

# Miopatija i polineuropatija – kritične bolesti u bolesnika s teškim oblikom infekcije COVID-19 – prikaz slučaja

## Critical illness myopathy and polyneuropathy in a patient with severe COVID-19 infection – a case report

Adelmo Šegota, Katarina Šarić, Matea Bagatin, Dunja Mršić, Mario Stahović, Nino Zahirović\*

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Rijeka, Hrvatska

**Sažetak. Cilj:** Cilj ovoga rada je prikazati bolesnika s teškim oblikom infekcije COVID-19 koji je razvio miopatiju i polineuropatiju kritične bolesti, uz tešku funkcijsku onesposobljenost te proces rehabilitacije, uz pregled literature. **Prikaz slučaja:** Bolesnik u dobi od 58 godina razvija teški oblik infekcije COVID-19 uz razvoj akutne respiratorne insuficijencije zbog obostrane COVID pneumonije. Zbog pogoršanja kliničke slike mehanički je ventiliran, razvija septički šok te se liječi polifarmakološkom terapijom uz suportivno liječenje i doziranu rehabilitaciju. Nakon poboljšanja kliničkog statusa, bolesnik postaje vitalno i hemodinamski stabilan, na suplementaciji kisikom od 4L/min. Zbog razvoja miopatije i polineuropatije kritične bolesti (engl. *Critical-Illness Related Myopathy and Neuropathy*; CRYMNE) s posljedičnom generaliziranom teškom mišićnom slabosti uz tešku onesposobljenost, započinje post-COVID multidisciplinarnu rehabilitaciju po individualnom rehabilitacijskom programu (IRP). IRP se sastoji od respiratorne i neuromišićne rehabilitacije te rehabilitacije funkcije za osposobljavanje u aktivnostima svakodnevnog života. Nakon provedenog IRP-a bolesnik je bez zaduhe i zamora pri opterećenju. Saturacija kisikom je postojana te nema razloga za daljnjom oksigenoterapijom. Napredak u rehabilitacijskim ishodima prati se funkcijskim alatima te se registrira smanjenje bolova u zglobovima, jačanje mišićne snage velikih skupina mišića, povećanje snage stiska objiju šaka te smanjenje općeg umora. Bolesnik hoda samostalno pomoću hodalice i peronealne ortoze radi zaostale pareze obaju peroneusa, a mjere funkcijske neovisnosti također su poboljšane, što pridonosi boljoj kvaliteti života. **Zaključak:** Miopatija i polineuropatija kritične bolesti posljedice su složenih patofizioloških mehanizama uslijed dugotrajne vitalno ugrožavajuće bolesti uz razvoj teške onesposobljenosti i gubitka funkcije. Individualni rehabilitacijski program provodi se kontinuirano, prilagođen je težini kliničke slike, a provodi ga multidisciplinarni tim.

**Ključne riječi:** COVID-19; mišićne bolesti; polineuropatije; sarkopenija

**Abstract. Aim:** The aim of this paper is to present a patient with severe COVID-19 infection who has developed critical illness myopathy and polyneuropathy (CRYMNE), with severe functional disability as well as the rehabilitation process, with a review of literature. **Case report:** A 58-year-old patient develops a severe form of COVID-19 infection with the development of acute respiratory failure due to bilateral COVID-19 pneumonia. Due to the worsening of the clinical condition, he is mechanically ventilated, develops septic shock and is treated with polypharmacological therapy with supportive treatment and gradually progressive rehabilitation. Upon improvement of clinical status, the patient becomes vital and hemodynamically stable, on oxygen supplementation of 4L/min. Due to the development of critical-illness related myopathy and neuropathy (CRYMNE) and the consequent generalized severe muscle weakness with severe disability, he started post-COVID-19 multidisciplinary rehabilitation according to an individual rehabilitation program (IRP). IRP consists of respiratory and neuromuscular rehabilitation, and rehabilitation of the training function in everyday life activities. According to the performed IRP, the patient is free of shortness of breath and fatigue. Oxygen saturation is persistent and there is no

\*Dopisni autor:

Nino Zahirović, dr. med.  
Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu  
Ul. Tome Stržića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska  
E-mail: fizikalna@kbc-rijeka.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

reason for further oxygen therapy. Progress in rehabilitation outcomes is monitored by functional tools and a reduction in joint pain, strengthening of muscle strength of large muscle groups, increase in the grip strength of both hands and reduction of general fatigue are registered. The patient walks independently with a walker and peroneal orthoses due to residual paresis of both peroneal nerves. Functional independence indexes as assessment tools of function have also been improved, which is proof of a better quality of life.

**Conclusion:** CRYMNE is the consequence of complex pathophysiological mechanisms due to long-term, life-threatening disease with the development of severe disability and loss of function. The individual rehabilitation program is implemented continuously, adjusted to the severity of the clinical condition under supervision of a multidisciplinary team.

