεί την απώλεια της φυσικής κατάστασης ή / και του μυϊκού τόνου<sup>84,87</sup> μπορούν να χρησιμοποιηθούν μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπισή του.<sup>90</sup> Αυτές περιλαμβάνουν την

αυξημένη πρόσληψη άλατος και υγρών (υπό την προϋπόθεση ότι ελέγχεται η αρτηριακή πίεση), την ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού 10 – 15 εκ. κατά τη διάρκεια του ύπνου και τη χρήση καλτσών συμπίεσης (για να διασφαλιστεί επαρκής όγκος αίματος). Η πρόσληψη αλατιού μπορεί να φτάσει τα 10 - 12 γρ την ημέρα. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ενθαρρύνονται να πίνουν  $\geq 2 - 3$  λίτρα νερό την ημέρα. Πρέπει επίσης να δοθεί προσοχή στην αποφυγή παραγόντων που συμβάλλουν στην αφυδάτωση, όπως η κατανάλωση αλκοόλ ή / και καφεΐνης, η κατάποση μεγάλων βαρέων γευμάτων και η υπερβολική έκθεση στη ζέστη.

Αν και επί του παρόντος δεν έχει εγκριθεί καμία φαρμακολογική θεραπεία για συμπτώματα σχετιζόμενα με μακροχρόνιο COVID, διάφορες θεραπείες μπορούν να χρησιμοποιηθούν εμπειρικά.<sup>68</sup> Για παράδειγμα, εάν επικρατούν επεισόδια αισθήματος παλμών, μπορεί να χορηγηθεί ένας  $\beta$  - αναστολέας σε χαμηλή δόση (π.χ. βισοπρολόλη, μετοπρολόλη, νεπιβολόλη, προπρανολόλη) ή ένας αναστολέας διαύλων ασβεστίου μη διϋδροπυριδινικός (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη) και να τιτλοποιηθεί σταδιακά για να επιβραδύνει την καρδιακή συχνότητα. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη μέτρια βελτίωση ανοχής στην άσκηση και την ανακούφιση των συμπτωμάτων, και οι ασθενείς μπορούν να απογαλακτιστούν από αυτές τις θεραπείες καθώς βελτιώνεται η φυσική τους κατάσταση και η δραστηριότητά τους. Η προπρανολόλη μπορεί επίσης να αποδειχθεί χρήσιμη σε άτομα με συνυπάρχον άγχος ή ημικρανία. Η ιβαμπραδίνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε άτομα με σοβαρή κόπωση που επιδεινώνεται από τους  $\beta$ -αναστολείς και τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Αυτό στηρίζεται σε μια δοκιμή 22 ασθενών με POTS, όπου παρατηρήθηκε βελτίωση στην καρδιακή συχνότητα και την ποιότητα ζωής μετά από θεραπεία με ιβαμπραδίνη για ένα μήνα.<sup>91</sup> Η φλοϋδροκορτιζόνη μπορεί επίσης να

χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αυξημένη πρόσληψη άλατος για αύξηση του όγκου του αίματος ως βοήθεια στην ορθοστατική δυσανεξία.<sup>83</sup> Ωστόσο χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και των ηλεκτρολυτών, καθώς ενέχεται κίνδυνος υποκαλιαιμίας. Τέλος, η μιδοδρίνη μπορεί να βοηθήσει και αυτή στην ορθοστατική δυσανεξία με προσοχή για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η αρτηριακή υπέρταση σε ύπτια θέση.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μολονότι η νόσηση με SARS-CoV-2 εξελίσσεται στην πλειονότητα των ασθενών ομαλά πάρα αυτά δε παύει να εγκυμονεί κίνδυνους. Η επινέμηση του καρδιαγγειακού συστήματος είναι ένας από αυτούς. Αυτό σε συνδυασμό με την αρχική αβεβαιότητα που υπήρχε σχετικά με τα καρδιαγγειακά επακόλουθα τροφοδότησε την ανησυχία της ιατρικής κοινότητας καθώς και των αθλητικών συλλόγων και σωματίων σχετικά με την ασφαλή επιστροφή των αθλητών στο προπονητικό τους πρόγραμμα μετά από λοίμωξη με SARS-CoV-2.

