



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΚΑΘΗΓΗΤΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

**Ιστορικά δεδομένα, εργαστηριακές τεχνικές διάγνωσης, τρόποι
πρόληψης και αντιμετώπισης.
Εκλαϊκευμένα επιμορφωτικά σεμινάρια.**

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΚΡΟΚΙΔΗ

ΟΝΟΜΑ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΑ ΚΑΘΗΓΗΤΗ
ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΚΟΡΙΛΑΣ

ΠΑΤΡΑ
ΜΑΪΟΣ, 2022

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας Κροκίδη Δέσποινας που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Ιστορικά δεδομένα, εργαστηριακές τεχνικές διάγνωσης, τρόποι
πρόληψης και αντιμετώπισης.

Εκλαϊκευμένα επιμορφωτικά σεμινάρια.

Δέσποινα Κροκίδη

Επιτροπή Επίβλεψης Πτυχιακής / Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Ανδρέας Σκορίλας

Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας

Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Αυγέρης Μαργαρίτης

Αναπληρωτής Καθηγητής

Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ

ΠΑΤΡΑ

ΜΑΪΟΣ, 2022

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή, κ. Ανδρέα Σκορίλα, για την υποστήριξη και την καθοδήγηση που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγο και τα τρία μου παιδιά για τη διαρκή στήριξη της προσπάθειας μου και την υπομονή τους σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πνευμονία απασχολεί την ανθρωπότητα από την Αρχαιότητα μέχρι σήμερα όπου είναι αντιμετώπιη με τη νέα πανδημία COVID-19. Η νέα πανδημία και οι πιθανές μελλοντικές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από νέους ιούς και άλλα παθογόνα που αναπτύσσουν αντίσταση στα αντιβιοτικά, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη πλήρους κατανόησης των μηχανισμών παθογένεσης, τη διερεύνηση νέων ταχύτερων και ακριβέστερων μεθόδων προσδιορισμού του αιτιολογικού παράγοντα, την ανεύρεση της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης και αποτελεσματικότερων μέτρων πρόληψης. Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζεται μια συλλογή επιστημονικών δεδομένων από έγκυρες επιστημονικές πηγές για την πνευμονία. Περιλαμβάνονται δεδομένα σχετικά με την αιτιολογία, τη συμπτωματολογία, τη μετάδοση, τις εργαστηριακές τεχνικές διάγνωσης, τη θεραπεία και τα μέτρα πρόληψης της νόσου. Επιπλέον, περιγράφονται οι μηχανισμοί άμυνας του αναπνευστικού συστήματος έναντι των αιτιολογικών παθογόνων, οι μηχανισμοί παθογένεσης και οι λοιμογόνοι παράγοντες των κυριότερων αιτιολογικών παθογόνων.

Η πνευμονία είναι μια οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος και παραμένει κοινή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί με την εισαγωγή της χρήσης των αντιβιοτικών και των εμβολιαστικών προγραμμάτων. Προκαλείται από πληθώρα μικροοργανισμών όπως βακτήρια και ιούς, η επικράτηση των οποίων μεταβάλλεται γεωγραφικά. Ο πιο κοινός μικροοργανισμός που προκαλεί πνευμονία είναι ο πνευμονιόκοκκος. Συνήθως ο αιτιολογικός παράγοντας δεν προσδιορίζεται και η θεραπευτική αγωγή χορηγείται εμπειρικά. Συνέπειες της καθυστερημένης και ανεπαρκούς αντιμικροβιακής θεραπείας είναι πιθανές σοβαρές επιπλοκές και ο θάνατος. Η πνευμονία εκδηλώνεται συχνότερα σε ευπαθείς ομάδες ατόμων όπως μικρά παιδιά, ηλικιωμένους, ενήλικες με υποκείμενα νοσήματα και ανοσοκατεσταλμένους. Η ανάπτυξη και η εξέλιξη της νόσου εξαρτάται κυρίως από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή και τα λοιμογόνα χαρακτηριστικά του παθογόνου. Η διάγνωση της νόσου

βασίζεται στα αναπνευστικά ή/και μη αναπνευστικά συμπτώματα της νόσου και στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης. Η διάγνωση απαιτεί επιβεβαίωση με τη λήψη ακτινογραφίας θώρακος. Σε ασθενείς που απαιτείται νοσηλεία γίνονται επιπλέον εργαστηριακές δοκιμασίες για τον προσδιορισμό του αιτιολογικού παθογόνου. Η ανάπτυξη αντοχής ορισμένων παθογόνων έναντι των αντιβιοτικών δυσχεραίνουν τη διαχείριση της νόσου. Απαιτούνται βαθιά κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, νέες αντιμικροβιακές και μη θεραπείες παράλληλα με την ανάπτυξη ταχύτερων και ακριβέστερων εργαστηριακών τεχνικών διάγνωσης ώστε να βελτιωθεί η διαχείριση της πνευμονίας και να αποφεύγονται οι μακροχρόνιες επιπλοκές της.

Λέξεις κλειδιά: βακτηριακή πνευμονία, ιογενής πνευμονία, αιτιολογικά παθογόνα, παθογένεση, λοιμογόνοι παράγοντες, τεχνικές διάγνωσης, πρόληψη, θεραπεία

PNEUMONIA: HISTORICAL DATA, LABORATORY DIAGNOSTIC TECHNIQUES, WAYS OF PREVENTION AND TREATMENT.

DESPOINA KROKIDI

ABSTRACT

Pneumonia has occupied humanity from Antiquity until today where is facing the new COVID-19 pandemic. The new pandemic and all possible future lower respiratory tract infections by new viruses, as well as other pathogens that develop antibiotic resistance, make it imperative to fully understand the mechanisms of pathogenesis, to conduct a probe to investigate new faster and more accurate methods of determining the causative agent, to search for the optimal therapeutic approach and more effective prevention measures. Scientific data on pneumonia based on authoritative scientific sources are presented in this thesis. First, it encloses data on the justification, symptomatology, transmission, laboratory diagnostic techniques, treatment and prevention measures of the disease. In addition, defense mechanisms of the respiratory system against the causative pathogens, mechanisms of pathogenesis and the virulence factors of the main causative pathogens are described.

Pneumonia is an acute infection of the respiratory system and remains a common cause of morbidity and mortality, despite the progress that has been made with the introduction of antibiotic use and the vaccination programs. It is caused by a multitude of micro-organisms such as bacteria and viruses, the prevalence of which varies geographically. The most common microorganism that causes pneumonia is pneumococcus. Usually, the causative agent is not identified and the treatment is empirically administered. Delayed and inadequate antimicrobial therapy are likely to lead to serious complications and death. Pneumonia occurs more commonly in susceptible groups, such as young children, elderly, adults with underlying diseases

and immunosuppressed. The development and progression of the disease depends mainly on the immune response of the host and the infectious characteristics of the pathogen. The diagnosis is based on the respiratory combined occasionally with non-respiratory symptoms of the disease and the clinical examination findings. The diagnosis requires confirmation by chest radiograph . In case of patients who need hospitalization, additional laboratory tests to determine the causative pathogen are performed. The development of resistance of certain pathogens to antibiotics complicates the treatment of the disease. A deep understanding of the pathophysiology of the disease, new antimicrobial and non-antimicrobial therapeutic treatments are required, along with the development of faster and more accurate laboratory diagnostic techniques to improve the management of pneumonia and avoid its long-term complications.

Key words: bacterial pneumonia, viral pneumonia, causative pathogens, pathogenesis, virulence factors, diagnostic techniques, prevention, treatment

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	iv
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	v
ABSTRACT.....	vii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	xii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	xii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	xiii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	1
1.1 Ορισμός Πνευμονίας.....	1
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	1
1.3 Ανατομία αναπνευστικού συστήματος.....	8
1.3.1 Αναπνοή και ο ρόλος των κυψελίδων.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	14
2.1 Ταξινόμηση πνευμονιών.....	14
2.2 Μικροβιακή αιτιολογία της πνευμονίας.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	22
3.1 Αποικισμός αναπνευστικού συστήματος.....	22
3.2 Μηχανισμοί άμυνας αναπνευστικού συστήματος.....	24
3.2.1 Μη ειδικοί μηχανισμοί άμυνας.....	25
3.2.2 Μηχανισμοί ειδικής άμυνας.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	38
4.1 Τυπικές και άτυπες πνευμονίες.....	38
4.1.1 Παθοφυσιολογία.....	39
4.1.2 Ιστοπαθολογία.....	41
4.1.3 Κλινική εικόνα.....	42
4.2 Χαρακτηριστικές τυπικές πνευμονίες.....	43
4.2.1 Πνευμονιοκοκκική πνευμονία.....	43
4.2.2 Πνευμονία από <i>Haemophilus influenzae</i>	53
4.2.3 Πνευμονία από <i>Staphylococcus aureus</i>	58

4.3 Χαρακτηριστικές άτυπες πνευμονίες.....	62
4.3.1 Πνευμονία από Chlamydothila pneumoniae.....	62
4.3.2 Πνευμονία από Mycoplasma pneumoniae.....	67
4.3.3 Πνευμονία από Legionella pneumophila.....	70
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	78
5.1 Ιογενής πνευμονία.....	78
5.1.1 Γενικά.....	78
5.1.2 Επιδημιολογία.....	79
5.1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	80
5.1.4 Παθοφυσιολογία.....	81
5.1.5 Συλλοίμωξη.....	83
5.2 Πνευμονία από SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2.....	85
5.2.1 Γενικά.....	85
5.2.2 Μετάδοση.....	87
5.2.3 Επιδημιολογία.....	88
5.2.4 Μορφολογία και γονιδίωμα κορονοϊών.....	89
5.2.5 Ο κύκλος ανάπτυξης και ο ρόλος της ακίδας S.....	91
5.2.6 Ανοσολογική απόκριση και παθογένεση.....	94
5.2.7 Συμπτώματα και παθογένεια της λοίμωξης από τους SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2.....	96
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	99
6.1 Διάγνωση πνευμονίας.....	99
6.1.1 Μέθοδοι απεικόνισης πνευμονίας.....	100
6.1.2 Εργαστηριακές τεχνικές διάγνωσης.....	102
6.2 Θεραπεία.....	113
6.2.1 Δείκτες βαρύτητας της πνευμονίας.....	113
6.2.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	115
6.3 Παράγοντες κινδύνου.....	118
6.4 Πρόληψη.....	119

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	123
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	127
ΜΕΡΟΣ Β.....	144
ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ.....	144
ΣΧΕΔΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ.....	158

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Ανατομία αναπνευστικού συστήματος.....	8
Εικόνα 1.2: Σχηματική αναπαράσταση του διαχωρισμού της τραχείας στους κύριους βρόγχους και των διαδοχικών διακλαδώσεων έως τα τελικά βρογχιόλια, τους κυψελιδικούς πόρους και τις κυψελίδες.....	10
Εικόνα 1.3: Ανταλλαγή αερίων στις κυψελίδες.....	12
Εικόνα 3.1: Σχηματική αναπαράσταση των κύριων φαινότυπων των κυψελιδικών μακροφάγων και των λειτουργιών τους.....	30
Εικόνα 3.2: Οι τρεις οδοί ενεργοποίησης του καταρράκτη συμπληρώματος.....	33
Εικόνα 4.1: Σχηματική αναπαράσταση του κύκλου ζωής του <i>C. pneumoniae</i>	66
Εικόνα 4.2: Σχηματισμός του LCV.....	74
Εικόνα 4.3: Σχηματική αναπαράσταση των μορφολογικών σταδίων του <i>L.pneumophila</i>	76
Εικόνα 5.1: Σχηματική αναπαράσταση μετάδοσης των SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2, από τη νυχτερίδα στον άνθρωπο μέσω ενδιάμεσων ξενιστών.....	87
Εικόνα 5.2: Σχηματική αναπαράσταση της μορφολογίας των κορωνοϊών.....	91
Εικόνα 5.3: Σχηματική αναπαράσταση για την προσκόλληση και την είσοδο SARS-CoV, SARS-CoV-2 και MERS-CoV στα κύτταρα των αεραγωγών	93
Εικόνα 5.4: Απεικόνιση του μηχανισμού παθογένεσης της λοίμωξης από SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2, που έχει σαν αποτέλεσμα σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων.....	96
Εικόνα 6.1: Ακτινογραφίες θώρακος.....	101

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1: Οι πιο κοινός παθογόνοι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με την Πνευμονία της Κοινότητας.....	20
Πίνακας 6.1: Μείζονα και ελάσσονα κριτήρια των ATS/IDSA για την ανάδειξη της σοβαρής CAP.....	114

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ATS: American Thoracic Society

IDSA: Infectious Diseases Society of America

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome - σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome - σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

ESBL: extended spectrum b-lactamase - ευρύ φάσμα β-λακταμασών

HBov: Human Bocavirus-ανθρώπινος βοκαϊός

RSV: Respiratory Syncytial Virus - αναπνευστικός συγκυτιακός ιός

hMPV: Human Metar pneumonia virus - Ανθρώπινος Μεταπνευμονοϊός

CMV: Cytomegalovirus - κυτταρομεγαλοϊός

VZV: Varicella-Zoster Virus - ιός του έρπητα ζωστήρα

HSV: Herpes Simplex Virus - ιός του απλού έρπη

HIV: Human Immunodeficiency Virus – Ιός Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου

CAP: Community-Acquired Pneumonia – Πνευμονία που αποκτάται στην κοινότητα

HAP: Hospital-Acquired Pneumonia – Νοσοκομειακή πνευμονία

VAP: Ventilator Associated Pneumonia – Πνευμονία του αναπνευστήρα

HCAP: Health Care Associated Pneumonia – Πνευμονία αποκτημένη σε χώρο φροντίδας

NK cells: Natural Killers cells - Φυσικά Κύτταρα Δολοφόνοι

GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor- παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων

PMNs: Polymorphonuclear Leukocytes White Blood Cells - Πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα κύτταρα

GRO-a: Growth Related oncogene-alpha – αυξητικός παράγοντας σχετιζόμενος με το ογκογονίδιο -α