**Keywords:** COVID-19; muscular diseases; polyneuropathies; sarcopenia

## UVOD

COVID-19 je zarazna bolest uzrokovana koronavirusom nazvanim SARS-CoV2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). Virus je prvi put otkriven u prosincu 2019. godine u Kini te je u kratkome periodu uzrokovao globalnu pandemiju<sup>1</sup>. Prema suvremenoj literaturi, velik je broj zaraženih asimptomatski (30 %), imaju blage tegobe (55 %), 14 % oboljelih razvija težu bolest, a 5 % ima kritičan oblik bolesti<sup>2,3</sup>. Simptomi koji se razvijaju u oboljelih jesu povišena tjelesna temperatura, kašalj, bolovi u mišićima, otežano disanje i umor<sup>2</sup>. Mialgija, odnosno osjećaj boli i umora u mišićima treći je najčešći simptom ove bolesti (odmah nakon povišene tjelesne temperature i kašlja)<sup>4</sup>. U teškim oblicima bolesti razvija se teška obostrana upala pluća, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), sepsa i septički šok. Komplikacije bolesti COVID-19 su brojne. ARDS je jedna od najtežih komplikacija, a povezana je s dugotrajnom hospitalizacijom i povećanom smrtnosti uslijed multisistemskog organskog zatajenja. Pravovremena i adekvatna respiratorna potpora iznimno je važna u liječenju, a sastoji se od kisika visokog protoka, neinvazivne ili mehaničke ventilacije<sup>2</sup>.

U bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja moguć je razvoj miopatije (engl. *Critical illness myopathy*; CIM) i polineuropatije (engl. *Critical illness polyneuropathy*; CIP) povezanih s kritičnom bolešću<sup>4</sup>. Rizikofaktori za CIM i CIP uključuju produljenu imobilnost, sepsu, sindrom

sistemnog upalnog odgovora (SIRS) i multiorganско zateenje (MOF), koji mogu komplicirati tešku infekciju COVID-19. U ovih je bolesnika vrijednost kreatinin kinaze (CK) uredna ili blago povišena, a testovi električne provodljivosti živaca i mišića ukazuju na miopatske promjene (CIM) ili aksonalnu senzomotornu polineuropatiju (CIP)<sup>4</sup>. CIP i CIM prezentiraju se mlohavom simetričnom paralizom koja je prisutna u 25-45 % bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)<sup>5</sup>. Slabost mišića pretežno donjih ekstremiteta i res-

Rehabilitacijsko liječenje bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19 i post-COVID sindroma zahtijeva timski multidisciplinarni pristup. Individualni rehabilitacijski program prilagođen je težini kliničke slike. Miopatija i polineuropatija kritične bolesti posljedice su složenih patofizioloških mehanizama uslijed dugotrajne vitalno ugrožavajuće infekcije COVID-19 uz razvoj teške onesposobljenosti i gubitka funkcije.

piratorne muskulature dovodi do produljenog liječenja, otežanog odvajanja od respiratora i učestalije dugotrajne onesposobljenosti<sup>6</sup>. Mnogi bolesnici čak i nekoliko godina nakon oporavka imaju kondicijskih poteškoća te ugroženu kvalitetu života. CIP se javlja u više od trećine kritično oboljelih bolesnika, a postotak se povećava ukoliko je povezan s ARDS-om, SIRS-om i sepsom. CIM se javlja u gotovo 70 % bolesnika koji su liječeni u JIL-u dulje od sedam dana<sup>5</sup>. Patofiziološki mehanizam nastanka CIP-a jest aksonalna degeneracija osjetnih i motornih živaca te gubitak miozina u CIM-u<sup>5</sup>. Uzroci navedenoga nisu u potpunosti razjašnjeni no obuhvaćaju poremećaje mikrocirkulacije i metabolizma, reverzibilne kanaloopatije i bioenergetsku disfunkciju<sup>5</sup>. Bioenergetska disfunkcija nastaje uslijed manjka antioksidansa, povećanja reaktivnih radikala kisika i mitohondrijske disfunkcije. Elektrodijagnostičke studije pokazale su da natrijevi kanali i oslobađanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma imaju važnu ulogu u hipoekscitabilnosti i inekscitabilnosti stanične membrane mišića. Membrane perifernih živaca depolarizirane su uslijed endoneuralne hiperkalijemije i hipoksije. Aktivacijom imunološkog sustava uslijed otpuštanja proupalnih cito-