Στο χρονικό αυτό διάστημα πραγματοποιήθηκε ένας σημαντικός αριθμός ερευνών με αντικείμενο την μυο- / περι- καρδιακή συμμετοχή κατά τη λοίμωξη COVID-19, καθώς και μετά από τη διενέργεια εμβολιασμού με mRNA εμβόλια. Πάνω σε αυτά τα δεδομένα στηρίχτηκαν οι ερευνητές προκειμένου να υποστηρίξουν τις συστάσεις τους σχετικά με την επιτέλεση ελέγχου πριν την επανέναρξη της άσκησης. Μεγάλη επιρροή φάνηκε να έχουν τα αποτελέσματα ερευνών σχετικά με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς σε νοσούντες από COVID-19.

Η μαγνητική τομογραφία είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος απεικόνισης για τον εντοπισμό της συμμετοχής του μυοκαρδίου και του περικαρδίου. Έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες για την αξιολόγηση συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ατόμων με COVID-19 τόσο σε νοσοκομειακό όσο και σε εξωτερικό περιβάλλον. Ωστόσο παρατηρείται μεταβλητότητα στα ευρήματα, η οποία πιθανόν αντανακλά διαφορές στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, το χρονοδιάγραμμα σε σχέση με την έναρξη της μόλυνσης και τα ειδικά πρωτόκολλα απεικόνισης και ερμηνείας που χρησιμοποιούνται. Η πιο δόκιμη χρήση της φαίνεται να είναι σε ασθενείς στους

οποίους ανευρίσκεται παθολογικός έλεγχος ή σε αυτούς με επίμονα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ή σε αυτούς χωρίς καρδιοπνευμονικά συμπτώματα η χρήση της φαίνεται να μην είναι αποδοτική.

Φαίνεται ότι οι αθλητές οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί μετά από λοίμωξη COVID-19 μπορούν επιστρέψουν στην άσκηση τους μετά από 3 ημέρες αποχή, ενώ εκείνοι με ήπια ή μέτρια μη καρδιοπνευμονικά συμπτώματα μπορούν να επιστρέψουν μετά την υποχώρηση αυτών. Ωστόσο επί εμφάνισης καρδιοπνευμονικών συμπτωμάτων, σε όποια από τις δύο κατηγορίες, συστήνεται περαιτέρω έλεγχος.

Όταν υπάρχει υψηλή υποψία για καρδιακή συμμετοχή ή επίμονα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα (π.χ. θωρακικό άλγος / δυσφορία, συγκοπή, αίσθημα παλμών), ο αρχικός έλεγχος περιλαμβάνει το ΗΚΓ, την καρδιακή τροπονίνη και το υπερηχοκαρδιογράφημα (triad testing). Επί παθολογικών ευρημάτων συνιστάται περαιτέρω εκτίμηση από καρδιολόγο και προγραμματίζεται μαγνητική τομογραφία καρδιάς.

Ορισμένοι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα θα χρειαστούν νοσηλεία μέχρι και αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας. Η θεραπεία της μυοκαρδίτιδας, όπως και της περικαρδίτιδας, ακολουθεί τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η αποχή από την άθληση ισχύει για 3 – 6 μήνες. Πριν την επιστροφή στον αθλητικό χώρο συστήνεται ο επανέλεγχος. Η λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιστροφή βασίζεται στην απουσία καρδιοπνευμονικών συμπτωμάτων, στην ομαλοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων ενδεικτικών τραυματισμού του μυοκαρδίου, στην ομαλοποίηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και στην απουσία αυτόματων / προκλητών καρδιακών αρρυθμιών κατά την παρακολούθηση ΗΚΓ και τη δυναμική υπερηχογραφία με κόπωση.

Η διενέργεια δοκιμασίας κόπωσης σε μέγιστο έργο και / ή περιπατητική καταγραφή του καρδιακού ρυθμού μπορεί να φανεί χρήσιμη στην εκτίμηση των αθλητών με επίμονα καρδιοπνευμονικά συμπτώματα και φυσιολογική μαγνητική τομογραφία καρδιάς ή ανάδειξη άλλων μορφών μυο- / περι- καρδιακής συμμετοχής.

Αντίστοιχη είναι και η διαχείριση των ασθενών που εμφανίζουν μυο- / περι- καρδιακή συμμετοχή μετά από διενέργεια mRNA εμβολίου κατά του SARS-CoV-2. Παρότι πιο συχνά παρουσιάζεται σε νέους άνδρες, είναι σαφές ότι ο εμβολιασμός έναντι του SARS-CoV-2 παρέχει οφέλη που υπερτερούν του κινδύνου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και των δύο φύλων.