MAC: Membrane Attack Complex - σύμπλεγμα επίθεσης στη μεμβράνη

MBL: Mannose-Binding Lectin - σύμπλεγμα πρόσδεσης λεκτίνης στη μαννόζη

- TNF- α** : Tumor Necrosis Factor- α - παράγοντας- α νέκρωσης του όγκου
- SLPI**: Secretory Leukocyte Peptidase Inhibitor - εκκριτικός αναστολέας πρωτεΐνάσης των λευκοκυττάρων
- APCs**: Antigen Presenting Cells - κύτταρα παρουσίασης αντιγόνου
- MHC**: Major Histocompatibility Complex - σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας
- TCR**: T-cell receptor - υποδοχέας T-κυττάρων
- PCR**: Polymerase Chain Reaction - αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
- IPD**: Invasive pneumococcal Disease – διεισδυτική πνευμονοκοκκική νόσος
- ChoP**: phosphorylcholine - φωσφορυλοχολίνη
- CbpA**: Choline-Binding Protein A - δεσμευτική της χολίνης πρωτεΐνη A
- CBPs**: Choline-Binding Proteins - δεσμευτικές της χολίνης πρωτεΐνες
- PspA**: Pneumococcal Surface Protein A - πνευμονοκοκκική επιφανειακή πρωτεΐνη A
- PAF**: Platelet Activating Factor - παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
- TLR-2**: Toll-like receptor-2 - υποδοχέας 2 τύπου Toll
- TLRs**: Toll-like receptors - υποδοχείς τύπου Toll
- NK- κ B**: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells - πυρηνικός παράγοντας ενίσχυσης ενεργοποιημένων B-κυττάρων
- CRP**: C-reactive protein - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- PepO**: Pneumococcal protein endopeptidase O - πνευμονική ενδοπεπτιδάση
- SP-A**: Surfactant protein A - επιφανειοδραστική πρωτεΐνη A
- SP-D**: Surfactant protein D - επιφανειοδραστική πρωτεΐνη D
- NAD**: nicotinamide adenine dinucleotide – δινουκλεοτίδιο νικοτιναμίδης αδενίνης
- MRSA**: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus – χρυσίζων σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στη μεθικιλίνη
- PRSA**: Penicillin-resistant Staphylococcus aureus – χρυσίζων σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στην πενικιλίνη
- SCAP**: Severe Community-Acquired Pneumonia – Σοβαρή πνευμονία της κοινότητας.
- MGEs**: Mobile Genetic Elements – κινητά γενετικά στοιχεία
- MSCRAMMs**: Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules - μικροβιακές επιφανειακές συνιστώσες που αναγνωρίζουν οικογένειες μορίων συγκολλητικής μήτρας

NTHi: nontypeable *Haemophilus influenzae* - μη τυποποιημένος αιμόφιλος της γρίπης

PVL: Panton-Valentine leucocidin – λευκοκτονίνη Panton-Valentine

ADAM-10: A Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10

Hla: Alpha-hemolysin – αιμολυσίνη άλφα

ClfB: Clumping factor B – παράγοντας συγκόλλησης B

LPS: Lipopolysaccharide – λιποπολυσακχαρίτης

cLPS: chlamydial Lipopolysaccharide – χλαμυδιακός λιποπολυσακχαρίτης

LOS: lipooligosaccharide, λιποολιγοσακχαρίτης

MSF: Macrophage Survival Factor, παράγοντας επιβίωσης από μακροφάγα

EBs: Elementary Bodies, στοιχειώδη σωματίδια

RBs: Reticulate bodies, δικτυωτά σωματίδια

ABs: Aberrant bodies, ανώμαλα σωματίδια

OmcB: Outer Membrane Complex Protein B – σύμπλεγμα πρωτεΐνης B εξωτερικής μεμβράνης

OmpA: Outer Membrane Protein A – πρωτεΐνη A εξωτερικής μεμβράνης

OmpB: Outer Membrane Protein B – πρωτεΐνη B εξωτερικής μεμβράνης

ADP: Adenosine Diphosphate – διφωσφορική αδενοσίνη

CARDS: Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome

MOMP: Major Outer Membrane Protein, κύρια πρωτεΐνη εξωτερικής μεμβράνης

Hsp60: Heat Shock Protein-60, πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας

cHsp60: chlamydial Heat Shock Protein-60, χλαμυδιακή πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας

Protein mip: macrophage infectivity potentiator - πρωτεΐνη ενίσχυσης της μόλυνσης μακροφάγων

LCV: Legionella Containing Vacuole - κενοτόπιο που περιέχει Λεγιονέλλα

MIF: Mature Intracellular Form - ώριμη ενδοκυττάρια μορφή

T2SS: Type II Secretion System - εκκριτικό σύστημα τύπου II

T4SS: Type IV Secretion System - εκκριτικό σύστημα τύπου IV

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφάσης

CDC: Centers for Disease Control and Prevention - Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων

EPIC: Etiology of Pneumonia in the Community

MNGCs: multinucleated giant cells, πολυπήρηνα γιγαντιαία κύτταρα

HE: Hemagglutinin esterase – εστεράση αιμοσυγκολλητίνης

RNA: Ribonucleic acid – ριβονουκλεϊκό οξύ

HCoV: Human Corona Virus – Ανθρώπινος Κορονοϊός

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus – Κορονοϊός που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome – κορονοϊός που προκαλεί το αναπνευστικό σύνδρομο Μέσης Ανατολής

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 – Κορονοϊός που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2

COVID-19: Coronavirus Disease-2019

ORF: Open Reading Frame - ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης

PLpro: Papain-like protease

Mpro: Main protease

nsps: non-structural proteins - μη δομικές πρωτεΐνες

RDB: Receptor Binding Domain - περιοχή σύνδεσης υποδοχέα

ACE2: Angiotensin Converting Enzyme 2, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2

DPP4: Dipeptidyl Peptidase-4, διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4

TMPRSS2: Transmembrane Serine Protease 2, διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης 2

RTC: Replicase-Transcriptase Complex - σύμπλεγμα ρεπλικάσης- μεταγραφάσης

PRRs: Pattern Recognition Receptors - υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων

NLRs: NOD Like Receptors - υποδοχείς που μοιάζουν με τις περιοχές ολιγομερισμού που συνδέουν νουκλεοτίδια

RIG-I: Retinoic acid-Inducible Gene I - επαγώγιμο με ρετινοϊκό οξύ γονίδιο I

IFRs: Interferon Regulate Factor - ρυθμιστικοί παράγοντες ιντερφερόνης

IFN: Interferon - ιντερφερόνη

ISGs: IFN-Stimulated Genes - γονίδια διεγερμένα με ιντερφερόνη

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome - σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

ALI: Acute Lung Injury - οξεία πνευμονική βλάβη

DAD: Diffuse Alveolar Damage - διάχυτη κυψελιδική βλάβη

CXR: ChestX-Ray - ακτινογραφία θώρακος

CT: Computed Tomography - αξονική τομογραφία

BAL: Broncho-Alveolar Lavage - βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

PSB: Protected Specimen Brush – προστατευμένη ψύκτρα

DFA: Direct Fluorescent Antibody - άμεσος ανοσοφθορισμός αντισωμάτων

FDA: Food and Drug Administration – Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ

RIDTs: Rapid Influenza Diagnostic Tests - γρήγορα διαγνωστικά τεστ γρίπης

PCT: Procalcitonin - προκαλσιτονίνη

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay – ενζυμική ανοσοδοκιμασία

PSI: Pneumonia Severity Index - δείκτης σοβαρότητας της πνευμονίας

MDR: Multiple Drug Resistance - πολλαπλή φαρμακευτική αντίσταση

PCV13: 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine - 13-δύναμο πνευμονοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο

PPV23: 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine - 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Ορισμός πνευμονίας

Η πνευμονία ορίζεται ως η οξεία λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος, δηλαδή του τμήματος του πνεύμονα που αναλαμβάνει την ανταλλαγή αερίων, και μπορεί να προκληθεί από πληθώρα λοιμωδών μικροοργανισμών όπως βακτήρια, ιούς και μύκητες [1,2]. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες που δόθηκαν το 2005, η πνευμονία ορίστηκε η εμφάνιση νέου διηθήματος των πνευμόνων μολυσματικής προέλευσης που συνοδεύεται από κλινικές ενδείξεις όπως πυρετός, πυώδη πτύελα, μείωση οξυγόνωσης και λευκοκυττάρωση [3].

Ενίοτε, με τον ίδιο όρο αναφερόμαστε σε φλεγμονές του πνευμονικού παρεγχύματος των οποίων τα αίτια μπορεί να είναι φυσικά, χημικά ή αλλεργικά. Ωστόσο, τέτοιου είδους φλεγμονές, οι οποίες δεν προκαλούνται από λοιμώδεις παράγοντες, θα ήταν ακριβέστερο να χαρακτηρίζονται ως πνευμονίτιδες [1,2]. Παγκοσμίως, συγκαταλέγεται ανάμεσα στις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας. Το 2019, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η πνευμονία μαζί με άλλες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ως ένα σύνολο θανατηφόρων μεταδοτικών ασθενειών, κατείχαν την τέταρτη θέση στις κυριότερες αιτίες θανάτου [1,4].

1.2 Ιστορική αναδρομή

Η πνευμονία φαίνεται πως απασχόλησε την ανθρωπότητα από την Αρχαιότητα καθώς διασώζονται αρχαία ελληνικά, ρωμαϊκά και αραβικά ιατρικά κείμενα, στα οποία αναφέρονται στην πνευμονία με τον όρο «περιπνευμονία» [5,6,7]. Οι πρώτες περιπτώσεις πνευμονίας αναγνωρίστηκαν σε αιγυπτιακές μούμιες που χρονολογούνται πάνω από 3000 έτη [7,8].

Η πρώτη περιγραφή της πνευμονίας έγινε στην Αρχαία Ελλάδα από τον Ιπποκράτη (460-370 π.Χ.), ο οποίος μαζί με τους οπαδούς του προσπάθησαν με συστηματική παρατήρηση να αναλύσουν τη λοίμωξη της κατώτερης αναπνευστικής οδού και με βάση τις διάφορες εκδηλώσεις την κατηγοριοποίησαν σε βρογχολίτιδα,

πλευρίτιδα, περιπνευμονία και πνευμονία. Ακόμη περιέγραψε ως διαφορετική πνευμονική νόσο, τη φυματίωση, την οποία ονόμαζε πνευμονική «φθίση». Στα έργα του περιέγραψε πολύ αναλυτικά τη συμπτωματολογία και τις θεραπευτικές προσπάθειες. Πρώτος εντόπισε τα χαρακτηριστικά ακούσματα των πνευμόνων στις πνευμονικές παθήσεις και χρησιμοποίησε τη συγκριτική ακρόαση των δύο πνευμόνων [9,10].

Ο Κλαύδιος Γαληνός (130 μ.Χ. Πέργαμος-199 μ.Χ. Ρώμη) ενώ δεν είχε την ακρίβεια και την αντικειμενικότητα που χαρακτήριζαν τον Ιπποκράτη κατά την περιγραφή ιατρικών φαινομένων, αναγνωρίστηκε για το έργο του στην ανατομία και φυσιολογία των πνευμόνων [10]. Σύγχρονος του ήταν ο ιατρός Αρεταίος ο Καππαδόκης, ο οποίος παρουσίασε αναλυτικά στα ιατρικά γραπτά του (στα ελληνικά) τα χαρακτηριστικά της πνευμονίας και πολλών άλλων ασθενειών. Παρατήρησε πως αν στη μόλυνση εμπλέκεται ο υπεζωκότας τότε εμφανίζεται πόνος που σχετίζεται με τη λειτουργία της αναπνοής. Η παρατήρηση του ήταν πρωτοποριακή στην προσπάθεια κατανόησης της διαφορετικής κινητικής νεύρωσης του υπεζωκότα και των πνευμόνων [10].

Μετά τον Γαληνό και τον Αρεταίο ακολούθησε ένα διάλλειμα στην πρόοδο της ιατρικής στον ελληνορωμαϊκό κόσμο το οποίο καλύφθηκε από αραβόφωνες ιατρούς. Από τους ιατρούς αυτούς πιο διάσημος ήταν ο Πέρσης φιλόσοφος και ιατρός Rhaze (860-932 μ.Χ.). Ήταν πολύ μπροστά από την εποχή του συστήνοντας τραχειοτομή σε περιπτώσεις σοβαρής δύσπνοιας και περιέγραψε τεχνικά τη χειρουργική προσέγγισή της [10].

Μετά την περίοδο της αραβικής κυριαρχίας στην ιατρική γνώση ακολούθησε η Μεσαιωνική περίοδος όπου δεν σημειώθηκε πρόοδος στον τομέα της ιατρικής μέχρι την Αναγέννηση όπου δόθηκε έμφαση στην ανατομία. Μια ομάδα καλλιτεχνών μέσα από τα αριστουργηματικά τους έργα έδωσαν λεπτομέρειες για τη δομή και τη λειτουργία των οργάνων τοποθετώντας έτσι τα θεμέλια για την εύρεση αποτελεσματικής διαχείρισης των ασθενειών αυτών των οργάνων. Ίσως ο πιο αξιόλογος της ομάδας αυτής ήταν ο Leonardo da Vinci (1452-1519), ο οποίος έδωσε

ακριβείς αναπαραστάσεις της ανατομίας των πνευμόνων αλλά και ολόκληρου του ανθρώπινου σώματος [10]. Ο Marcello Malpighi (1628-1694), Ιταλός ανατόμος, περιέγραψε την πνευμονική κυκλοφορία και την τριχοειδή αναστόμωση μεταξύ πνευμονικών αρτηριών και φλεβών [10].

Στη συνέχεια διάφοροι κλινικοί ιατροί, χρησιμοποιώντας τα στοιχεία ανατομίας των πνευμόνων, επικεντρώθηκαν στη συλλογή δεδομένων για την κλινική εικόνα και τη διάδοση της πνευμονίας. Ο πρώτος ήταν ο Αυστριακός ιατρός Leopold Auenbrugger (1722-1809). Ανακάλυψε την τεχνική της επικρουστικής διάγνωσης για την εκτίμηση της πύκνωσης των πνευμόνων, εμπνευσμένος από τους διαφορετικούς ήχους που παράγονται κατά το χτύπημα των βαρελιών ανάλογα με τον περιεχόμενο αέρα [10]. Το 1761 περιέγραψε τους ήχους που παράγονται με απαλό χτύπημα των δακτύλων στο στήθος υγιών και ασθενών ατόμων σε διαφορετικές στάσεις του σώματος όταν κρατούσαν την αναπνοή τους. Επιβεβαίωσε τις παρατηρήσεις του και τις συνέκρινε με παρατηρήσεις σε πτώματα, στα οποία κατά την έρευνά του έκανε και θωρακοκέντηση. Επικρίθηκε και δεν αναγνωρίστηκε από τους σύγχρονούς του μέχρι λίγο πριν το θάνατό του, όταν ο Corvisant (το 1808) ασχολήθηκε με τις παρατηρήσεις του πιστεύοντας στην ακρίβειά τους και ακολούθησε τις μεθόδους του [10, 11].