kina od strane leukocita koji infiltriraju skeletne mišiće, dolazi do daljnjeg razvoja CIM-a i CIP-a. Dijagnoza CIM-a i CIP-a postavlja se temeljem više čimbenika. Povišenje vrijednosti CK u CIM-u uslijed nekroze mišića nije od dijagnostičkog značaja zbog niske senzitivnosti. Elektromioneurografija (EMNG) je sigurna metoda kojom možemo potvrditi o kojoj se bolesti radi<sup>6</sup>. Zlatni je standard potvrde bolesti biopsija mišića usprkos invazivnosti metode<sup>5</sup>. Patološki se CIM može podijeliti na miopatiju debelih vlakana, akutnu miopatiju s raspršenom nekrozom, akutnu miopatiju s difuznom nekrozom, kahektičku miopatiju te rabdomiolizu. CIP se prezentira aksonalnom degeneracijom vlakana tipa I i II, što dovodi do ekstenzivne denervacijske atrofije mišića<sup>7</sup>. Pretraga EMNG je u teoriji dovoljna za postavljanje dijagnoze, no elektrofiziološke pretrage je teško provesti u JIL-u uslijed prisustva edema, neadekvatne voljne mišićne kontrakcije te električne interferencije<sup>8</sup>. Elektrofiziološka ispitivanja uvijek treba korelirati s kliničkim nalazom. Uslijed bolesti COVID-19 često dolazi do izraženog gubitka na tjelesnoj težini. Sarkopenija je sindrom karakteriziran progresivnim i generaliziranim gubitkom skeletne mišićne snage i mase s posljedičnim rizikom negativog ishoda. Do gubitka tjelesne težine dolazi zbog jakog upalnog odgovora organizma koji je najviše izražen u bolesnika s teškim i kritičnim oblikom bolesti. Do malnutricije dolazi radi smanjenoga unosa hrane, a uslijed gubitka apetita, smanjenog ili izgubljenog osjeta okusa i mirisa, te vrućice i sedacije. Ovi problemi usmjeravaju metabolizam prema katabolizmu, što potom dovodi do gubitka tjelesne težine. Imobilnost bolesnika dovodi do gubitka mišićne mase i sarkopenije<sup>7</sup>. Negativna sinergija svih ovih faktora dovodi do tjelesnog iscrpljivanja bolesnika i gubitka mišićne i tjelesne mase<sup>7</sup>. Najznačajniji gubitak tjelesne mase uočen je kod kritično oboljelih, a obično se radi o nemasnoj tjelesnoj masi. Bolesnici u JIL-u, uslijed kritičnog oblika bolesti, u viskom su riziku od razvoja disfunkcije skeletnih mišića<sup>8</sup>. U prvome tjednu liječenja u JIL-u, gubitak mišićne mase po danu liječenja iznosi 2-4 %. Gubitak skeletnih mišića ekstremiteta izraženiji je u bolesnika s višestrukim organskim zatajenjem, a ubrzan gubitak snage i

debljine mišića dijafragme povezan je sa sepsom<sup>8</sup>. Gubitak mišićne mase moguće je prevenirati pravodobnom visokoproteinskom prehranom i medicinskom rehabilitacijom.

Nadalje, vitamin D ima važnu ulogu u metabolizmu mišića, a poznata je i njegova uloga u obrani organizma od virusnih respiratornih bolesti, stoga je u slučaju hipovitaminoze D uz evidentiranu sarkopeniju potrebna njegova nadoknada u COVID bolesnika. Naime, vitamin D povećava broj i hipertrofiju mišićnih vlakana tipa II, izaziva supresiju transkripcijskih faktora povezanih s atrofijom mišića, izaziva indukciju sinteze proteina mišićnih vlakana te poboljšava funkciju mitohondrija i iskoristivost kisika<sup>9</sup>. Također, stanice respiratornog epitela, monociti/makrofazi, dendritične stanice, limfociti T i B posjeduju receptore za vitamin D, te autonomno aktiviraju njegovo autokрино i parakrino djelovanje u urođenoj i stečenoj imunom odgovoru. Navedeni imunomodulatorni učinak vitamina D može smanjiti težinu i dužinu trajanja bolesti od virusnih infekcija respiratornog trakta, pa tako i od infekcije virusom SARS-CoV-2<sup>9</sup>.

Značajnom broju bolesnika potrebno je post-COVID rehabilitacijsko liječenje, a posebice bolesnicima koji su bili liječeni u jedinici intenzivnog liječenja. Kombinacija fizičkih, kognitivnih i psiholoških tegoba poznata je kao sindrom postintenzivne skrbi (engl. *Post-Intensive Care Syndrome*; PICS), u sklopu kojeg dolazi i do poremećaja funkcije perifernog živčanog sustava opisanog kao miopatija i polineuropatija kritične bolesti (engl. *Critical-illness related myopathy and neuropathy*; CRYMNE), stoga post-COVID rehabilitacija zahtijeva holistički multidisciplinarni pristup. Individualni rehabilitacijski program planira se prema stupnju i vrsti oštećenja. Uslijed infekcije moguća su oštećenja brojnih organskih sustava, stoga je u obzir potrebno uzeti i komorbiditete koji mogu utjecati na sudjelovanje bolesnika u samom procesu rehabilitacije<sup>10</sup>. U bolesnika liječenih u JIL-u najzastupljeniji su simptomi disfunkcije periferne muskulature uslijed dekondicioniranja, gubitka mišićne mase, miopatije i neuropatije te učinka hipoksemije. Prisutna je disfunkcija respiratorne muskulature s poremećajem obrasca disanja, uz poremećaje