Ασθενείς που αναπτύσσουν μακροχρόνιο covid, λόγω του μεγάλου εύρους καρδιαγγειακών συμπτωμάτων και όχι μόνο, μπορεί να χρειαστούν έλεγχο με περαιτέρω εξετάσεις πλην των βασικών. Τα πιο συχνά συμπτώματα που διερευνώνται είναι η ταχυκαρδία, η δυσανεξία στην άσκηση, το αίσθημα παλμών, το θωρακικό άλγος και η δύσπνοια. Οι εκάστοτε θεραπευτικές παρεμβάσεις σχετίζονται με τα αποτελέσματα του διαγνωστικού ελέγχου. Για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με ταχυκαρδία ή / και δυσανεξία στην άσκηση συνιστάται η επανέναρξη σύντομης διάρκειας άσκησης σε ημικαθιστή ή καθιστή θέση σε υπομέγιστο έργο. Επιπλέον μπορεί να χορηγηθούν εμπειρικά φαρμακευτικές θεραπείες, χωρίς ωστόσο να υπάρχει μέχρι στιγμής κάποια έγκριση.

Καθώς η κατανόησή μας για τις καρδιαγγειακές επιδράσεις του COVID-19 εξελίσσεται, αναμένεται ότι θα αλλάξει και η καθοδήγηση για την επιστροφή των αθλητών στο προπονητικό τους πρόγραμμα. Απαιτείται ακόμη η διενέργεια έρευνας σε αρκετούς τομείς. Παρότι είναι εξαιρετικά καθησυχαστικό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των μολυσμένων αθλητών είναι σπάνιες, απαιτείται περαιτέρω



μελέτη για να προσδιοριστεί πόσο χρόνο διαρκεί η ανάκαμψη μετά από τεκμηριωμένες ανωμαλίες καθώς και ο ρόλος που μπορεί να παίξει η απεικόνιση στην καθοδήγηση αυτής. Επίσης, πρέπει να μελετηθούν εντατικά οι κίνδυνοι και τα οφέλη από την επιστροφή στην άσκηση αθλητών με μακροχρόνιο covid. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι τρέχουσες γνώσεις προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από τη μελέτη όσων έχουν μολυνθεί με πρώιμες παραλλαγές του SARS-CoV-2. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να κατανοηθεί εάν η έκταση και η σοβαρότητα της καρδιακής συμμετοχής είναι διαφορετική με την δέλτα, την όμικρον και άλλες παραλλαγές. Τέλος, είναι επίσης σημαντικό να καθοριστεί το μοτίβο της μυοκαρδιακής συμμετοχής, καθώς και οι προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης και λύσης της μυοκαρδίτιδας ως απόρροια λοίμωξης με SARS-CoV-2.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). Brief Report: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727.
2. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. (2020). <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Covid-19 - Οδηγίες - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. <https://eody.gov.gr/neos-koronaivos-covid-19/>
5. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/>
6. Rahman, S., Montero, M. T. V., Rowe, K., Kirton, R., & Kunik, F. (2021). Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(5), 1.
7. Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. Sen, Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical

- therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.
8. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews. Microbiology*, 17(3), 181. <https://doi.org/10.1038/S41579-018-0118-9>
  9. Human Coronavirus Types | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
  10. Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 27(2), 1–4.
  11. Pan, A., Liu, L., Wang, C., Guo, H., Hao, X., Wang, Q., Huang, J., He, N., Yu, H., Lin, X., Wei, S., & Wu, T. (2020). Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*, 323(19), 1.
  12. Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., & Saxena, S. K. (2020). Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, 23.
  13. Masters, P. S. (2006). The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 66, 193.
  14. Lalchandama, K. (2020). The chronicles of coronaviruses: the electron microscope, the doughnut, and the spike. *Science Vision*, 20(2), 78–92.
  15. Woo, P. C. Y., Huang, Y., Lau, S. K. P., & Yuen, K. Y. (2010). Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis. *Viruses*, 2(8), 1804.

16. Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C. Y., Poon, R. W. S., Tsoi, H. W., Lo, S. K. F., Chan, K. H., Poon, V. K. M., Chan, W. M., Ip, J. D., Cai, J. P., Cheng, V. C. C., Chen, H., ... Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 514.
17. Riou, J., & Althaus, C. L. (2020). Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance*, 25(4), 1.
18. Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1).
19. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497.
20. Asadi, S., Bouvier, N., Wexler, A. S., & Ristenpart, W. D. (2020). The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Science and Technology*, 54(6), 1.
21. Lelieveld, J., Helleis, F., Borrmann, S., Cheng, Y., Drewnick, F., Haug, G., Klimach, T., Sciare, J., Su, H., & Pöschl, U. (2020). Model Calculations of Aerosol Transmission and Infection Risk of COVID-19 in Indoor Environments.

International Journal of Environmental Research and Public Health 2020, Vol. 17, Page 8114, 17(21), 8114.

22. Zuo, T., Liu, Q., Zhang, F., Lui, G. C. Y., Tso, E. Y. K., Yeoh, Y. K., Chen, Z., Boon, S. S., Chan, F. K. L., Chan, P. K. S., & Ng, S. C. (2021). Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*, 70(2), 276.
23. Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., Xie, G., Lin, S., Wang, R., Yang, X., Chen, W., Wang, Q., Zhang, D., Liu, Y., Gong, R., Ma, Z., Lu, S., Xiao, Y., Gu, Y., ... Liang, T. (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *The BMJ*, 369.
24. Kotlyar, A. M., Grechukhina, O., Chen, A., Popkhadze, S., Grimshaw, A., Tal, O., Taylor, H. S., & Tal, R. (2021). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(1), 35-53.e3.
25. Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., Fang, C., Huang, D., Huang, L. Q., Huang, Q., Han, Y., Hu, B., Hu, F., Li, B. H., Li, Y. R., Liang, K., Lin, L. K., Luo, L. S., Ma, J., ... Wang, X. H. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*, 7(1), 4.
26. Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses* 2012, Vol. 4, Pages 1011-1033, 4(6), 1011–1033.

27. Lai, M. M., & Cavanagh, D. (1997). The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 48, 1.
28. Tang, N. L. S., Chan, P. K. S., Wong, C. K., To, K. F., Wu, A. K. L., Sung, Y. M., Hui, D. S. C., Sung, J. J. Y., & Lam, C. W. K. (2005). Early Enhanced Expression of Interferon-Inducible Protein-10 (CXCL-10) and Other Chemokines Predicts Adverse Outcome in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clinical Chemistry*, 51(12), 2333–2340.
29. Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), 312–320.
30. Tian, S., Hu, N., Lou, J., Chen, K., Kang, X., Xiang, Z., Chen, H., Wang, D., Liu, N., Liu, D., Chen, G., Zhang, Y., Li, D., Li, J., Lian, H., Niu, S., Zhang, L., & Zhang, J. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*, 80(4), 401–406.
31. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054.
32. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(5), 475.

33. People with Certain Medical Conditions | CDC.  
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
34. Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033–2040.
35. Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology*, 35(5), 288–301.
36. Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Jain, S. S., Burkhoff, D., Kumaraiah, D., Rabbani, L. R., Schwartz, A., & Uriel, N. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 141(20), 1648–1655.
37. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases / WHO <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>
38. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing | CDC.  
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
39. Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 1–29.
40. Οδηγός αντιμετώπισης ενήλικων ατόμων με νόσο COVID-19 στην ΠΦΥ εκτός νοσοκομείου - ΕΟΔΥ
41. Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 - ΕΟΔΥ

42. Zhang, Y., Wu, G., Chen, S., Ju, X., Yimaer, W., Zhang, W., Lin, S., Hao, Y., Gu, J., & Li, J. (2022). A review on COVID-19 transmission, epidemiological features, prevention and vaccination. *Medical Review (Berlin, Germany)*, 2(1), 23.
43. Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 1–29.
44. Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanigan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*, 31(1), 1.
45. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. WHO [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
46. Hanson, S. W., Abbafati, C., Aerts, P. J. G., Al-Aly, Z., Ashbaugh, C., Ballouz, T., Blyuss, O., Bobkova, P., Bonsel, G., Borzakova, S., Buonsenso, D., Butnaru, D., Carter, A., Chu, H., Rose, C. De, Diab, M. M., Ekbom, E., Tantawi, P. M. El, Fomin, P. V., ... Vos, P. T. (2022). A global systematic analysis of the occurrence, severity, and recovery pattern of long COVID in 2020 and 2021. *MedRxiv*.
47. Vega, R. B., Konhilas, J. P., Kelly, D. P., & Leinwand, L. A. (2017). Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metabolism*, 25(5), 1012.
48. Hellsten, Y., & Nyberg, M. (2015). Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Comprehensive Physiology*, 6(1), 1–32.