Ο Γάλλος ιατρός Rene Laennec (1781-1826) επηρεάστηκε από τη διδασκαλία του Corvisant και ακολούθησε τις ιδέες του Auenbrugger. Το πιο σημαντικό από όσα προσέφερε στην επιστήμη της ιατρικής ήταν η εφεύρεση του στηθοσκοπίου το 1816. Ερεύνησε με αυτό τους ήχους που παράγονται από την καρδιά και τους πνεύμονες και θεωρείται πατέρας της κλινικής ακρόασης [10,12]. Έδωσε πρώτος, το 1830, ακριβείς και τεκμηριωμένες περιγραφές των ακουστικών και επικρουστικών ευρημάτων στα στάδια εξέλιξης της πνευμονίας, δηλαδή στη φάση της συμφόρησης, στις φάσεις ηπάτωσης και στη φάση της λύσης [7,10,12]. Επιπλέον, πρώτος έκανε τον διαχωρισμό μεταξύ πλευρίτιδας και πνευμονίας [13] και γενικά ταξινόμησε και άλλες πνευμονικές παθήσεις (βρογχεκτασίες, εμφύσημα, φυματίωση κ.ά.) με βάση τους

ήχους που διέκρινε. Τελειοποίησε την τεχνική της ακρόασης και μεγάλο μέρος της ορολογίας του χρησιμοποιείται και σήμερα [10,12].

Ο Joset Skoda (1805-1881) από τη Βοημία, σεβαστό μέλος της ιατρικής σχολής της Βιέννης, γνωρίζοντας το έργο των Auenbrugger και Laennec επικεντρώθηκε στις παθήσεις του θώρακα και κατέγραψε αναλυτικά τα φυσικά ευρήματα της πνευμονίας και άλλων πνευμονικών παθήσεων. Πρώτος ανακαλύπτει ότι τμήματα του πνεύμονα που είχαν μειωθεί σε όγκο είτε λόγω ατελεκτασίας είτε λόγω συλλογής υγρού στον υπεζωκότα, εμφάνιζαν υπερσυντονισμό κατά την επίκρουση ή αυξημένο τυμπανικό ήχο [10]. Οι κλινικές έρευνες του Skoda συμπληρώνονταν από τις ανατομικές μελέτες του συνεργάτη του, του παθολόγου Karl von Rokitansky (1804-1878) [14]. Ο Rokitansky ήταν ο πρώτος που περιέγραψε ως διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις, τη λοβώδη πνευμονία και τη βρογχοπνευμονία [13].

Παράλληλα με τους Skoda και Rokitansky, εμφανίστηκε μια ομάδα πρωτοπόρων επιστημόνων που μελέτησαν τους αιτιολογικούς παράγοντες της πνευμονίας. Ιδρυτές αυτής της περιόδου έρευνας και αναγνώρισης των αιτιολογικών παθογόνων ήταν ο Γάλλος χημικός Louis Pasteur (1822-1895) και ο Γερμανός ιατρός-βακτηριολόγος Robert Koch (1843-1910) [10]. Το 1875, ο Γερμανός βακτηριολόγος Edwin Klebs (1834-1913) απομόνωσε βακτηριακά παθογόνα από τους βρόγχους ασθενών οι οποίοι πέθαιναν από πνευμονία, όμως δεν αναγνώρισε τη σημασία τους [7,15].

Κατά το 1881, πρώτος ο Pasteur στη Γαλλία και 3 μήνες αργότερα ο στρατιωτικός ιατρός George Sternberg στη Νέα Ορλεάνη ανακάλυψαν και περιέγραψαν ένα διπλόκοκκο βακτήριο στο ανθρώπινο σάλιο, σήμερα γνωστό ως πνευμονιόκοκκο. Ο πνευμονιόκοκκος εντοπίστηκε στο αίμα κουνελιών στα οποία προηγουμένως είχε γίνει ένεση με ανθρώπινο σάλιο. Ο Pasteur χρησιμοποίησε το σάλιο ενός παιδιού που πέθανε από λύσσα και ο Sternberg το δικό του [7,10,16]. Ο Robert Koch ανέπτυξε την τεχνική της αμιγούς καλλιέργειας του βάκιλλου του άνθρακα και απέδειξε πως ο μικροοργανισμός αυτός είναι υπεύθυνος για την ασθένεια πολλών ζώων, αποδεικνύοντας έτσι την αιτιακή σχέση μεταξύ ενός

παθογόνου και μιας ασθένειας. Οι σύγχρονοι του δεν αναγνώρισαν τα ευρήματά του αλλά τα επιβεβαίωσε ο Pasteur. Τελικά το έργο του για την καθιέρωση ενός τρόπου μελέτης των βακτηρίων ήταν αρχικό ορόσημο στην κατανόηση των μολυσματικών ασθενειών. Επιπλέον το 1882 ανακάλυψε τον βάκιλλο της φυματίωσης [10,17].

Στο τέλος του 19^{ου} αιώνα ήταν έντονη η συζήτηση για τα αίτια της πνευμονίας και επικρατούσαν δύο θεωρίες. Η πρώτη υποστήριζε πως η νόσος οφείλεται σε έκθεση σε μολυσμένο ατμοσφαιρικό αέρα και η δεύτερη ότι οφείλεται σε μεταδοτικό παράγοντα. Έτσι το 1882 η Βρετανική Ιατρική Ένωση δημιούργησε μία επιτροπή για να ερευνήσει τα αίτια και τον επιπολασμό επιδημικού χαρακτήρα της πνευμονίας [6]. Την ίδια χρονιά ο Γερμανός Carl Friedlunder (παθολόγος-μικροβιολόγος) απομόνωσε από τους πνεύμονες ασθενών που πέθαναν από πνευμονία βάκιλλους που διέθεταν κάψα (σήμερα γνωστοί ως *Klebsiella pneumoniae*) και ένα χρόνο μετά έκανε την τολμηρή πρόταση αιτιολογικής σχέσης μεταξύ των βάκιλλων αυτών και της πνευμονίας [7,18]. Το 1886, η έρευνα της Βρετανικής Ιατρικής Ένωσης ξεπεράστηκε από την πρώτη ολοκληρωμένη και λεπτομερή μικροβιολογική μελέτη που έγινε στη Γερμανία από τον Αυστριακό παθολόγο-βακτηριολόγο Anton Weichselbaum (1845-1920). Στη μελέτη αυτή απέδειξε οριστικά πως ο πιο κοινός αιτιολογικός παράγοντας της πνευμονίας είναι ο πνευμονιόκοκκος. Από τις συνολικά 129 περιπτώσεις της μελέτης του, στις 94 απομονώθηκε ο πνευμονιόκοκκος, στις 9 ο βάκιλλος *Klebsiella pneumoniae* και στις 5 απομονώθηκε ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος [6,7].

Έκτοτε, η μόλυνση από παθογόνο μικροοργανισμό ως αίτιο της πνευμονίας έγινε γρήγορα αποδεκτή και εκτός Ευρώπης, με αποτέλεσμα την έναρξη μιας σειράς προσπαθειών για την εύρεση θεραπείας [6]. Με αυτόν τον σκοπό, το 1912, μια ομάδα του ινστιτούτου Rockefeller ξεκίνησε την έρευνα για την τυποποίηση των στελεχών του πνευμονιόκοκκου [6,10]. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας δόθηκαν στον Άγγλο μικροβιολόγο Frederick Griffith (1877-1941), ο οποίος προχώρησε σε ακριβέστερη τυποποίηση και ταξινόμηση περισσότερων στελεχών του πνευμονιόκοκκου που απομόνωσε από δείγματα πτυέλων στα έτη 1920 έως 1928 [10]. Η ανάπτυξη αντιορών για θεραπευτική χρήση με βάση τα αποτελέσματα της

τυποποίησης καθυστέρησε ως το 1944, μέχρι τότε όμως είχαν ήδη ανακαλυφθεί ουσίες με αντιβακτηριακή δράση [6,10].

Το 1908, ο Βιεννέζος φοιτητής Paul Gelmo ανακάλυψε τις σουλφαναμίδες, αλλά η αντιβακτηριακή τους δράση αποδείχτηκε σε εργαστηριακά ποντίκια το 1935 και από το 1938 χρησιμοποιήθηκαν κλινικά σε μεγάλη κλίμακα [6,10]. Το 1929, ο Σκωτσέζος βακτηριολόγος Alexander Fleming ανακάλυψε τυχαία τη δράση της πενικιλίνης λόγω της μούχλας που σχηματίστηκε σε τρυβλίο petri με καλλιέργεια σταφυλόκοκκων. Η πενικιλίνη ήταν αρχικά δύσκολο να παραχθεί, να απομονωθεί και να σταθεροποιηθεί και αυτός ήταν ο λόγος που δεν είχε χρησιμοποιηθεί σε άνθρωπο μέχρι το 1941 [10]. Από το 1944 και μετά χρησιμοποιούταν και η πενικιλίνη ευρέως μαζί με τις σουλφαναμίδες, τα θεραπευτικά αποτελέσματα των οποίων οδήγησαν εσφαλμένα, όπως αποδείχθηκε εκ των υστέρων, στο συμπέρασμα των ιατρών πως το πρόβλημα της πνευμονίας είχε λυθεί [6].

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1920 υπήρξαν πολλές αναφορές στην Ευρώπη για ένα ασυνήθιστο σύνδρομο οξείας πνευμονίας και παρόμοια σύνδρομα περιεγράφηκαν στο διάστημα 1931-1936 σε στρατεύματα και κολλέγια των Ηνωμένων Πολιτειών. Το 1938, ο ιατρός της Φιλαδέλφειας Hobart A. Reimann σε ένα άρθρο του που έγινε ευρέως γνωστό, χρησιμοποίησε για τα σύνδρομα αυτά τον όρο «άτυπη» πνευμονία. Περιέγραψε διαφορετικά ευρήματα από εκείνα της κλασικής λοβώδους πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας και τόνισε την πιθανή συσχέτιση με ιϊκό παθογόνο. Τα συμπτώματα που ανέφερε διέφεραν από ήπια έως πολύ σοβαρά, συμπτώματα όπως πονοκέφαλοι, απύρετη νόσο της ανώτερης αναπνευστικής οδού, τραχειοβρογχίτιδα και παρατεταμένη πνευμονία που σχετιζόταν με εγκεφαλοπάθεια [7,13,19]. Ως αίτιο αναγνωρίστηκε, το 1944, ο παράγοντας Eaton που μετονομάστηκε σε *Mycoplasma Pneumoniae* [7,20].

Τα τέλη του 19^{ου} αιώνα μαζί με τον 20^ο αιώνα χαρακτηρίζονται από ανακαλύψεις διαφόρων μικροβιακών παθογόνων ως αίτια πνευμονίας, που έγιναν εντός και εκτός Ευρώπης [7,21]. Το 1880, στην Ελβετία περιεγράφηκε πρώτη φορά η ψιττάκωση και αναφέρθηκαν πολλά κρούσματα σε Ευρώπη και Αμερική στο

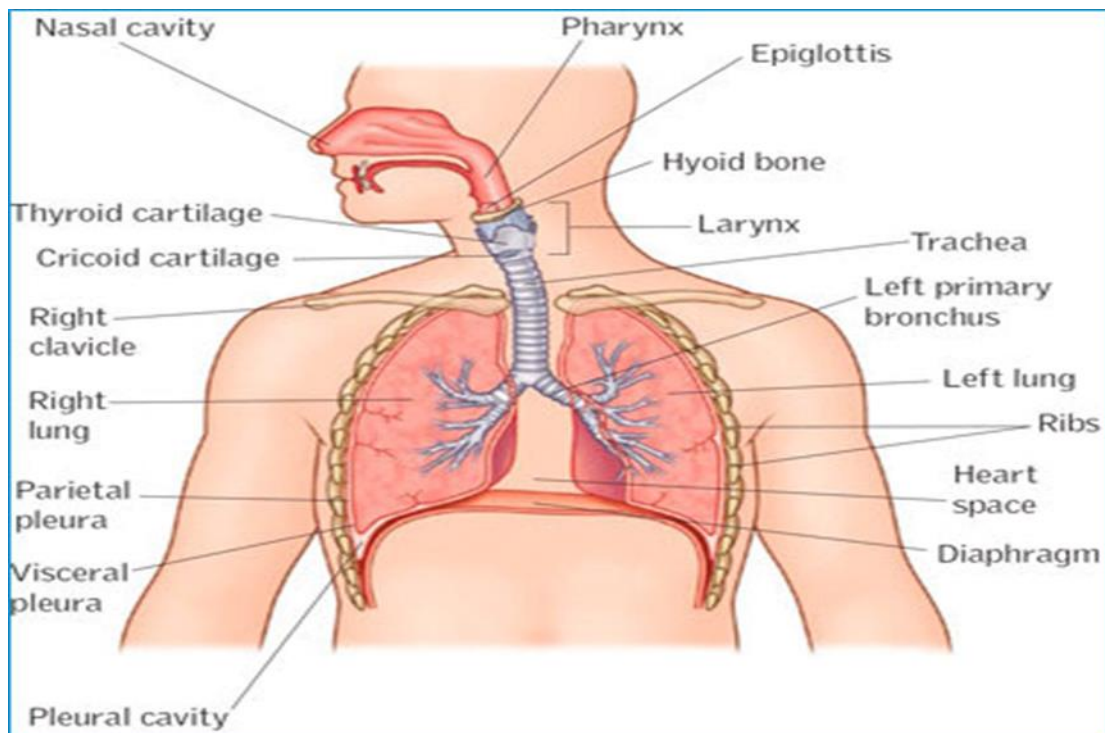
διάστημα 1890-1930. Το αιτιολογικό παθογόνο, *Chlamydia psittaci*, περιεγράφηκε πρώτη φορά το 1930 [7,22,23]. Το 1933 ανακαλύφθηκε ο ιός της γρίπης στην Αγγλία και το 1937 ανακαλύφθηκε το *Coxiella burnetii* στην Αυστραλία. Αργότερα το 1977 και το 1986 ανακαλύφθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες το *Legionella* και το *Chlamydia pneumoniae* αντίστοιχα [7]. Στον 20^ο αιώνα διαπιστώθηκε η ύπαρξη στελεχών του πνευμονιόκοκκου ανθεκτικών στη σουλφαναμίδη (1943), ανθεκτικών στην τετρακυλίνη (1962) και στην ερυθρομυκίνη (1967). Όμως αυτό που προκάλεσε ιδιαίτερη ανησυχία στην ιατρική κοινότητα ήταν όταν το 1967 στη Νέα Γουινέα και στη Νότια Αφρική, απομονώθηκαν στελέχη του πνευμονιόκοκκου ανθεκτικά στην πενικιλίνη [7]. Επιπλέον, το 1973 σε μία μελέτη των Ηνωμένων Πολιτειών, ίσως για πρώτη φορά, φαίνεται κάποιος συσχετισμός της πνευμονίας με μόλυνση από Gram-αρνητικά βακτήρια και με τους χώρους φροντίδας ηλικιωμένων [13]. Οι διαφορετικοί χώροι προέλευσης της πνευμονίας που συνδέεται με διαφορετικό φάσμα αιτιολογικών μικροβιακών παραγόντων, οδήγησε στην ταξινόμηση και στη μελέτη των παθογόνων σε αυτούς που αποκτώνται στην κοινότητα, στο θάλαμο του νοσοκομείου ή στη ΜΕΘ [7,13].