kardiovaskularnog sustava te psihosocijalne posljedice. Respiratorna rehabilitacija obuhvaća optimizaciju medikamentozne terapije, kineziterapiju, edukaciju bolesnika te psihosocijalnu podršku. Medicinske su vježbe temelj respiratorne rehabilitacije, a trajanje, intenzitet, učestalost i vrsta vježbi propisuju se individualno, na temelju stupnja funkcionalnog oštećenja bolesnika<sup>10</sup>. Budući da je često prisutna jaka intolerancija bolesnika na napor, vježbe treba pažljivo dozirati. Stoga je ovu skupinu bolesnika potrebno monitorirati za vrijeme i nakon vježbi kako bi se na vrijeme prepoznale i spriječile komplikacije i pogoršanje vitalnih parametara. Preporučuje se monitorirati puls, zasićenost krvi kisikom te krvni tlak. Među najtežim neurološkim komplikacijama infekcije COVID-19 jesu Guillan-Barreov sindrom, neuropatija uzrokovana kritičnom bolešću i periferna senzorna neuropatija<sup>10</sup>. Akutni cerebrovaskularni insult javlja se kod 3 % bolesnika. Bolesnici se žale na kronični umor, glavobolje, a kod manjeg broja bolesnika gubitak okusa i mirisa može perzistirati i do šest mjeseci nakon akutne bolesti<sup>11</sup>. Blaži neurološki simptomi mogu se ukloniti manjim intervencijama, dok je bolesnicima sa srednje teškim do teškim oblicima neuroloških simptoma potrebno osigurati produženo stacionarno multidisciplinarnu rehabilitacijsko liječenje<sup>11</sup>. Nadalje, bolesnici se žale na bolnost, zakočenost i ograničenje opsega pokreta zglobova po simetričnom poliartikularnom obrascu, a najčešće su zahvaćena koljena (34 %), ramena (34 %), zatim kukovi (20 %) te gležnjevi (18 %). U 5 % bolesnika s bolovima u kukovima i koljenima razvija se osteonekroza glave femura ili kondila femura ili tibije, kao posljedica prolongirane terapije glukokortikoidima u visokoj dozi<sup>11</sup>.

S obzirom na navedene dugotrajne posljedice bolesti COVID-19 koje zahtijevaju dugotrajnu post-COVID rehabilitaciju, cilj je ovoga rada prikazati bolesnika s teškim oblikom infekcije COVID-19 koji je razvio miopatiju i polineuropatiju kritične bolesti, kao i proces rehabilitacijskog liječenja, uz pregled literature.

#### PRIKAZ SLUČAJA

Muškarac u dobi od 58 godina razvija infekciju COVID-19 u travnju 2021. godine. Radi se o bole-

sniku čije su ozbiljne tegobe započele nakon 10 dana subfebriliteta i blažih respiratornih simptoma uz grlobolju. Tada je hospitaliziran u Kliničkom bolničkom centru Rijeka zbog respiracijske insuficijencije. Nije povraćao niti imao proljeva, osjeti okusa i mirisa su očuvani, a dan prije hospitalizacije u terapiju je uveden deksametazon u dozi 8 mg i azitromicin u dozi 500 mg. Bolesnik je prethodno 2019. godine imao operaciju varikoziteta nogu, a u kroničnoj terapiji ima acetilsalicilnu kiselinu u dozi 100 mg dnevno. Prilikom prijama registrirana je SARS-CoV2 obostrana upala pluća. Bolesnik je postavljen na neinvazivnu ventilaciju uz suportivnu terapiju. Četvrtog dana hospitalizacije stanje mu se pogoršava, te se postavlja na mehaničku ventilaciju, a šestog dana nastupa fibrilacija atrijska uz hemodinamsku nestabilnost. Uslijed brojnih bakterijskih infekcija dolazi do razvoja septičkog šoka, što dodatno otežava klinički tijek, a liječenje je polifarmakološko i suportivno.

Od samoga je početka započeta nutritivna suplementacija pripravkom obogaćenim eikozapentenskom kiselinom (EPA), gamalinolenskom kiselinom (GLA) te antioksidansima. Pripravak je primjeren za liječenje bolesnika s ARDS-om, a prema izračunatim dnevnim kalorijskim potrebama. Zbog razvoja multiplih zaležajnih rana uveden je enteralni pripravak s beta-hidroksi-metilbutiratom (HMB) obogaćen argininom i glutaminom. Također se od samoga početka provodi dozirana fizioterapija bazirana na vježbama disanja, tehnikama iskašljavanja bronhalnog sekreta, mobilizacije i pozicioniranja u krevetu uz okretanje u pronacijski položaj radi bolje ventilacije dorzalnog dijela plućnog parenhima.