49. Fagard, R. (2003). Athlete's heart. *Heart*, 89(12), 1455.
50. Pluim, B. M., Zwinderman, A. H., Van Der Laarse, A., & Van Der Wall, E. E. (2000). The Athlete's Heart. *Circulation*, 101(3), 336–344.
51. Pelliccia, A., Caselli, S., Sharma, S., Basso, C., Bax, J. J., Corrado, D., D'Andrea, A., D'Ascenzi, F., Di Paolo, F. M., Edvardsen, T., Gati, S., Galderisi, M., Heidbuchel, H., Nchimi, A., Nieman, K., Papadakis, M., Pisicchio, C., Schmied, C., Popescu, B. A., ... Lancellotti, P. (2018). European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. *European Heart Journal*, 39(21), 1949–1969.
52. Sharma, S., Drezner, J. A., Baggish, A., Papadakis, M., Wilson, M. G., Prutkin, J. M., La Gerche, A., Ackerman, M. J., Borjesson, M., Salerno, J. C., Asif, I. M., Owens, D. S., Chung, E. H., Emery, M. S., Froelicher, V. F., Heidbuchel, H., Adamuz, C., Asplund, C. A., Cohen, G., ... Corrado, D. (2018). International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *European Heart Journal*, 39(16), 1466–1480.
53. Maron, B. J., Levine, B. D., Washington, R. L., Baggish, A. L., Kovacs, R. J., & Maron, M. S. (2015). Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 2: Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in Competitive Athletes: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 132(22), e267–e272.

54. Pelliccia, A., Fagard, R., Bjørnstad, H. H., Anastassakis, A., Arbustini, E., Assanelli, D., Biffi, A., Borjesson, M., Carrè, F., Corrado, D., Delise, P., Dorwarth, U., Hirth, A., Heidbuchel, H., Hoffmann, E., Mellwig, K. P., Panhuyzen-Goedkoop, N., Pisani, A., Solberg, E. E., ... recommendations: E. who contributed to and revised parts of these. (2005). Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 26(14), 1422–1445.
55. Mont, L., Pelliccia, A., Sharma, S., Biffi, A., Borjesson, M., Brugada Terradellas, J., Carré, F., Guasch, E., Heidbuchel, H., La Gerche, A., Lampert, R., McKenna, W., Papadakis, M., Priori, S. G., Scanavacca, M., Thompson, P., Sticherling, C., Viskin, S., Wilson, M., ... Piepoli, M. (2017). Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24(1), 41–69.
56. Ionescu, A. M., Pitsiladis, Y. P., Rozenstoka, S., Bigard, X., Löllgen, H., Bachl, N., Debruyne, A., Pigozzi, F., Casasco, M., Jegier, A., Smaranda, A. M., Caramoci, A., & Papadopoulou, T. (2021). Preparticipation medical evaluation for elite athletes: EFSMA recommendations on standardised preparticipation evaluation form in European countries. *BMJ Open Sport — Exercise Medicine*, 7(4), 1178.

57. EFSMA Pre-Participation Evaluation (PPE) forms.  
<https://www.efhma.org/newsevents/news-events/251-efhma-pre-participation-evaluations-ppe-forms.html>
58. Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(11), 1265.
59. Phelan, D., Kim, J. H., & Chung, E. H. (2020). A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Cardiology*, 5(10), 1085–1086.
60. Moulson, N., Petek, B. J., Drezner, J. A., Harmon, K. G., Kliethermes, S. A., Patel, M. R., Baggish, A. L., Asif, I. M., Borchers, J., Edenfield, K. M., Emery, M. S., Goerl, K., Hainline, B., Kim, J. H., Kraus, W. E., Lampert, R., Leiszler, M., Levine, B. D., Martinez, M. W., ... Zorn, S. T. (2021). SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*, 144(4), 256–266.
61. Baggish, A., Drezner, J. A., Kim, J., Martinez, M., & Prutkin, J. M. (2020). Resurgence of sport in the wake of COVID-19: cardiac considerations in competitive athletes. *British Journal of Sports Medicine*, 54(19), 1130
62. Kim, J. H., Levine, B. D., Phelan, D., Emery, M. S., Martinez, M. W., Chung, E. H., Thompson, P. D., & Baggish, A. L. (2021). Coronavirus Disease 2019 and the Athletic Heart: Emerging Perspectives on Pathology, Risks, and Return to Play. *JAMA Cardiology*, 6(2), 219–227.