Κατά τη δεκαετία του 1980, καλλιέργειες ιών από αναπνευστικές εκκρίσεις, τεκμηρίωσαν την αιτιολογική σχέση των αναπνευστικών ιών με την πνευμονία. Αναγνωρίστηκε ο ρόλος της παραγρίπης και του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV) σε ενήλικες. Τις επόμενες δεκαετίες αναγνωρίστηκε ο ρόλος των ανθρώπινων ρινοϊών, κορωνοϊών και του ανθρώπινου μεταπνευμονοϊού (HMPV) [24]. Πιο πρόσφατοι μικροοργανισμοί με ενδημικό ή πανδημικό επιπολασμό ήταν οι ιοί της γρίπης H5N1 το 1997, H1N1 το 2009 και H7N9 το 2013 και οι κορωνοϊοί SARS-CoV το 2002-2003, MERS-CoV το 2012 [25,26,27].

Ο πιο πρόσφατος αναπνευστικός κορωνοϊός που προκαλεί οξύ αναπνευστικό σύνδρομο και αναγνωρίστηκε στην Κίνα το 2019 είναι ο SARS-CoV-2. Παρά τις μεγάλες προσπάθειες περιορισμού του εξαπλώθηκε παγκοσμίως και οδήγησε στην κήρυξη της πανδημίας COVID-19 από τον ΠΟΥ τον Μάρτιο του 2020 [26].

1.3 Ανατομία αναπνευστικού συστήματος

Το αναπνευστικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο σύστημα οργάνων με βασική λειτουργία την παροχή οξυγόνου το οποίο είναι απαραίτητο για την απελευθέρωση ενέργειας στον οργανισμό και την απομάκρυνση από το αίμα του διοξειδίου του άνθρακα που παράγεται από τον μεταβολισμό [28]. Ανατομικά χωρίζεται σε άνω και κάτω αναπνευστικό σύστημα. Το άνω αναπνευστικό περιλαμβάνει τη μύτη, το φάρυγγα και το λάρυγγα (βρίσκονται εκτός θώρακος). Το κάτω αναπνευστικό περιλαμβάνει την τραχεία, τους βρόγχους, τα βρογχιόλια και τους πνεύμονες (βρίσκονται εντός θώρακος) [29,30]. Το άνω και κάτω αναπνευστικό σύστημα χωρίζονται φυσικά μεταξύ τους από τη γλωττίδα [31]. Λειτουργικά μπορεί να χωριστεί σε δύο ζώνες, στη ζώνη σύνδεσης (ή σύστημα αγωγής) και στην αναπνευστική ζώνη [29,32].

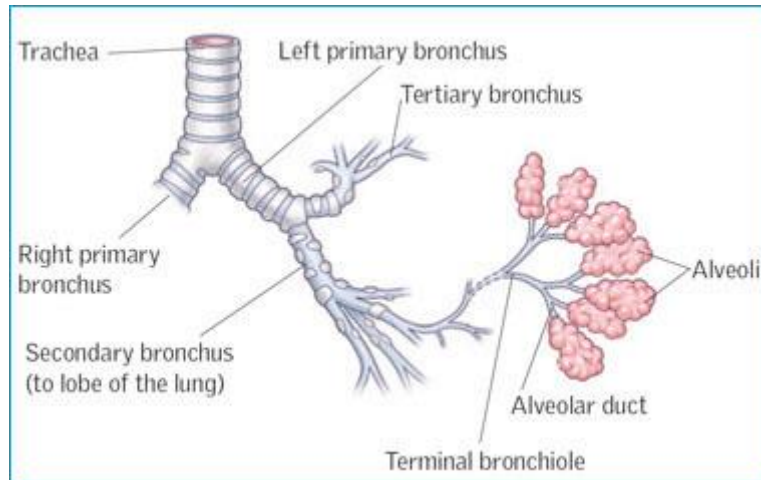


Εικόνα 1.1: Ανατομία του αναπνευστικού συστήματος [30].

Η ζώνη σύνδεσης αποτελείται από τις δομές που σχηματίζουν μια συνεχόμενη οδό για την κίνηση του αέρα προς και από τους πνεύμονες [29,32]. Οι αγωγοί της

ζώνης σύνδεσης αρχίζουν από τα σημεία εισόδου του αέρα, δηλαδή τη ρινική και στοματική κοιλότητα, και είναι ο φάρυγγας, ο λάρυγγας, η τραχεία, οι βρόγχοι και τα βρογχιόλια [28,32].

Η τραχεία χωρίζεται σε δύο κύριους βρόγχους, τον δεξιό και τον αριστερό, που κάθε ένας οδηγεί στον αντίστοιχο πνεύμονα. Ο δεξιός κύριος βρόγχος διαιρείται σε δευτερογενείς βρόγχους, έναν που οδηγεί στον άνω λοβό του δεξιού πνεύμονα και έναν ενδιάμεσο βρόγχο που διαιρείται περαιτέρω σε δύο βρόγχους, ένας οδηγεί στον μέσο λοβό και ένας στον κάτω λοβό του δεξιού πνεύμονα. Ο αριστερός κύριος βρόγχος διαιρείται σε δύο δευτερογενείς βρόγχους, ένας οδηγεί στον άνω λοβό και ένας στον κάτω λοβό του αριστερού πνεύμονα [28,29]. Μέσα στον πνεύμονα οι δευτερογενείς βρόγχοι υποδιαιρούνται διαδοχικά [32], και μετά την 11^η υποδιαίρεση ονομάζονται βρογχιόλια [28]. Τα βρογχιόλια συνεχίζουν να υποδιαιρούνται έως τον σχηματισμό των τελικών βρογχιολίων. Οι τελικές διακλαδώσεις των βρογχιολίων είναι τα αναπνευστικά βρογχιόλια που με τη σειρά τους σχηματίζουν τους κυψελιδικούς πόρους. Από τους κυψελιδικούς πόρους προέρχονται οι κυψελιδικοί σάκοι οι οποίοι αποτελούνται από τις κυψελίδες. Στους κυψελιδικούς σάκους και στις κυψελίδες, που αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος των πνευμόνων, γίνεται η ανταλλαγή των αερίων [28,30,32]. Κάθε κυψελίδα επενδύεται από πλακώδες επιθήλιο [30,32]. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια, οι κυψελιδικοί πόροι και οι κυψελίδες αποτελούν την αναπνευστική ζώνη στην οποία λαμβάνει χώρα η ανταλλαγή του οξυγόνου (O_2) του εισπνεόμενου αέρα με το διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) του αίματος [29,32]. Η αναπνευστική ζώνη ονομάζεται και πνευμονικό παρέγχυμα [33]. Τα τοιχώματα των κυψελίδων είναι εξαιρετικά λεπτά και περιβάλλονται από τριχοειδή αγγεία [28].



Εικόνα 1.2: Σχηματική αναπαράσταση του διαχωρισμού της τραχείας στους κύριους βρόγχους και των διαδοχικών διακλαδώσεων έως τα τελικά βρογχιόλια, τους κυψελιδικούς πόρους και τις κυψελίδες [30].

Με τη λειτουργία της μύτης θερμαίνεται ο εισπνεόμενος αέρας και φιλτράρεται ώστε να εμποδίζεται η είσοδος σωματιδίων στους πνεύμονες. Για τον σκοπό αυτό, η μύτη καθώς επίσης και οι εσωτερικές επιφάνειες της τραχείας και των βρόγχων καλύπτονται από κροσσωτό επιθήλιο [28,32]. Η τραχεία και οι βρόγχοι φέρουν, ως υποστηρικτικές δομές, ελλειπείς χονδρικούς δακτυλίους. Καθώς οι βρόγχοι διακλαδίζονται και γίνονται μικρότεροι φέρουν όλο και λιγότερους δακτυλίους με αποτέλεσμα να γίνονται πιο ελαστικοί έως την πλήρη εξαφάνισή τους στα βρογχιόλια [28,30]. Στα βρογχιόλια το επιθήλιο δεν είναι πλέον κροσσωτό αλλά κυβοειδές [29].

Ο φάρυγγας συνδέει τη ρινική και στοματική κοιλότητα με τον λάρυγγα και τον οισοφάγο. Χωρίζεται στον ρινοφάρυγγα, στον στοματοφάρυγγα και στον λαρυγγοφάρυγγα [29,30]. Στον λάρυγγα βρίσκονται οι φωνητικές χορδές [30,32]. Μέσω του λάρυγγα μεταφέρεται ο αέρας από τον ρινοφάρυγγα και τον στοματοφάρυγγα στην τραχεία. Επιπλέον, λειτουργεί ως σφικκτήρας και αποτρέπει το πέρασμα της τροφής στην τραχεία κατά την κατάποση [29,30].

Οι δύο πνεύμονες καταλαμβάνουν τη θωρακική κοιλότητα και χωρίζονται μεταξύ τους ανατομικά από το μεσοθωράκιο, όπου μεταξύ άλλων οργάνων εδράζεται και η καρδιά [28,30]. Το σχήμα τους είναι κωνοειδές, με την κορυφή τους

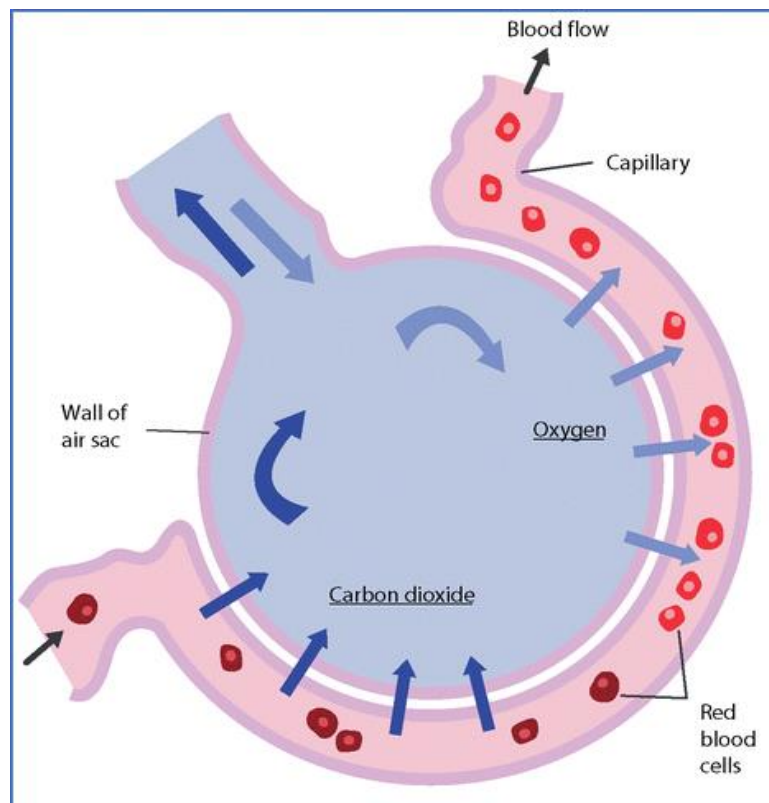
να βρίσκεται κάτω από το οστό της κλείδας και τη βάση τους να στηρίζεται στο διάφραγμα [28,30,33]. Οι δύο πνεύμονες είναι ασύμμετροι μεταξύ τους και ο αριστερός πνεύμονας είναι μικρότερος από τον δεξιό. Ο δεξιός πνεύμονας αποτελείται από τον άνω λοβό, τον μεσαίο λοβό, και τον κάτω λοβό. Ο αριστερός αποτελείται μόνο από δύο λοβούς, τον άνω και τον κάτω λοβό [30,33].

Οι πνεύμονες καλύπτονται από έναν αναδιπλωμένο ορώδη υμένα, τον υπεζωκοτικό υμένα. Ο υμένας που περιβάλλει τον πνεύμονα ονομάζεται σπλαχνικός υπεζωκότας και ο υμένας που εφάπτεται με το εσωτερικό θωρακικό τοίχωμα ονομάζεται τοιχωματικός υπεζωκότας. Ανάμεσα στον σπλαχνικό και τον τοιχωματικό υπεζωκότα βρίσκεται ένας πολύ μικρός χώρος που περιέχει το υπεζωκοτικό υγρό [28,30].

1.3.1. Αναπνοή και ο ρόλος των κυψελίδων

Η κύρια λειτουργία των πνευμόνων είναι η ανταλλαγή αερίων μεταξύ του αέρα που εισπνέεται και του κυκλοφορικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα η μεταφορά οξυγόνου στο αίμα και η απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα από το σώμα. Το οξυγόνο είναι απαραίτητο για τις διεργασίες μεταβολισμού που γίνονται στα κύτταρα και το διοξείδιο του άνθρακα που προκύπτει ,ως τελικό προϊόν των διεργασιών αυτών, διαχέεται στο αίμα [32,34,35]. Μέσω των πνευμονικών αρτηριών (δεξιά και αριστερή) μεταφέρεται στους πνεύμονες από τη δεξιά κοιλία της καρδιάς αίμα προερχόμενο από τους ιστούς (χαμηλής περιεκτικότητας σε O_2 , υψηλής περιεκτικότητας σε CO_2). Η κάθε πνευμονική αρτηρία μετά την είσοδό της στον πνεύμονα διακλαδίζεται διαδοχικά μέχρι που τελικά σχηματίζεται ένα εκτεταμένο δίκτυο τριχοειδών το οποίο περιβάλλει τις κυψελίδες. Από την ένωση των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων με τα τοιχώματα των κυψελίδων σχηματίζεται η τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη (ή αναπνευστική μεμβράνη), μέσα από την οποία γίνεται η διάχυση των αερίων. Οι κυψελίδες, οι οποίες μοιάζουν με φυσαλίδες, διαστέλλονται καθώς γεμίζουν με τον εισπνεόμενο αέρα (υψηλής περιεκτικότητας σε O_2) που μεταφέρεται σε αυτές μέσω του βρογχικού δέντρου. Κατά την εκπνοή, μειώνεται ο όγκος τους επιστρέφοντας αέρια (χαμηλής περιεκτικότητας σε O_2 ,

υψηλής περιεκτικότητας σε CO₂) στο βρογχικό δέντρο ώστε να εξέλθουν τελικά μέσω της αναπνευστικής οδού. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αερισμός. Ο εισπνεόμενος αέρας και το αίμα που βρίσκεται στα τριχοειδή αγγεία συναντιούνται στις κυψελίδες, που είναι πάνω από 300 εκατομμύρια σε κάθε πνεύμονα. Στη τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη πραγματοποιείται παθητική διάχυση των αερίων λόγω της διαφοράς των μερικών πιέσεων του O₂ και του CO₂ στο κυψελιδικό αέριο και στο πλάσμα των τριχοειδών αγγείων. Επομένως διαχέεται O₂ από τις κυψελίδες στα τριχοειδή αγγεία ενώ αντίθετα κινείται το CO₂, από πλάσμα των τριχοειδών στις κυψελίδες. Το εμπλουτισμένο σε O₂ αίμα περνάει στα φλεβίδια τα οποία ενώνονται σχηματίζοντας μικρές φλέβες οι οποίες συγχωνεύονται στις πνευμονικές φλέβες μέσω των οποίων διοχετεύεται το οξυγονωμένο αίμα στον αριστερό κόλπο της καρδιάς [2,32,35,36,37,38].