Tijekom sljedeća dva mjeseca dolazi do postupnog poboljšanja kliničkog statusa, korigiraju se modusi ventilacije te se postupno odvoji od respiratora. Nakon 37. dana odvoji se od mehaničke ventilacije i ekstubira, nakon čega diše spontano i suficijentno uz oksigenoterapiju od 4L/min putem nosnog katetera. Bolesnik je hemodinamski stabilan bez vazoaktivne potpore, dobre diureze, utvđene su zaležajne rane obiju peta 2. stupnja te sakralne regije 4. stupnja. Kontrolni radiogram grudnih organa pokazao je djelomičnu regresiju obostrane upale pluća. Uslijed razvoja PICS-a bo-

lesnik je razvio izrazitu motoričku slabost. Zbog osjećaja slabosti i iscrpljenosti ne može žvakati krutu hranu te je hranjen kašastom hranom i enteralnim pripravkom pogodnim za plućna oboljenja. Unatoč svim poduzetim mjerama, bolesnik dalje gubi na mišićnoj masi te nepokretno leži u krevetu bez spontane motorike i aktivnih mišićnih pokreta. Učinjena je lumbalna punkcija zbog biokemijske, citokemijske i mikrobiološke analize, učinjena je kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) mozga radi dijagno-

Individualni rehabilitacijski program baziran je na procjeni težine onesposobljenosti, postavljanju kratkoročnih i dugoročnih ciljeva, provođenju respiratornog i neuromišićnog rehabilitacijskog liječenja uz psihološku podršku te evaluaciji postignutih ciljeva pomoću međunarodno validiranih evaluacijskih upitnika. Budući da je u ove skupine bolesnika često prisutna jaka intolerancija na vježbu, a nerijetko i samo disanje predstavlja napor, potrebno je pažljivo dozirati opterećenje tijekom vježbanja kako se stanje bolesnika ne bi pogoršalo.

stičke obrade generalizirane mišićne slabosti, no obradom je isključen patomorfološki supstrat te se potvrdi miopatija i polineuropatija kritične bolesti. U fizikalnom statusu utvrđeno je da iz anti-gravitacijskog položaja svi ekstremiteti mlohavo padaju na podlogu. Nema aktivnih kretnji u zglobovima gornjih ekstremiteta, a gruba je mišićna snaga obiju šaka nemjerljiva. Noge ne povlači po podlozi, ne izvodi fleksiju u kukovima i koljenima, kao niti dorzalnu i plantarnu fleksiju stopala. Odsutni su refleksi gornjih i donjih ekstremiteta, odsutan je refleksni odgovor na plantarni podražaj, no nema ispada osjeta.

Budući da bolesnik nije više bio vitalno ugrožen premješta se u Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu radi post-COVID rehabilitacijskog liječenja. Fizikalnim pregledom utvrdi se da je bolesnik visok 192 cm te da je izgubio ukupno više od 20 kg tjelesne mase. Dakle, bolesnik leži nepokretno u krevetu bez spontanih pokreta, subfebrilan, kardiorespiratorno kompenziran, uz suplementaciju kisikom 4 L/min putem nosnog katetera, visokih upalnih parametara (sedimentacija eritrocita (SE) 94, C-reaktivni protein (CRP) 61, uz prisutnu

anemiju kronične bolesti, leukocitozu s neutrofilijom, povišene vrijednosti CK, hipoalbuminemiju, hipovitaminozu D, blago povišene vrijednosti prokalcitonina). Uz oksigenoterapiju u bolesnika se registrira zadovoljavajuća saturacija kisikom, radiološki sa znakovima regresije obostrane upale pluća. Dva dana nakon prijama postaje febrilan, negativnih hemokultura uz pozitivan bris sakralnog dekubitusa, te se uključi antimikrobno liječenje uz probiotik. Zbog prolongiranog ležanja, bolesnik dobiva antikoagulantnu terapiju. Zaležajne rane previjaju se podlogama za rane sa srebrom. Također se provodi oralna nutritivna suplementacija enteralnim pripravkom zbog izražene sarkopenije, uz nadoknadu vitamina D zbog utvrđene hipovitaminoze D (36,5 nmol/L).

Bolesnik navodi bolnost velikih zglobova vizualno-analogne skale boli (VAS) 6 od maksimalno 10. Mjerenje grube motorne snage manualnim mišićnim testom (MMT) iznosilo je 0 od 5. Vidljiv je jedino minimalan aktivni pokret distalnim falangama obiju šaka. Također, bolesnik navodi jak generalizirani umor koji smo izmjerili skalom za mjerenje jačine umora (engl. *Fatigue Severity Indeks*, verzija 4; FACIT-F) i iznosio je 8 od maksimalnih 52. Hodna pruga je bila nemjerljiva, a mjera funkcijske neovisnosti (engl. *Functional Independence Measure*; FIM) iznosio je 37 od maksimalnih 126.

Bolesnik nastavlja s respiratornim i neuromišićnim rehabilitacijskim liječenjem. Zbog izrazite intolerancije na napor, koji je poznat u post-COVID bolesnika, rehabilitacija počinje dozirano uz postupno povećanje opterećenja. Program medicinskih vježbi provodio se 2-3 puta dnevno do razine tolerancije napora, uz kontinuirano praćenje frekvencije disanja i saturacije kisikom.