63. Starekova, J., Bluemke, D. A., Bradham, W. S., Eckhardt, L. L., Grist, T. M., Kusmirek, J. E., Purtell, C. S., Schiebler, M. L., & Reeder, S. B. (2021). Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering from Coronavirus Disease 2019 with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiology*, 6(8), 945–950.
64. Brito, D., Meester, S., Yanamala, N., Patel, H. B., Balcik, B. J., Casaclang-Verzosa, G., Seetharam, K., Riveros, D., Beto, R. J., Balla, S., Monseau, A. J., & Sengupta, P. P. (2021). High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 14(3), 541–555.
65. Clark, D. E., Parikh, A., Dendy, J. M., Diamond, A. B., George-Durrett, K., Fish, F. A., Slaughter, J. C., Fitch, W., Hughes, S. G., & Soslow, J. H. (2021). COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation*, 143(6), 609.
66. Martinez, M. W., Tucker, A. M., Bloom, O. J., Green, G., Difiori, J. P., Solomon, G., Phelan, D., Kim, J. H., Meeuwisse, W., Sills, A. K., Rowe, D., Bogoch, I. I., Smith, P. T., Baggish, A. L., Putukian, M., & Engel, D. J. (2021). Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. *JAMA Cardiology*, 6(7), 1.
67. Daniels, C. J., Rajpal, S., Greenshields, J. T., Rosenthal, G. L., Chung, E. H., Terrin, M., Jeudy, J., Mattson, S. E., Law, I. H., Borchers, J., Kovacs, R., Kovan, J., Rifat, S. F., Albrecht, J., Bento, A. I., Albers, L., Bernhardt, D., Day, C., Hecht, S., ... Rink, L. D. (2021). Prevalence of Clinical and Subclinical

Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiology*, 6(9), 1078.

68. Gluckman, T. J., Bhave, N. M., Allen, L. A., Chung, E. H., Spatz, E. S., Ammirati, E., Baggish, A. L., Bozkurt, B., Cornwell, W. K., Harmon, K. G., Kim, J. H., Lala, A., Levine, B. D., Martinez, M. W., Onuma, O., Phelan, D., Puntmann, V. O., Rajpal, S., Taub, P. R., & Verma, A. K. (2022). 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), 1717.
69. Sandoval, Y., Januzzi, J. L., & Jaffe, A. S. (2020). Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(10), 1244.
70. Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., Fu, M., Heliö, T., Heymans, S., Jahns, R., Klingel, K., Linhart, A., Maisch, B., McKenna, W., Mogensen, J., Pinto, Y. M., Ristic, A., Schultheiss, H. P., Seggewiss, H., ... Elliott, P. M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 34(33), 2636–2648.

71. Kelle, S., Bucciarelli-Ducci, C., Judd, R. M., Kwong, R. Y., Simonetti, O., Plein, S., Raimondi, F., Weinsaft, J. W., Wong, T. C., & Carr, J. (2020). Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance : Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 22(1).
72. Petersen, S. E., Friedrich, M. G., Leiner, T., Elias, M. D., Ferreira, V. M., Fenski, M., Flamm, S. D., Fogel, M., Garg, R., Halushka, M. K., Hays, A. G., Kawel-Boehm, N., Kramer, C. M., Nagel, E., Ntusi, N. A. B., Ostendorf, E., Pennell, D. J., Raisi-Estabragh, Z., Reeder, S. B., ... Bluemke, D. A. (2022). Cardiovascular Magnetic Resonance for Patients With COVID-19. *Cardiovascular Imaging*, 15(4), 685–699.
73. Maron, B. J., Udelson, J. E., Bonow, R. O., Nishimura, R. A., Ackerman, M. J., Estes, N. A. M., Cooper, L. T., Link, M. S., & Maron, M. S. (2015). Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 132(22), e273–e280.
74. Bozkurt, B., Kamat, I., & Hotez, P. J. (2021). Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*, 144(6), 471.
75. Adler, Y., Charron, P., Imazio, M., Badano, L., Barón-Esquivias, G., Bogaert, J., Brucato, A., Gueret, P., Klingel, K., Lionis, C., Maisch, B., Mayosi, B., Pavie,