Εικόνα 1.3: Ανταλλαγή αερίων στις κυψελίδες [35].

Η τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη αποτελείται από το μονόστιβο στρώμα επιθηλιακών κυττάρων και τη βασική μεμβράνη που τα περιβάλλει μαζί με το

μονόστιβο στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών και τη βασική μεμβράνη που τα περιβάλλει [2,32]. Οι κύριοι τύποι κυττάρων του κυψελιδικού επιθηλίου είναι τα πνευμονοκύτταρα τύπου I και τα πνευμονοκύτταρα τύπου II. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου I είναι πεπλατυσμένα κύτταρα που καλύπτουν πάνω από το 90% της κυψελιδικής επιφάνειας, δεν πολλαπλασιάζονται, μπορούν να καταστραφούν αν προσβληθούν από παθογόνα αίτια και είναι ιδανικά για τη διάχυση των αερίων [2,32]. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II καλύπτουν το 7% της κυψελιδικής επιφάνειας αν και είναι περισσότερα από τα πνευμονοκύτταρα τύπου I. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II εκκρίνουν μια επιφανειοδραστική ουσία, της οποίας ο ρόλος είναι η ελάττωση της επιφανειακής τάσης στις κυψελίδες. Καλύπτει εσωτερικά τα τοιχώματα τους, ώστε να προλαμβάνεται η κατάρρευσή τους (συρρίκνωση) κατά την εκπνοή. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II αναπλάθουν το κυψελιδικό επιθήλιο αν καταστραφεί [2,32,35]. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών καταλαμβάνουν έκταση παρόμοια με εκείνη των πνευμονοκυττάρων τύπου I και συμμετέχουν στην ανταλλαγή αερίων. Μεταξύ της βασικής μεμβράνης του κυψελιδικού επιθηλίου και της βασικής μεμβράνης του ενδοθηλίου των τριχοειδών υπάρχει ένας πολύ λεπτός διάμεσος χώρος πολύ σημαντικός για την ανταλλαγή αερίων [2].

Η εισπνοή και η εκπνοή βασίζεται στη διαφορά πίεσης μεταξύ των δύο άκρων των αεραγωγών του αναπνευστικού. Κατά την εισπνοή, εξαιτίας της σύσπασης των μεσοπλεύριων μυών και της καθόδου του διαφράγματος, αυξάνεται ο όγκος της θωρακικής κοιλότητας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα οι πνεύμονες που βρίσκονται σε επαφή με τα τοιχώματα της θωρακικής κοιλότητας να εκτείνονται, οπότε να αυξάνεται ο όγκος τους και να μειώνεται η ενδοπνευμονική πίεση (μικρότερη από την ατμοσφαιρική). Λόγω της διαφοράς πίεσης εισέρχεται ο αέρας στους πνεύμονες. Η εκπνοή συμβαίνει παθητικά με τη χαλάρωση του διαφράγματος και των μεσοπλεύριων μυών που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοπνευμονικής πίεσης (μεγαλύτερη από την ατμοσφαιρική) και την κίνηση του αέρα έξω από τους πνεύμονες [2,32,34,35].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Ταξινόμηση πνευμονιών

Μεταξύ άλλων ταξινομήσεων για την πνευμονία, έχουν γίνει προσπάθειες ταξινόμησής της με βάση την αιτιολογία, την εντόπιση στους πνεύμονες και το κλινικό περιβάλλον στο οποίο μολύνθηκε ο ασθενής[39]. Με βάση την ταξινόμηση που ακολουθούν η ATS και η IDSA, οι πιο κοινές κατηγορίες πνευμονίας είναι [39,40]:

- **Πνευμονία της κοινότητας (Community acquired pneumonia-CAP):**
Πρόκειται για την πνευμονία που αναπτύσσεται στο κοινοτικό περιβάλλον, εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος [39].
- **Νοσοκομειακή πνευμονία (Hospital acquired pneumonia-HAP):**
Οποιαδήποτε πνευμονία η οποία αποκτήθηκε τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή σε νοσοκομείο και δεν επωάζεται κατά την εισαγωγή σε αυτό [3,39].
- **Πνευμονία του αναπνευστήρα (Ventilator associated pneumonia-VAP):**
Οποιαδήποτε πνευμονία η οποία αποκτήθηκε από ασθενείς που λαμβάνουν μηχανικό αερισμό, τουλάχιστον 48 ώρες μετά την διασωλήνωση της τραχείας. Η VAP θεωρείται υποκατηγορία της HAP [1,39].
- **Πνευμονία αποκτημένη σε χώρο φροντίδας (Health care associated pneumonia-HCAP):** Πρόκειται για την πνευμονία που αναπτύσσεται εκτός νοσοκομείου σε άτομα που σχετίζονται με χώρους υγειονομικής περίθαλψης. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τις οδηγίες που δόθηκαν από την ATS το 2005 αφορά ασθενείς οι οποίοι: (1) λαμβάνουν οξεία ιατρική περίθαλψη σε νοσοκομείο, για περισσότερο από 48 ώρες το τελευταίο τρίμηνο πριν την ανάπτυξη πνευμονίας, (2) παρευρέθηκαν σε κλινική αιμοκάθαρσης ή έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με αντιβιοτικά ή έλαβαν χημειοθεραπεία εντός του τελευταίου μήνα από την ανάπτυξη πνευμονίας, (3) διαμένουν σε οίκο ευγηρίας ή νοσηλεύονται σε μονάδες χρονίως πασχόντων. Οι λοιμώξεις που προκαλούν HCAP οφείλονται σε μικροοργανισμούς της κοινότητας οι οποίοι

όμως έχουν αναπτύξει αντοχή σε πολλαπλά αντιβιοτικά (Multiple drug resistance-MDR) και μεταδίδονται σε κέντρα υγειονομικής περίθαλψης [41].

Υπάρχει ακόμη ένας όρος ταξινόμησης που χρησιμοποιείται και είναι η **πνευμονία από εισρόφηση**. Ο όρος αυτός συνήθως αναφέρεται στην ανάπτυξη οξείας πνευμονικής λοίμωξης μετά από εισρόφηση περιεχομένου από τον στοματοφάρυγγα ή το στομάχι. Υπάρχει σύγχυση γύρω από τον ακριβή ορισμό της αλλά είναι καλύτερα να μη θεωρείται ως ξεχωριστή οντότητα από τις άλλες κατηγορίες αλλά ως μέρος της συνέχειας μεταξύ CAP και HAP [41,42,43].

Η πνευμονία, ανάλογα με την ανατομική της εντόπιση, έχει ιστορικά μελετηθεί και ως:

- Λοβώδης πνευμονία (προσβολή ενός μόνο λοβού του πνεύμονα)
- Βρογχοπνευμονία (πολυεστιακή πνευμονία)
- Εστιακή ή διάχυτη διάμεση πνευμονία [39]

Παραδοσιακά, οι πνευμονίες ταξινομούνταν σε Πνευμονία της Κοινότητας (CAP) και σε Νοσοκομειακή Πνευμονία (HAP). Η πνευμονία του αναπνευστήρα (VAP) θεωρείται ως υποκατηγορία της Νοσοκομειακής Πνευμονίας (HAP). Με βάση αυτή την ταξινόμηση γίνεται η διάγνωση και η επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης και αντιβιοτικών [44,45]. Στις αρχικές οδηγίες που δόθηκαν από την ATS, το 1993, δεν συμπεριλαμβανόταν η Πνευμονία αποκτημένη σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης (HCAP). Η εισαγωγή της HCAP ως νέα ξεχωριστή κατηγορία έγινε το 2005, στην ενημέρωση των οδηγιών που εκδόθηκαν από τις ATS και IDSA, εξαιτίας της ανάδειξης ενός συνόλου ασθενών, προερχόμενοι από χώρους υγειονομικής περίθαλψης. Οι ασθενείς είχαν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από παθογόνους μικροοργανισμούς οι οποίοι δεν αντιμετωπίζονταν από την εμπειρική θεραπεία που προβλεπόταν για την Πνευμονία της κοινότητας (CAP) [46].

Θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς με HCAP διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από MDR οργανισμούς εξαιτίας της επαφής τους με χώρους υγειονομικής περίθαλψης,

οπότε οι οδηγίες που δόθηκαν για την HCAP, το 2005, συμπεριλαμβάνονταν μαζί με εκείνες που δόθηκαν για HAP και VAP. Τα επόμενα χρόνια, διεξήχθησαν αρκετές μελέτες οι οποίες οδήγησαν σε αύξηση των ενδείξεων ότι πολλοί ασθενείς με Πνευμονία σχετιζόμενη με χώρους υγειονομικής περίθαλψης δε διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για MDR παθογόνους οργανισμούς, οπότε η συμπερίληψη των συστάσεων της HCAP μαζί με εκείνες των HAP και VAP τέθηκε υπό αμφισβήτηση. Αν και η αλληλεπίδραση των ασθενών με τους χώρους υγειονομικής περίθαλψης θεωρείται δυνητικά κίνδυνος για MDR παθογόνους οργανισμούς, πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και τα υποκείμενα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή τα οποία επίσης είναι ανεξάρτητοι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου για MDR παθογόνους μικροοργανισμούς. Τελικά, με βάση τα πιο πρόσφατα δεδομένα που προέκυψαν από τις μελέτες για την HCAP, η επιτροπή ειδικών που συνεργάστηκαν για την ενημέρωση των οδηγιών, το 2016, αποφάσισε ομόφωνα οι συστάσεις για την HCAP να συμπεριλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες για την CAP. Η επιτροπή συμφώνησε πως οι συστάσεις για την κάλυψη των MDR παθογόνων μικροοργανισμών μεταξύ ασθενών που προέρχονται από την κοινότητα και αναπτύσσουν πνευμονία θα πρέπει να βασίζονται σε επικυρωμένους παράγοντες κινδύνου για MDR παθογόνους μικροοργανισμούς και όχι μόνο στην ύπαρξη προηγούμενων επαφών των ασθενών με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης [3].

2.2 Μικροβιακή αιτιολογία της πνευμονίας

Σύμφωνα με τις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες η πνευμονία της κοινότητας προκαλείται συχνότερα από τα βακτήρια *Streptococcus pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος) και *Haemophilus influenzae* καθώς και τους ιούς οι οποίοι προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα [2]. Με σκοπό την απλοποίηση της μελέτης των αιτιολογικών μικροβιακών παραγόντων γίνεται ο διαχωρισμός τους σε **τυπικά βακτηριακά παθογόνα** και σε **άτυπα** (ενδοκυττάρια) **παθογόνα**. Στα τυπικά παθογόνα ανήκουν τα βακτήρια *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, Gram(-) βακτήρια (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) και αναερόβια βακτήρια [47,48]. Όπως

προκύπτει από διάφορες μελέτες ένα ποσοστό 3-10% των περιπτώσεων πνευμονίας οφείλεται σε **άτυπα παθογόνα** [2]. Τα άτυπα παθογόνα που προσδιορίζονται συχνότερα είναι : *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella brunette* και *Francisella tularensis* [49]. Σε κάποιες περιπτώσεις (30-65%) πνευμονίας της κοινότητας παρά τις επιστάμενες εξετάσεις δεν απομονώθηκε ο παθογόνος μικροοργανισμός [2].

Τις τελευταίες δεκαετίες η εμφάνιση και η εξάπλωση των νέων στελεχών των κορωνοϊών, SARS-CoV και SARS-CoV-2 το 2002 και 2019 αντίστοιχα, που οδηγούν σε σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS) καθώς και η εμφάνιση του ιού της γρίπης των πτηνών A (H5N1) το 1997 και του ιού της γρίπης A (H1N1) το 2009 έχει αναδείξει εκ νέου τη σημαντική θέση των αναπνευστικών ιών ανάμεσα στα αίτια της σοβαρής πνευμονίας [25,26,27]. Στα ιογενή αίτια της πνευμονίας περιλαμβάνονται ο ιός της Γρίπης A και B, ο ιός της Παραγρίπης (τύπου 1,2,3,4), ο Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός, ο Ανθρώπινος Ρινοϊός, ο Ανθρώπινος Μεταπνευμονοϊός, Αδενοϊοί και λιγότερο συχνά Εντεροϊοί. Επίσης, διάφορα στελέχη κορωνοϊών όπως NL63, HKU1 κ.ά. προκαλούν πνευμονία και ο κορωνοϊός του Αναπνευστικού Συνδρόμου Μέσης Ανατολής (MERS-CoV). Ακόμη, μπορεί να προκληθεί πνευμονία από τον Μεγαλοκυτταροϊό και τον Ιό του Απλού Έρπητα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή ως επιπλοκή της Ιλαράς σε παιδιά [25,50]. Μελέτες που έχουν βασιστεί στη μοριακή μέθοδο ανάλυσης PCR δείχνουν ότι σε ένα ποσοστό 20% των ασθενών με CAP ανιχνεύονται ιογενείς παθογόνοι παράγοντες. Στις μελέτες αυτές δεν είναι πάντοτε εφικτό να προσδιοριστεί αν οι ιοί είναι οι αιτιολογικοί παράγοντες ή αν είναι περίπτωση συλλοίμωσης με άλλους παθογόνους παράγοντες[47]. Συνήθως οι αναπνευστικοί ιοί ακολουθούν εποχιακό μοτίβο εμφάνισης και κατά τις περιόδους που βρίσκονται σε έξαρση είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν πνευμονία [25].

Οι μύκητες και τα πρωτόζωα σπάνια προκαλούν πνευμονία στους ξενιστές τους εκτός αν αυτοί διαθέτουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Ενδημικές μυκητιάσεις με γεωγραφική εντόπιση προκαλούνται από μύκητες όπως *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* και *Blastomyces*. Ευκαιριακές πνευμονίες

προκαλούνται από τους μύκητες *Aspergillus*, *Candida albicans* και *Cryptococcus neoformans* σε ανοσοκατασταλμένα άτομα όπως ασθενείς με AIDS και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων [42,47]. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος προκαλούνται και από πολλά παράσιτα. Τα πιο κοινά από αυτά είναι το *Toxoplasma gondii* και το *Strongyloides stercoralis*, τα οποία αν αφεθούν χωρίς θεραπεία συνδέονται με σημαντική θνητότητα [51].