Respiratorna rehabilitacija sastojala se od vježbi disanja (disanje sa stisnutim usnama, dijafragmalno disanje, tehnike akceleriranog izdisaja), postavljanja bolesnika u drenažne položaje uz perkusiju i vibraciju, vježbi kašljanja i snaženja torakalnih mišića.

Neuromišićna rehabilitacija u početku se bazirala na vježbama opsega pokreta zglobova gornjih i donjih udova (pasivne i aktivno-potpomognute) uz primjenu elektrostimulacijske struje i opće mišićno snaženje s progresijom opterećenja. Zbog prolongiranog ležanja, započelo se s vertikalizaci-

jom bolesnika, dozirano izbjegavajući pojavu ortostatske hipotenzije. Za vertikalizaciju smo koristili *stepping* vertikalizaciju primjenom robotskog uređaja Erigo Power® (Hocoma, Switzerland). Postupno smo uvodili vježbe snaženja uz progresiju opterećenja, kao i funkcionalne vježbe (pokretljivost u krevetu, posjedanje, sjedenje i stajanje). Kako je bolesnik mišićno napredovao, započeto je izvođenje transfera pomoću druge osobe i samostalno te primjena „sjedni-ustani“ vježbi, vježbi ravnoteže, vježbi hoda uz povećanje izdržljivosti te vježbi po Bobath konceptu. Provodili smo također i radnu terapiju s ciljem postizanja samostalnosti u aktivnostima svakodnevnog života.

Tijekom cijelog razdoblja rehabilitacijskog liječenja, bolesnik je imao psihološku potporu jer je utvrđena visoka deprivacija osjećaja i plačljivost. Post-COVID rehabilitacijsko liječenje trajalo je ukupno 36 dana.

Kod otpusta, bolesnik je afebrilan, kardiorespiratorno kompenziran, boljeg kondicijskog statusa, bez zaduhe, a pri aktivnosti bez velikog zamora. Saturacija kisikom je postojana, te nema razloga za daljnjom oksigenoterapijom. Neuromišićno ostaje pareza obaju peronealnih živaca i hoda pomoću hodalice i dviju peronealnih ortoza. Intenzitet bolova u zglobovima je smanjen sa 6 na 3 od maksimalno 10, mjereno VAS boli. Mjerenje grube motorne snage po MMT-u po velikim skupinama mišića je 4 od maksimalno 5, a kod dolaska je bilo nemjerljivo. Gruba motorna snaga šaka mjerena dinamometrom iznosi desno 15 kg i lijevo 20 kg. Skala procjene umora (FACIT-F) je 32 od maksimalnih 52. Kod otpusta hoda pomoću hodalice, hodna pruga od 10 metara izmjerena 2 minute i 35 sekundi. Mjera funkcijske neovisnosti (FIM) iznosila je 94 od maksimalno 126.

Nakon otpusta bolesnika iz bolnice propisano je provođenje fizikalne terapije u kućnim uvjetima uz asistenciju fizioterapeuta. Bolesnik je educiran i potican na ponovnu socijalnu reintegraciju putem obiteljskih i društvenih aktivnosti. Savjetovane su aerobne vježbe u vidu hodanja barem tri puta tjedno u trajanju 20-30 minuta te vježbe snaženja muskulature s doziranim opterećenjem. Uz pomoć radnoga terapeuta educiran je za prilagodbu aktivnostima svakodnevnog života i životnih navika.

Nakon tri mjeseca u bolesnika je potpuno oporavljena plućna funkcija, aktivno izvodi kretanje u svim zglobovima, osim u gležnjevima gdje zaostaje pareza obaju peronealnih živaca. Refleksi gornjih ekstremiteta su oslabljeni, a donjih atenuirani. Bolesnik je zadovoljan napretkom i postupnim oporavkom kvalitete života.

Navedenim rehabilitacijskim programom u bolesnika je došlo do značajnog poboljšanja funkcijskog statusa, smanjenja umora, smanjenja anksioznosti te je povećana ukupna kvaliteta života.