- A., Ristić, A. D., Sabaté Tenas, M., Seferovic, P., Swedberg, K., Tomkowski, W., Group, E. S. D., ... Nesukay, E. (2015). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseasesThe Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 36(42), 2921–2964.
76. Furqan, M. M., Verma, B. R., Cremer, P. C., Imazio, M., & Klein, A. L. (2021). Pericardial Diseases in COVID19: a Contemporary Review. *Current Cardiology Reports*, 23(7).
77. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
78. Long COVID or Post-COVID Conditions | CDC from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
79. Patel, P., Decuir, J., Abrams, J., Campbell, A. P., Godfred-Cato, S., & Belay, E. D. (2021). Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Network Open*, 4(9), 2126456.
80. Becker, J. H., Lin, J. J., Doernberg, M., Stone, K., Navis, A., Festa, J. R., & Wisnivesky, J. P. (2021). Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*, 4(10).
81. Gulati, M., Levy, P. D., Mukherjee, D., Amsterdam, E., Bhatt, D. L., Birtcher, K. K., Blankstein, R., Boyd, J., Bullock-Palmer, R. P., Conejo, T., Diercks, D. B., Gentile, F., Greenwood, J. P., Hess, E. P., Hollenberg, S. M., Jaber, W. A., Jneid, H., Joglar, J. A., Morrow, D. A., ... Shaw, L. J. (2021). 2021

AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(22), e187–e285.

82. Mancini, D. M., Brunjes, D. L., Lala, A., Trivieri, M. G., Contreras, J. P., & Natelson, B. H. (2021). Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post–Coronavirus Disease. *Jacc. Heart Failure*, 9(12), 927.

83. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope | *European Heart Journal* | Oxford Academic

84. Shibata, S., Fu, Q., Bivens, T. B., Hastings, J. L., Wang, W., & Levine, B. D. (2012). Short-term exercise training improves the cardiovascular response to exercise in the postural orthostatic tachycardia syndrome. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 15), 3495.

85. Torjesen, I. (2020). NICE cautions against using graded exercise therapy for patients recovering from covid-19. *BMJ*, 370, m2912.

86. Lindsay, R. K., Wilson, J. J., Trott, M., Olanrewaju, O., Tully, M. A., López-Sánchez, G. F., Shin, J. II, Pizzol, D., Allen, P., Butler, L. T., Barnett, Y., & Smith, L. (2021). What are the recommendations for returning athletes who have experienced long term COVID-19 symptoms? *Annals of Medicine*, 53(1), 1935.

87. Fu, Q., & Levine, B. D. (2018). Exercise and Non-Pharmacological Treatment of POTS. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, 215, 20.



88. Howden, E. J., Sarma, S., Lawley, J. S., Opondo, M., Cornwell, W., Stoller, D., Urey, M. A., Adams-Huet, B., & Levine, B. D. (2018). Reversing the Cardiac Effects of Sedentary Aging in Middle Age-A Randomized Controlled Trial: Implications For Heart Failure Prevention. *Circulation*, 137(15), 1549–1560.
89. Bhella, P. S., Hastings, J. L., Fujimoto, N., Shibata, S., Carrick-Ranson, G., Palmer, M. D., Boyd, K. N., Adams-Huet, B., & Levine, B. D. (2014). Impact of Lifelong Exercise “Dose” on Left Ventricular Compliance and Distensibility. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1257.
90. Brugada, J., Katritsis, D. G., Arbelo, E., Arribas, F., Bax, J. J., Blomstrom-Lundqvist, C., Calkins, H., Corrado, D., Deftereos, S. G., Diller, G. P., Gomez-Doblas, J. J., Gorenek, B., Grace, A., Ho, S. Y., Kaski, J. C., Kuck, K. H., Lambiase, P. D., Sacher, F., Sarquella-Brugada, G., ... Gupta, D. (2020). 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*, 41(5), 655–720.
91. Taub, P. R., Zadourian, A., Lo, H. C., Ormiston, C. K., Golshan, S., & Hsu, J. C. (2021). Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(7), 861–871.