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων με Πνευμονία της Κοινότητας (CAP) οφείλεται σε λίγους τύπους παθογόνων. Οι περιπτώσεις ενήλικων με CAP οφείλονται σε βακτήρια σε ποσοστό 60-80%, σε άτυπα παθογόνα σε ποσοστό 10-20% και σε ιούς σε ποσοστό 10-15%. Το πιο κοινό ανάμεσα στα παθογόνα είναι το *Streptococcus pneumoniae* (Πνευμονιόκοκκος). Σύμφωνα με στοιχεία η πλειοψηφία των περιπτώσεων στις οποίες δεν εντοπίστηκε ο παθογόνος μικροοργανισμός επίσης οφείλονται σε πνευμονιοκοκκική λοίμωξη αλλά τα αποτελέσματα της μικροβιολογικής ανάλυσης δεν ήταν επιτυχή όπως σε περιπτώσεις προγενέστερης λήψης αντιβιοτικής θεραπείας, ατελούς εξέτασης ή ελλείψεως πτυέλων προς εξέταση όταν η ασθένεια ήταν σε οξεία φάση. Το δεύτερο πιο συχνό παθογόνο είναι το *Mycoplasma pneumoniae* αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι οι μελέτες έγιναν σε περιόδους επιδημικών εξάρσεων μυκοπλάσματος. Το επόμενο σε συχνότητα παθογόνο που προκαλεί CAP είναι το *Haemophilus influenzae* και ακολουθείται από τον ιό της γρίπης (όπου συνήθως αλλά όχι πάντα μπορεί να έχει ως επιπλοκή μια δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία). Η ψιττάκωση (λοίμωξη από βακτήρια του γένους *Chlamydia psittaci*) και η λοίμωξη από *Legionella* αντιπροσωπεύουν ένα ποσοστό 2-5% (η καθεμία) των περιπτώσεων, ιδιαίτερα στις μελέτες που έχουν γίνει στα νοσοκομεία. Άλλα βακτήρια δεν είναι συχνά στην μικροβιακή αιτιολογία της CAP, αν και η πνευμονία που οφείλεται στο βακτήριο *Staphylococcus aureus* (σταφυλοκοκκική πνευμονία) εμφανίζεται κατά την περίοδο έξαρσης επιδημιών της γρίπης και εμφανίζει πολύ υψηλή θνητότητα [6].

Για τους ηλικιωμένους οι άτυπες λοιμώξεις δεν είναι συνηθισμένες. Σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι αυξημένη η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από Gram-αρνητικά βακτήρια που εν μέρει μπορεί να οφείλεται σε χρόνια νοσήματα, μεταβολές του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω γήρανσης, σε αυξημένη χρήση αντιβιοτικών, σε σιωπηλή αναρρόφηση (αναρρόφηση χωρίς εμφανή σημεία δυσκολίας κατάποσης π.χ. σε ασθενή με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο) και σε παραμονή σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης [6,52].

Στις περιπτώσεις παιδιών μικρότερα των 5 ετών με CAP η πιο κοινή αιτία είναι οι ιοί και η επίπτωση τους μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Στους ιούς οφείλονται το 50% των περιπτώσεων μικρών παιδιών με CAP. Όταν οι ιογενείς λοιμώξεις καταστρέφουν τον βλεννογόνο των αναπνευστικών οδών μπορεί να εκδηλωθούν δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις, συγκεκριμένα έχει αναφερθεί ταυτόχρονη μόλυνση με βακτήρια σε ένα ποσοστό έως 33% των περιπτώσεων. Ο πιο κοινός ιός που αναφέρεται ως αιτία της CAP ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά είναι ο Αναπνευστικός Συγκυτιακός ιός. Στους υπόλοιπους ιούς περιλαμβάνονται ο ιός της Παραγρίπης (τύπου 1,2,3), ο ιός της Γρίπης Α και Β, Αδενοϊοί, ο Ανθρώπινος ρινοϊός, ο Ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (HMPV), ο Ανθρώπινος βοκαϊός (HBoV), ο Ανθρώπινος παρεχοϊός, κορωνοϊοί και ο εντεροϊός [53].

Ενώ το *Streptococcus pneumoniae* είναι το πιο κοινό βακτήριο για όλες τις ηλικιακές ομάδες που νοσούν με CAP, αυτό μπορεί να αλλάξει λόγω του καθολικού εμβολιασμού κατά του πνευμονιόκοκκου που πλέον γίνεται κατά την παιδική ηλικία. Άλλοι σημαντικοί αιτιολογικοί βακτηριακοί παράγοντες σε παιδιά κάτω των 5 ετών είναι το *Haemophilus influenzae*, το *Staphylococcus aureus*, το *Streptococcus pyogenes*, το *Moraxella catarrhalis* και το *Mycoplasma pneumoniae*. Κατά τη βρεφική ηλικία απύρετη πνευμονία συνήθως προκαλείται από το *Chlamydia trachomatis* αλλά και το *Mycoplasma hominis* και το *Ureaplasma urealyticum*. Σε μικρά και μη ανοσοποιημένα παιδιά αν εμφανίζονται επεισόδια παροξυσμικού βήχα, υψίσυχνου εισπνευστικού συριγμού και εμετός μετά από έντονο βήχα πρέπει να ληφθεί υπόψιν

και το *Bordetella pertussis* (κοκκύτης) που μπορεί να προκαλέσει πνευμονία. Σε παιδιά 5 ετών ή μεγαλύτερα, εκτός από το *Streptococcus pneumoniae*, άλλοι σημαντικοί βακτηριακοί αιτιολογικοί παράγοντες είναι το *Mycoplasma pneumoniae* και το *Chlamydomphila pneumoniae* (παλαιότερα γνωστό ως *Chlamydia pneumoniae*). Σε περίπτωση αναρρόφησης μπορεί να προκληθεί πνευμονία από αναερόβια βακτήρια της μικροχλωρίδας της στοματικής κοιλότητας όπως αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι, είδη βακτηριοειδών, είδη φυσοβακτηρίων και το *Prevotella melaninogenica* [53]. Για παιδιά άνω των 5 ετών συχνές είναι οι λοιμώξεις από το Μυκόπλασμα ενώ από 10 ετών και άνω από *Chlamydomphila* [54].

Πίνακας 2.1: Οι πιο κοινοί παθογόνοι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με την Πνευμονία της Κοινότητας [47].

Ασθενείς που δεν χρηζουν νοσηλείας	Νοσηλευόμενοι ασθενείς - εκτός ΜΕΘ	Νοσηλευόμενοι ασθενείς σε ΜΕΘ
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>Legionella</i> spp.
<i>C. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	Gram-negative bacilli
Αναπνευστικοί ιοί*	<i>Legionella</i> spp.	<i>H. influenzae</i>
	Αναπνευστικοί ιοί*	

*Ιός της Γρίπης Α και Β, αδενοϊός, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, Ιός της Παραγρίπης.

Στους αιτιολογικούς παθογόνους οργανισμούς της Νοσοκομειακής Πνευμονίας (HAP) περιλαμβάνονται τα Gram-θετικά βακτήρια όπως το *Streptococcus pneumoniae* και το *Staphylococcus aureus* αλλά είναι πιο πιθανό να οφείλεται στα Gram-αρνητικά βακτήρια όπως *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Enterococcus coli* και *Enterobacter* spp. Σε ανοσοκατεσταλμένους και σοβαρά νοσούντες ασθενείς στους αιτιολογικούς παθογόνους μικροοργανισμούς ανήκουν κι άλλοι ιοί καθώς και μύκητες. Μικροοργανισμοί όπως αυτοί που

προαναφέρθηκαν, αναπτύσσουν ανθεκτικότητα σε πολλά φάρμακα και η παρουσία τους επηρεάζεται από παράγοντες κινδύνου όπως η πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών από τους ασθενείς, η χρονική διάρκεια της τρέχουσας νοσηλείας, η ύπαρξη δομικών ανωμαλιών στην ανατομία των πνευμόνων των ασθενών και τα μέτρα επιτήρησης των νοσοκομειακών λοιμώξεων που ακολουθούνται από κάθε νοσοκομείο. Οι MDR παθογόνοι μικροοργανισμοί που συναντώνται πιο συχνά είναι το ιδιαίτερα ανθεκτικό στη μεθικιλίνη βακτήριο *Staphylococcus aureus* (MRSA), το *Pseudomonas* και ένα ευρύ φάσμα β-λακταμασών (ESBL) που παράγονται από Gram-αρνητικά εντεροβακτηριοειδή [1,39].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Αποικισμός αναπνευστικού συστήματος

Η κύρια λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος είναι η πρόσληψη οξυγόνου από το περιβάλλον και η απόδοση διοξειδίου του άνθρακα. Εξαιτίας της ανταλλαγής αερίων η ανώτερη και η κατώτερη αναπνευστική οδός έρχονται αντιμέτωπες με πλήθος παθογόνων μικροοργανισμών. Για να αντιμετωπίσει αυτές τις μικροβιακές προκλήσεις το αναπνευστικό σύστημα διαθέτει μηχανικούς, χυμικούς και κυτταρικούς μηχανισμούς [55,56]. Για να επιτυγχάνεται η λειτουργία της αναπνοής, η επιφάνεια των αεραγωγών ενός ενήλικα είναι περίπου 70 m², που είναι 40 φορές πιο μεγάλη σε σχέση με την επιφάνεια που καλύπτει το δέρμα. Στην επιφάνεια αυτή φιλοξενούνται εξειδικευμένες βακτηριακές κοινότητες (μικροβίωμα) και στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα η βακτηριακή πυκνότητα είναι υψηλότερη. Με την πάροδο των χρόνων, συσσωρεύονται στοιχεία που αναδεικνύουν τον ρόλο του μικροβιώματος που βρίσκεται στην ανώτερη αναπνευστική οδό και προλαμβάνει την εγκατάσταση των παθογόνων μικροοργανισμών και τη μετέπειτα μόλυνση του βλεννογόνου και τη διασπορά στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Για τα περισσότερα βακτήρια που προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα ο αποικισμός του ανώτερου αναπνευστικού προηγείται απαραίτητως της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού [55]. Η είσοδος των παθογόνων μικροοργανισμών στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα μπορεί να γίνει με τους παρακάτω τρόπους:

- Εισπνοή αιωρούμενων μικροβίων [47,56,57].
- Αιματογενής διασπορά από απομακρυσμένες εστίες λοιμώξεως μέσω του αγγειακού συστήματος [47,56,57].
- Εισρόφηση στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων μετά τον αποικισμό της ανώτερης αναπνευστικής οδού από παθογόνους μικροοργανισμούς. Αυτός είναι ο πιο κοινός τρόπος εισόδου για τα περισσότερα βακτήρια [56]. Η εισρόφηση μπορεί να συμβεί σε υγιή άτομα κατά τη διάρκεια του ύπνου αλλά και σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα και μειωμένη συνείδηση [47,56,58].

- Άμεση επέκταση λοιμώξεως κατά συνέχεια ιστών από γειτονικές λοιμώξεις [56,59].
- Επανενεργοποίηση, λόγω ανοσοκαταστολής, προϋπάρχοντος ιού σε λανθάνουσα κατάσταση [2,59].
- Άμεση είσοδος μικροοργανισμών κατά τη χρήση ιατρικού εξοπλισμού (π.χ. κατά την τραχειοβρογχική αναρρόφηση και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση) ή με διεισδυτικό θωρακικό τραυματισμό [47,60,61].
- Παλινδρόμηση και αναρρόφηση γαστρικού περιεχομένου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εντερική σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα [62].

Μέσω της εισπνοής εισέρχονται συνήθως οι ιοί, οι άτυποι μικροοργανισμοί, μυκοβακτηρίδια και μύκητες. Τα περισσότερα βακτήρια με μέγεθος 0.5-2 μm , αν μεταδίδονται μέσω του αέρα, μπορεί να φτάσουν στα τελικά βρογχιόλια και στις κυψελίδες όπου είτε καθαρίζονται και απομακρύνονται είτε προκαλούν μόλυνση. Μερικά παθογόνα που εισέρχονται με την εισπνοή, κυρίως τα μυκοβακτήρια, μπορούν να μολύνουν τον ξενιστή ακόμα και με εναπόθεση μικρού αριθμού παθογόνων. Ο πιο κοινός τρόπος μόλυνσης που οδηγεί σε τυπική βακτηριακή πνευμονία είναι αρχικά ο αποικισμός του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ακολούθως η εισρόφηση στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Ο αποικισμός του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος από πιθανούς παθογόνους μικροοργανισμούς σε φυσιολογικούς ξενιστές γίνεται κυρίως σε εποχιακές εξάρσεις ή σε περιόδους επιδημίας από τυπικά βακτήρια (π.χ. *Streptococcus pneumoniae*). Επιπλέον ο επιπολασμός του αποικισμού αυξάνεται σε περιπτώσεις συνωστισμού [57].

Μετά τον αποικισμό του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με την εισρόφηση των στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων εισάγονται τα παθογόνα στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και είναι το πρώτο βήμα για την έναρξη των περισσότερων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού. Η εισρόφηση αυτών των εκκρίσεων εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 50% σε υγιή άτομα κατά τη διάρκεια του

ύπνου και πιθανώς εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα που βρίσκονται σε κατάσταση μειωμένης συνείδησης ή μετά τη λήψη ηρεμιστικών σκευασμάτων ή μετά τη χρήση αλκοόλ. Στις στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις η συγκέντρωση των βακτηρίων είναι υψηλή, 10^8 - 10^{10} οργανισμοί/mL, με αποτέλεσμα η εισρόφηση στον πνεύμονα μικρών ποσοτήτων (0,01-0,1 mL) εκκρίσεων είναι ικανή να οδηγήσει σε πνευμονία [57].