## RASPRAVA

U ovom radu prikazan je bolesnik s teškim oblikom bolesti COVID-19 kod kojeg je ustanovljena obostrana upala pluća uz akutnu respiratornu insuficijenciju. Kliničko stanje komplicira se naglim pogoršanjem respiratornih parametara, fibrilacijom atrijske s brzim odgovorom ventrikula, što je praćeno popuštanjem srca te razvojem gram-negativne sepsa. Iako je put ulaska virusa u organizam preko respiratornih organa i prezentira se respiratornim simptomima, danas je poznato da je COVID-19 multisistemska bolest s mogućom šarolikom kliničkom slikom. Rad Changa i suradnika opisuje pojavnost kardioloških komplikacija u COVID bolesnika. Akutna ozljeda miokarda opisana je u 8-12 % bolesnika, a incidencija je viša u kritično oboljelih bolesnika<sup>12</sup>. Srčano zatajenje uočeno je u 23 % bolesnika, aritmije u 16.7 % bolesnika<sup>11</sup>. Nadalje, zbog citokinske oluje uzrokovane sepsom dolazi do prevalencije kataboličke energetske ravnoteže s posljedičnim velikim gubitkom mišićne mase. Tijekom perioda hospitalizacije bolesnik je izgubio oko 20 kg tjelesne mase. Odmah na početku hospitalizacije provedena je procjena nutritivnog rizika dijagnostičkim alatom *Nutrition Risk Screening 2002* sukladno ESPEN-ovim preporukama<sup>13</sup>. Utvrđeno je da je bolesnik u teškom nutritivnom riziku s iznosom vrijednosti 6. Zbog jake sarkopenije primjenjivani su enteralni pripravci sukladno potrebama, a jedan od izbora bio je enteralni pripravak s beta-hidroksi-metilbutiratom (HMB) obogaćen argininom i glutaminom. HMB je metabolit leucina, a leucin ima ulogu regulacije sinteze proteina u mišićima. HMB modulira degradaciju proteina inhibirajući

ubikvitin-proteaza proteolitički put, a sintezu proteina potiče putem mTOR signalnog puta<sup>13-15</sup>.

Kod COVID bolesnika također je bitna nadoknada vitamina D u slučaju evidentirane hipovitaminoze D jer aktivni oblik vitamina D utječe na mehanizam obrane od respiratornih virusa, uključujući i virus SARS-CoV-2. Mehanizmi djelovanja jesu – indukcija stvaranja katelicidina, antivirusnog proteina respiratornog epitela koji može smanjiti opterećenje virusom, poticanje urođenog imunog odgovora na virusnu infekciju, čuvanje integriteta respiratornog epitela kroz učvršćivanje uskih spojeva između stanica te kroz smanjenje prekomjernog stvaranja proupalnih citokina i pojačanje stvaranja protuupalnih citokina omogućavajući uravnoteženi imuni odgovor na infekciju<sup>9</sup>. Nadoknada vitamina D primijenjena je i u prikazanog bolesnika. Nadalje, još je jedan razlog zbog kojega je bolesnik trebao primati nadoknadu vitamina D, a to je teška sarkopenija<sup>9</sup>, jer se koristi anabolički učinak vitamina D na metabolizam mišićnih stanica.

U prikazanog bolesnika jedna od najznačajnijih komplikacija kliničkog tijeka bio je razvoj CR-MNE. Prema radu Latronico i suradnika glavni faktori rizika za razvoj CIM-a i CIP-a jesu ARDS, liječenje u JIL-u dulje od sedam dana, sindrom sistemnog upalnog odgovora te višestruko zatajenje organa<sup>6</sup>. Nezavisni faktori rizika jesu težina bolesti, trajanje vazopresorne terapije, hiperglikemija, niska razina serumskih albumina, imobilnost i dr<sup>6</sup>. U prikazanog su bolesnika navedeni rizikofaktori bili prisutni. CIM i CIP prezentiraju se vrlo sličnim karakteristikama, s mlohavom slabosti udova, mogućim oslabljenim tetivnim refleksima te održanim osjetom<sup>6</sup>. Prikazani je bolesnik razvio simetričnu mišićnu slabost, odnosno mlohavu tetraplegiju, uz potpuno očuvan osjet te uz odsutne miotatičke reflekse gornjih i donjih udova. Kod navedene kliničke slike važno je diferencijalno dijagnostički isključiti Guillain-Barreov sindrom, što je u prikazanog bolesnika i učinjeno, a radi primjene odgovarajućeg liječenja. Prema radu Zhou i suradnika liječenje CIP-a i CIM-a temelji se na simptomatskim mjerama<sup>5</sup> uz rano rehabilitacijsko liječenje, čime se poboljšava oporavak i funkcijska neovisnost, a skraćuje duljina hospitalizacije. Primjena elektrostimulacijske

struje dodatna je terapijska opcija koja ne zahtijeva sudjelovanje bolesnika pa se može primijeniti u nepokretnih bolesnika. Također, primjenom elektrostimulacijske struje povećava se mikrocirkulacija i prevenira daljnji gubitak mišićne mase, što ima povoljan učinak na smanjenje težine CIM-a i CIP-a<sup>5</sup>. Rehabilitacijsko liječenje provedeno je u Zavodu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu. Rehabilitacijsko liječenje bolesnika oboljelih od COVID-a zahtijeva timski multidisciplinarni pristup. Rehabilitacijski program mora biti procijenjen individualno za svakoga bolesnika, što pridonosi uspješnijem oporavku. Budući da je u ove skupine bolesnika često prisutna jaka intolerancija na vježbu, a nerijetko i samo disanje predstavlja napor, potrebno je pažljivo dozirati opterećenje vježbom kako ne bismo dodatno pogoršali stanje bolesnika. Potreban je stalan nadzor bolesnika za vrijeme i nakon izvođenja vježbi, a radi prevencije i pravovremenog prepoznavanja pogoršanja stanja bolesnika<sup>15, 17, 18</sup>. U slučaju razvoja intolerancije napora, pogoršanja vitalnih parametara, stenokardije, vrtoglavice, zamagljenog vida, palpitacija, obilnog znojenja i poremećaja ravnoteže, potrebno je obustaviti rehabilitacijsko liječenje i isključiti moguće uzroke pogoršanja stanja bolesnika. Potom je potrebno ponovno procijeniti status bolesnika i dodatno prilagoditi rehabilitacijski protokol<sup>11, 16, 17</sup>.

U bolesnika iz prikaza slučaja, u početku rehabilitacijskog liječenja bilo je potrebno nadomjesno liječenje kisikom, najčešće do 4 L/min, stoga je započeto liječenje prema algoritmu plućne rehabilitacije. Preporuke za rehabilitacijsko liječenje post-COVID bolesnika opisane su u radu Bobeka i suradnika<sup>11</sup>, a rehabilitacijski se protokol bolesnika vodio navedenim preporukama. Provođene su vježbe disanja te vježbe niskog intenziteta za respiratornu i tjelesnu muskulaturu uz postupno ukidanje oksigenoterapije te progresiju opterećenja. Također je provođena neuromišićna rehabilitacija s ciljem snaženja mišića, oporavka funkcije i poboljšanja kvalitete života, čiji smo napredak dokazali kroz međunarodno validirane evaluacijske upitnike, a po preporukama Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora, za bolesnike oboljele od infekcije COVID-19<sup>11</sup>.

## ZAKLJUČAK

COVID-19 je bolest koja zahvaća brojne organske sustave, a komplikacije i težina posljedica bolesti koreliraju s težinom kliničke slike. Miopatija i polineuropatija posljedica su složenih patofizioloških mehanizama uslijed kritično teške bolesti. Karakterizirane su otežanim odvajanjem od mehaničke ventilacije, mlohavom parezom ili plegijom ekstremiteta, oslabljenim tetivnim refleksima s očuvanim osjetom. Važno ih je dijagnosticirati i započeti s pravovremenim liječenjem, uz što raniju primjenu rehabilitacijskih protokola. Rana rehabilitacija ove skupine bolesnika poboljšava oporavak i funkcijsku neovisnost bolesnika. Potrebno je provoditi probir nutritivnoga rizika u hospitaliziranih bolesnika, a pravovremena i adekvatna nutritivna potpora i suplementacija vitaminom D umanjuje gubitak funkcijske sposobnosti. Suvremena literatura osigurava dovoljno dokaza koji upućuju na to da je individualni rehabilitacijski program učinkovit dio multisistemne terapije post-COVID sindroma.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Mahathi K et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm* 2021;18:754-771.
2. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:12-16.
3. Ali AM, Kunugi H. Skeletal Muscle Damage in COVID-19: A Call for Action. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:372.
4. Suh J, Amato AA. Neuromuscular complications of coronavirus disease-19. *Curr Opin Neurol* 2021;34:669-674.
5. Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res* 2014;9:101-10.
6. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931-41.
7. Anker MS, Landmesser U, von Haehling S, Butler J, Coats AJS, Anker SD. Weight loss, malnutrition, and cachexia in COVID-19: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12:9-13.
8. Gosselink R, Langer D. Recovery from ICU-acquired weakness; do not forget the respiratory muscles! *Thorax* 2016;71:779-780.
9. Laktašić Žerjavić N. COVID-19 i vitamin D – postoji li poveznica? *Medicus* 2020;29:219-224.
10. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020;54:949-959.
11. Bobek D, Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Granec D, Grubišić F, Aljinović A, Fotez I et al. Preporuke Hrvatskog društva za Fizikalnu i Rehabilitacijsku Medicinu oboljelih od COVID-19 infekcije. *Fiz Rehabil med* 2021;35:1-19.
12. Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *Am J Med Sci* 2021;361:14-22.
13. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020;39:1631-1638.
14. Bedock D, Bel Lassen P, Mathian A, Moreau P, Couffignal J, Ciangura C et al. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN* 2020;40:214-219.
15. Cruz-Jentoft AJ. Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butyrate (HMB): From Experimental Data to Clinical Evidence in Sarcopenia. *Curr Protein Pept Sci* 2018;19:668-672.
16. Curci C, Pisano F, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C, Bergnozi R et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56:633-641.
17. Siddiq MAB, Rathore FA, Clegg D, Rasker JJ. Pulmonary Rehabilitation in COVID-19 patients: A scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turk J Phys Med Rehabil* 2020;66:480-494.
18. Vitacca M, Carone M, Clini EM, Paneroni M, Lazzeri M, Lanza A et al. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration* 2020;19:1-7.