3.2 Μηχανισμοί άμυνας αναπνευστικού συστήματος

Το αναπνευστικό σύστημα με τις επιφάνειες του επενδυμένες από βλεννογόνο αποτελεί ένα μοναδικά σχεδιασμένο σύστημα οργάνων που παρέχει στο ξενιστή μηχανικούς, μη ανοσολογικούς και ανοσολογικούς αμυντικούς μηχανισμούς. Οι αμυντικοί μηχανισμοί διακρίνονται σε **ειδικούς** και **μη ειδικούς**. Στους **μη ειδικούς μηχανισμούς άμυνας** περιλαμβάνονται οι ανατομικοί και μηχανικοί φραγμοί καθώς και οι μηχανισμοί της φυσικής (έμφυτης) ανοσίας (μη ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί). Οι **ειδικοί μηχανισμοί άμυνας** είναι οι μηχανισμοί της επίκτητης ανοσίας (ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί) [57,63]. Οι μηχανισμοί της φυσικής άμυνας εμφανίζονται εγγενώς σε όλα τα άτομα χωρίς να απαιτείται προηγούμενη έκθεση του οργανισμού σε ένα παθογόνο μικροοργανισμό. Είναι λειτουργικοί μηχανισμοί ανά πάσα στιγμή και μπορούν να αποκριθούν αμέσως μετά την έκθεση. Αντίθετα με τη φυσική ανοσία, στην επίκτητη ανοσία απαιτείται στον οργανισμό του ξενιστή να έχει δημιουργηθεί μια συγκεκριμένη ανοσολογική απόκριση απέναντι σε μια εισβολή παθογόνου μικροοργανισμού. Αυτές οι αποκρίσεις απαιτούν χρόνο (συνήθως μερικές μέρες) για να αναπτυχθούν [64]. Όταν οι μηχανισμοί αυτοί λειτουργούν και ανταποκρίνονται φυσιολογικά και δεν έρχονται αντιμέτωποι με ένα τεράστιο μολυσματικό φορτίο, εμποδίζουν την ανάπτυξη μολύνσεων στο αναπνευστικό σύστημα του ξενιστή. Η δυσλειτουργία των μηχανισμών άμυνας θέτει σε κίνδυνο την υγεία του ξενιστή και αυξάνει την πιθανότητα πνευμονικής λοιμώξεως [57,63].

3.2.1 Μη ειδικοί μηχανισμοί άμυνας

α. Μηχανικοί μηχανισμοί άμυνας

Η ανατομία του αναπνευστικού συστήματος δημιουργεί ένα αρχικό φράγμα απέναντι στους μολυσματικούς και επιβλαβείς παράγοντες. Τα πρώτα όργανα του αναπνευστικού συστήματος που συναντάμε παθογόνους μικροοργανισμούς είναι ο ρινοφάρυγγας και ο στοματοφάρυγγας, όπου τα παθογόνα εισέρχονται είτε μέσω του εισπνεόμενου αέρα είτε μέσω του στόματος με άμεση επαφή με εστίες μικροβίων. Ο βλεννογόνος της μύτης και ο βλεννογόνος του στόματος αποτελούν φραγμούς, με διαφορετικούς μηχανισμούς ο καθένας, οι οποίοι εξαλείφουν τα εισερχόμενα παθογόνα [56]. Ο ρινικός βλεννογόνος αποτελείται στο μεγαλύτερο μέρος του από ψευδοπολύστιβο κροσσωτό επιθήλιο αλλά τμηματικά αποτελείται και από κυβοειδές επιθήλιο. Το κροσσωτό επιθήλιο σε συνδυασμό με τη βλέννα που παράγεται τοπικά, απομακρύνει με συντονισμένες μηχανικές κινήσεις όσα παθογόνα φτάνουν στην επιφάνεια του. Οι μικροοργανισμοί που αντιμετωπίζονται επιτυχώς με αυτόν τον τρόπο είτε εκκρίνονται με τη βλέννα από τη μύτη είτε οδηγούνται προς το στοματοφάρυγγα και από εκεί στο γαστρεντερικό σύστημα [56,65]. Επιπλέον, εκτός από τα κροσσωτά κύτταρα του επιθηλίου και τα υπόλοιπα επιθηλιακά κύτταρα έχουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα που προσφέρει ο ρινικός βλεννογόνος. Η διαπερατότητα του ρινικού επιθηλίου αυξάνεται σε περιπτώσεις φλεγμονής του ρινικού βλεννογόνου, που οφείλεται είτε σε ιογενή λοίμωξη είτε σε αλλεργία. Ακόμη, μέσω υποδοχέων που φέρουν στην κυτταρική τους μεμβράνη, τα επιθηλιακά κύτταρα είναι σε θέση να αναγνωρίζουν διάφορα μικρόβια [65]. Στο φιλτράρισμα που γίνεται στις ρινικές οδούς απομακρύνονται σωματίδια με διάμετρο 2-3 μm [63]. Ο βλεννογόνος του στόματος αποτελείται από πλακώδες επιθήλιο που συνεχώς υγραίνεται με σίελο. Η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα είναι σύνθετη, αποτελούμενη κυρίως από Gram-θετικούς κόκκους και αναερόβιους μικροοργανισμούς. Η βακτηριακή κάθαρση του στοματοφάρυγγα πραγματοποιείται με αρκετούς μηχανισμούς, όπως ο τοπικός μικροβιακός ανταγωνισμός από τη φυσιολογική χλωρίδα και η μεταβολή του pH της επιφάνειας του βλεννογόνου [56,57].

Το αντανακλαστικό του βήχα και η λειτουργία της γλωττίδας (μέσω του μηχανισμού κλεισίματος της) αποτελούν κυρίαρχους μηχανισμούς άμυνας για την αντιμετώπιση των μικροβίων που εισροφούνται στο στοματοφάρυγγα [57]. Το αντανακλαστικό του βήχα διευκολύνει τη βλεννογονική κάθαρση αλλά ο μηχανισμός αυτός είναι αναποτελεσματικός στην περίπτωση αυξημένων εκκρίσεων [66]. Σε περίπτωση μη σωστής λειτουργίας των μηχανισμών αυτών (π.χ. εξαιτίας ανατομικής ή νευρολογικής δυσλειτουργίας), το συνήθως στείρο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα κινδυνεύει λόγω επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε εκκρίσεις του φάρυγγα [57]. Όσο κατευθυνόμαστε προς το κάτω μέρος του βρογχικού δέντρου οι διακλαδώσεις συνεχώς αυξάνονται και δημιουργούνται επιφάνειες μέσα στις οποίες παγιδεύονται οι εισερχόμενοι μικροοργανισμοί και εμποδίζεται η είσοδος τους στις κυψελίδες [57,63]. Ο αντανακλαστικός βήχας και το φτέρνισμα βοηθάει στην κάθαρση του ρινοφάρυγγα και των κύριων αεραγωγών [57].

Όταν τα σωματίδια ή οι μικροοργανισμοί διεισδύσουν στους κατώτερους αεραγωγούς, η κάθαρσή τους εξαρτάται και από το σημείο εναπόθεσής τους. Η βλεννογονική κάθαρση είναι πολύ σημαντική για τη διατήρηση της στεριότητας των αεραγωγών που βρίσκονται κάτω από τη γλωττίδα. Ο βλεννογόνος αποτελείται από κροσσωτό επιθήλιο και ένα στρώμα βλέννας που καλύπτουν τις επιφάνειες των ενδοπνευμονικών αγωγίμων αεραγωγών του τραχειοβρογχικού δέντρου [56]. Το κροσσωτό επιθήλιο επενδύει την τραχεία, τους βρόγχους και τα τελικά βρογχιόλια και σταδιακά αραιώνει όσο κατευθυνόμαστε από τους κεντρικούς αγωγούς προς τους περιφερειακούς αγωγούς (όπως τα βρογχιόλια). Κάθε κροσσωτό επιθηλιακό κύτταρο διαθέτει περίπου 200 κροσσούς. Οι κροσσοί είναι ινόμορφες προεκβολές που βρίσκονται στην επιφάνεια των κροσσωτών επιθηλιακών κυττάρων. Το μήκος τους είναι περίπου 6μm και η διάμετρος τους 0,2 μm και κάθε κροσσός αποτελείται από ένα κεντρικό ζεύγος μικροσωληναρίων το οποίο περιβάλλεται από 9 διατεταγμένα ζεύγη μικροσωληναρίων. Κάθε περιφερειακό ζεύγος φέρει χαρακτηριστικούς βραχίονες (βραχίονες δυνείνης) οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη συντονισμένη κίνηση των κροσσών. Οι κροσσοί εκτελούν μια γρήγορη κίνηση προς τους πιο κεντρικούς αεραγωγούς και στη συνέχεια επιστρέφουν με πιο αργό ρυθμό

στη θέση τους [57]. Στους κατώτερους αγωγούς κάποιος ανεξήγητος μηχανισμός συντονίζει την κίνηση των κροσσών προς μία κατεύθυνση με σκοπό να προωθείται η βλέννα στους εγγύτερους αεραγωγούς [56]. Το αποτέλεσμα του μηχανισμού της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης είναι ένα στρώμα βλέννας μαζί με τα παγιδευμένα σωματίδια να μετακινείται προς την ανώτερη αναπνευστική οδό όπου αποβάλλεται από την τραχεία με το αντανακλαστικό του βήχα ή να προωθείται προς τον υποφάρυγγα και να καταπίνεται [56,57].

Δυσλειτουργία των κροσσών μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικές παθήσεις (π.χ. σύνδρομο δυσκινησίας των κροσσών) ή σε δομικές και λειτουργικές βλάβες των κροσσών εξαιτίας έκθεσης τους σε τοξικές ή μολυσματικές ουσίες. Ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. γρίπη) και η πνευμονία από μυκόπλασμα μπορεί να καταστρέψουν τη δομή των κροσσών, ακόμα και το επιθηλιακό κύτταρο ολόκληρο. Επιπλέον, σαφώς η ενδοτραχειακή διασωλήνωση και η τραγχειοβροχική αναρρόφηση προκαλούν βλάβες στη λειτουργία του βλεννογόνου και των κροσσών. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις έχουν σαν αποτέλεσμα την εξασθενημένη έκκριση και ανεπιτυχή μικροβιακή κάθαρση της κατώτερης αναπνευστικής οδού οπότε καθίσταται δυνατός ο αποικισμός της και η ανάπτυξη λοιμώξεων [56,63].

Μία από τις βασικές λειτουργίες της βλέννας είναι η προστασία του επιθηλιακού κυττάρου από βλάβες που μπορεί να του προκαλέσουν η έκθεσή του σε τοξικές ουσίες ή σε μικροοργανισμούς. Η βλέννα είναι πλούσια σε γλυκοπρωτεΐνες μεγάλης μοριακής μάζας και αποτελείται από δύο στιβάδες (στρώματα). Η επιφανειακή στιβάδα είναι παχύρρευστη (με μεγάλο ιξώδες) και κάτω από αυτή βρίσκεται μια υδαρή στιβάδα (με μικρότερο ιξώδες). Οι κροσσοί βρίσκονται μέσα στην υδαρή στιβάδα έτσι ώστε οι κορυφές τους να εφάπτονται στην πιο παχύρρευστη στιβάδα η οποία προωθείται μέσω της συντονισμένης κίνησης των κροσσών. Η βλέννα παράγεται από καλυκοειδή κύτταρα και από υποβλεννογόνιους ορογόνους και βρογχικούς αδένες. Αλλοιώσεις στη σύσταση της βλέννας μπορούν να οδηγήσουν σε μη επιτυχή βλεννοκροσσωτή κάθαρση με αποτέλεσμα ο ξενιστής να βρίσκεται σε κίνδυνο εκδήλωσης επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων [57,65].

β. Μη ειδικό ανοσολογικό μηχανισμό άμυνας

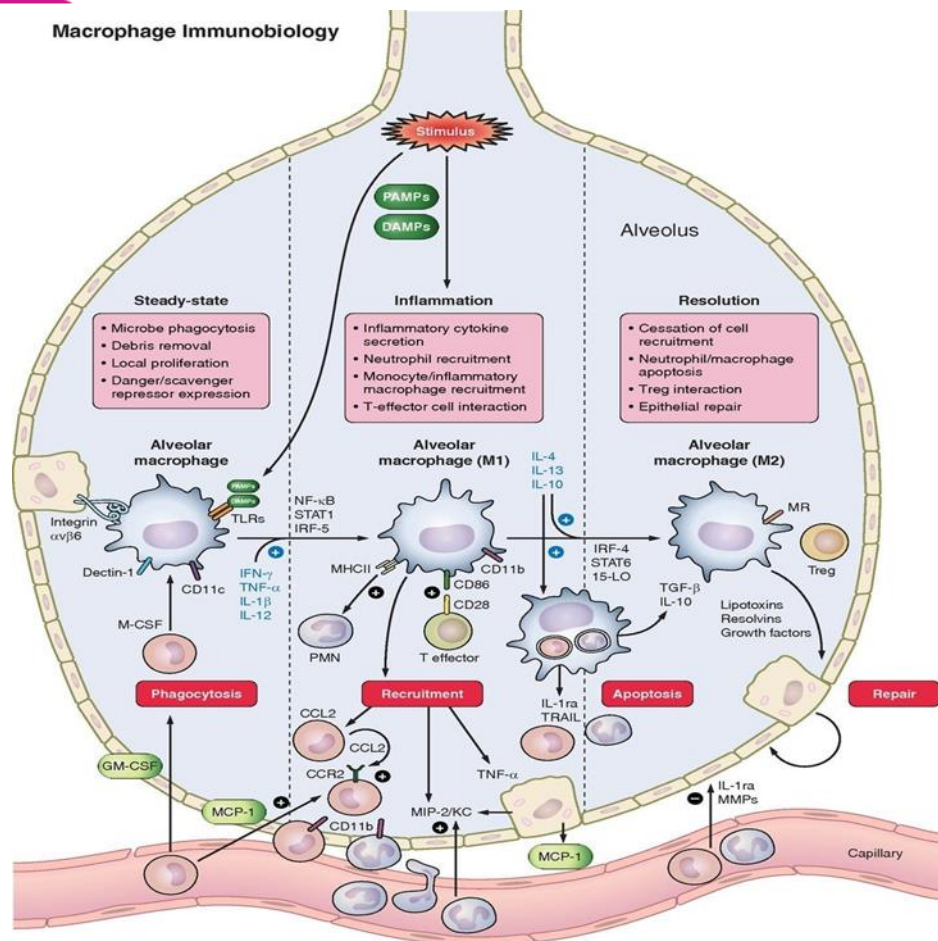
Όταν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί διαφύγουν των φυσικών μηχανικών φραγμών και διεισδύσουν στις πνευμονικές κυψελίδες, έρχονται αντιμέτωποι με κυτταρικούς παράγοντες που συμμετέχουν σε πολύ καλά οργανωμένους μηχανισμούς μη ειδικής άμυνας. Σε αυτούς τους μηχανισμούς περιλαμβάνεται κυρίως η φαγοκυττάρωση στον κυψελιδικό χώρο από πνευμονικά μακροφάγα κύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα κύτταρα, καθώς και η δράση φυσικών κυττάρων δολοφόνων (NK cells) [31,64]. Το εξέχον χαρακτηριστικό της φυσικής απόκρισης της εισόδου παθογόνων στον πνεύμονα είναι η εξαγγελία των ουδετερόφιλων, των μονοκύτταρων, των ηωσινόφιλων και των βασεόφιλων. Τα επιστρατευμένα λευκοκύτταρα συμβάλλουν στη φλεγμονώδη απόκριση και εξαλείφουν τους μικροοργανισμούς. Η έναρξη και η κινητοποίηση των λευκοκυττάρων απαιτεί την επικοινωνία μεταξύ των λευκοκυττάρων που μεταναστεύουν, του ενδοθηλίου, και των πνευμονικών και στρωματικών επιθηλιακών κυττάρων. Η παραγωγή χημειοτακτικών ουσιών μετά από τη μόλυνση είναι πολύ σημαντική στη διαδικασία κινητοποίησης και διατήρησης των φλεγμονωδών κυττάρων [67].

Τα πνευμονικά κυψελιδικά μακροφάγα είναι από τους πρώτους κυτταρικούς αμυντικούς μηχανισμούς που αντιμετωπίζουν τα μικρόβια που διεισδύουν στον κυψελιδικό χώρο και στον χώρο αυτό υπερτερούν αριθμητικά των υπολοίπων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [68]. Τα πνευμονικά μακροφάγα ανευρίσκονται στον κυψελιδικό χώρο, στον διάμεσο χώρο και στις επιφάνειες των αεροφόρων οδών και αποτελούνται από δύο διαφορετικούς πληθυσμούς [63,64]:

(1) κυψελιδικά μακροφάγα που βρίσκονται μόνιμα στους ιστούς, με διάρκεια ζωής από βδομάδες έως μήνες απουσία μικροβιακών προκλήσεων, προερχόμενα από μυελοειδή πρόγονα κύτταρα του εμβρυϊκού σάκου και ρυθμίζονται από τον παράγοντα GM-CSF (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων) [64,68,69],

(2) μονοκύτταρα του αίματος τα οποία επιστρατεύονται και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα 2-3 ημέρες από την έναρξη της πρωτογενούς φλεγμονώδους απόκρισης και εισέρχονται στις κυψελίδες [64,69].

Τα πνευμονικά μακροφάγα καταστρέφουν μέσω της φαγοκυττάρωσης (με τη συμβολή ή όχι των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων) τα παθογόνα που εισέρχονται στις κατώτερες αεροφόρες οδούς [56]. Εκτός από τη φαγοκυττάρωση συμμετέχουν και στην κυτταρική ανοσία. Για παράδειγμα, παρουσιάζουν το αντιγόνο στα λεμφοκύτταρα και έτσι ενεργοποιούνται τα Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν λεμφοκίνες όταν συνδεθούν με το αντιγόνο [63]. Έχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης των πνευμόνων όχι μόνο μέσω της φαγοκυττάρωσης αλλά και της ικανότητας τους να απομακρύνουν αποπτωτικά κύτταρα [68]. Τα επιστρατευμένα μακροφάγα προάγουν την προσέλκυση στους πνεύμονες κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και στη συνέχεια αναστέλλουν τη φλεγμονή μέσω διαφορετικών στρατηγικών όπως τη μετατροπή των μακροφάγων φλεγμονώδους φαινότυπου (M1) σε μακροφάγα αντιφλεγμονώδους φαινότυπου (M2), την επαγωγή της απόπτωσης των κυττάρων και την έκκριση χημειοτακτικών ουσιών, πρωτεασών και κυτταροκινών [63,68,69]. Οι πολλαπλές διεργασίες που εκτελούν τα πνευμονικά μακροφάγα οφείλονται στο πλήθος υποδοχέων που φέρουν στην επιφάνεια τους, στους οποίους προσδένονται συγκεκριμένες ουσίες όπως τοξίνες, κυτταρικά συστατικά των βακτηρίων, πρωτεΐνες συμπληρώματος κ.ά. [68].



Εικόνα 3.1: Σχηματική αναπαράσταση των κύριων φαινότυπων των κυψελιδικών μακροφάγων και των λειτουργιών τους, δηλαδή της φαγοκυττάρωσης, της επιστράτευσης, της απόπτωσης και της επιδιόρθωσης [70].

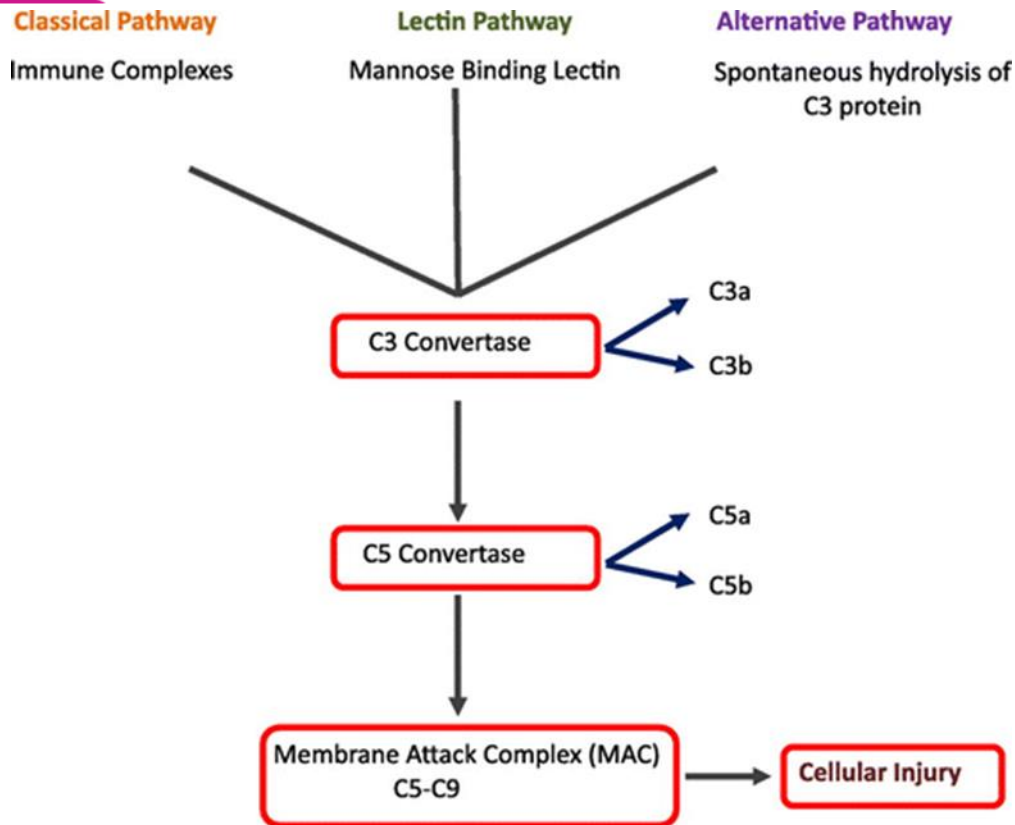
Στη φαγοκυττάρωση εκτός από τα κυψελιδικά μακροφάγα συμμετέχουν και πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα κύτταρα (PMNs), τα οποία σε αντίθεση με τα πνευμονικά κυψελιδικά μακροφάγα είναι βραχύβια [63,65]. Τα πολυμορφοπύρρηνα είναι τα κυρίαρχα λευκοκύτταρα που επιστρατεύονται για την αντιμετώπιση της οξείας φλεγμονής του πνεύμονα [71]. Όταν στις περιφερειακές αεροφόρους το εισερχόμενο μικροβιακό φορτίο είναι μικρό, όπως μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια του ύπνου με εισρόφηση μικρών ποσοτήτων στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων, τα κυψελιδικά μακροφάγα είναι αποτελεσματικά και εξαλείφουν τα μικρόβια και αποτρέπεται η πνευμονία [56,57]. Όταν όμως η βακτηριακή πρόκληση είναι μεγάλη με αποτέλεσμα οι μικροοργανισμοί να διεισδύσουν στις κυψελίδες,

πρέπει να γίνει επιστράτευση των πολυμορφοπύρηνων. Μέσω της επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων κινητοποιούνται τα PMNs που βρίσκονται στα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία και εισέρχονται στις κυψελίδες [57]. Η διέγερση της μετανάστευσης των PMNs στο σημείο της φλεγμονής γίνεται με βιολογικούς μεσολαβητές στους οποίους περιλαμβάνονται παράγοντες του συμπληρώματος πρωτεϊνών (C3a, C5a), προϊόντα έκκρισης των κυψελιδικών μακροφάγων (χημειοτακτικές ουσίες, κυτοκίνες, λευκοτριένια) και συστατικά των κυτταρικών τοιχωμάτων των βακτηρίων (φόρμυλο-μεθειόνυλο πεπτίδια, λίποπολυσακχαρίτες) [57,63]. Στην περίπτωση φλεγμονής αυξάνεται η δραστηριότητα των χημειοκινών και οργανώνεται η επιστράτευση των λευκοκυττάρων στο σημείο φλεγμονής. Οι χημειοκίνες ιντερλευκίνη IL-8 και ο αυξητικός παράγοντας σχετιζόμενος με το ογκογονίδιο-α (GRO-α) έχουν ειδική δράση στην επιστράτευση των ουδετερόφιλων [57,71].

Τα φυσικά κύτταρα δολοφόνοι (NK cells) είναι κοκκιώδη λευκοκύτταρα της πρώτης γραμμής άμυνας λόγω της άμεσης απόκρισής τους όταν έρχονται σε επαφή με κύτταρα προσβεβλημένα από ιούς και κακοήγη νεοπλασματικά κύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν και καταστρέφουν. Προέρχονται από τον μυελό των οστών και αποτελούν περίπου 5-10% των συνολικών μονοπύρηνων κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν κυταροκίνες όπως την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), τον παράγοντα-α νέκρωσης του όγκου (TNF-α), των ιντερλευκινών IL-1 και IL-3, και τον παράγοντα GM-CSF. Μετά την αρχική επαφή τους με τα ξένα αντιγόνα η απόκριση τους περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της κυτταροτοξικότητάς τους, τον πολλαπλασιασμό τους, την τοπική συσσώρευσή τους στο σημείο που βρίσκονται τα κύτταρα-στόχοι και τη λύση των τελευταίων. Η ενεργοποίηση της κυτταροτοξικής ικανότητας των φυσικών κυττάρων δολοφόνων ενισχύεται από κυταροκίνες που εκκρίνονται κυρίως από τα Τ-βοηθητικά κύτταρα. Επιπλέον, ενεργοποιούνται αναγνωρίζοντας ξαφνικές κυτταρικές μεταβολές, οι οποίες γίνονται αντιληπτές εξαιτίας διαφορετικών υποδοχέων που εκφράζονται. Η λύση των κυττάρων-στόχων γίνεται με την έκκριση του περιεχομένου των κυτταροπλασματικών κοκκίων στο σημείο προσκόλλησης με το κύτταρο-στόχο. Στους κόκκους αυτούς περιέχονται κυρίως πρωτεάσες και νουκλεάσες [72,73,74].

Στη βλέννα περιέχονται διάφορες ουσίες με αντιβακτηριακή δράση που εκκρίνονται από κύτταρα του επιθηλίου, μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Οι πιο σημαντικές από αυτές τις ουσίες είναι η λυσοζύμη, η λακτοφερρίνη, ο εκκριτικός αναστολέας πρωτεΐνάσης των λευκοκυττάρων (SLPI), ντεφενσίνες, η φωσφολιπάση A2, καθελιδίνες και επιφανειοδραστικές πρωτεΐνες. Η λυσοζύμη, κύριος αντιβακτηριακός παράγοντας της βλέννας, παράγεται από καλυκοειδή κύτταρα και ορογόνους αδένες του βλεννογόνου αλλά έχει βρεθεί και σε κόκκους των ουδετερόφιλων. Καταστρέφει το κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων ενώ έχει τοξική δράση έναντι διάφορων μυκήτων. Η λυσοζύμη έχει συνεργιστική δράση με τη λακτοφερρίνη η οποία επίσης παράγεται σε ορογόνους αδένες και υπάρχει σε κοκκία ουδετερόφιλων, δεσμεύει τον σίδηρο (Fe), προστατεύει από τις ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου και είναι αποτελεσματική κατά του μύκητα *Candida*. Ενώ η λυσοζύμη και η λακτοφερρίνη έχουν σημαντική βακτηριοκτόνο δράση δεν δρουν εναντίον των ιών [65,75].

Το συμπλήρωμα αποτελείται από ένα σύνολο άνω των 30 πρωτεϊνών που βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος και κυτταρικές μεμβράνες. Το συμπλήρωμα υποβοηθάει τη φαγοκυττάρωση με τον οψωνισμό ιών και βακτηρίων, ενεργοποιεί τα φαγοκυτταρικά λευκοκύτταρα (μακροφάγα, ουδετερόφιλα) και μπορεί να προκαλέσει λύση των παθογόνων και των μολυσμένων κυττάρων [65,76]. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες το σύστημα του συμπληρώματος μπορεί να λειτουργεί ως βασικός σύνδεσμος μεταξύ της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας [76,77]. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να γίνει με την κλασική οδό, την οδό της λεκτίνης ή την εναλλακτική οδό. Και οι τρεις οδοί έχουν σαν αποτέλεσμα παρόμοιες ενζυμικές διεργασίες σηματοδότησης που έχουν αποτέλεσμα τη λύση των κυττάρων [77].



Εικόνα 3.2: Οι τρεις οδοί ενεργοποίησης του καταρράκτη συμπληρώματος. Κλασική οδός, οδός λεκτίνης και εναλλακτική οδός. Και οι τρεις οδοί οδηγούν στο σχηματισμό της κονβερτάσης C3, η οποία οδηγεί στη σύνθεση της κονβερτάσης C5, σχηματίζοντας έτσι το τελικό λυτικό σύμπλεγμα επίθεσης στη μεμβράνη (membrane attack complex, MAC) και οδηγεί στην απόπτωση των κυττάρων [77].

Η κλασική οδός ενεργοποιείται με τη δέσμευση της πρωτεΐνης του συμπληρώματος C1q στον Fc υποδοχέα των συμπλεγμάτων αντισώματος (IgM ή IgG)-αντιγόνου σε μικροβιακές επιφάνειες [77,78]. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την έναρξη ενός καταρράκτη ενζυμικών αντιδράσεων με αποτέλεσμα να παράγονται τα C3a ή C3b, τα οποία δεσμεύονται στους ειδικούς υποδοχείς τους και δρουν ως χημικά ερεθίσματα για τα φαγοκύτταρα. Άλλα προϊόντα του συστήματος συμπληρώματος, όπως το C3b, μπορούν να δρουν ως οψωνίνες που εναποτίθενται στις επιφάνειες των παθογόνων σηματοδοτώντας τη φαγοκυττάρωσή τους [77]. Η κλασική οδός τελειώνει με την κυτταρική λύση μετά το σχηματισμό ενός λιπόφιλου συμπλέγματος πολλών πρωτεϊνών του πλάσματος στις κυτταρικές μεμβράνες [76,77]. Η οδός της λεκτίνης

ενεργοποιείται με τη δέσμευση της μαννόζης (ή και άλλων υδατανθράκων) που βρίσκεται στις κυτταρικές επιφάνειες των παθογόνων από τη λεκτίνη (mannose-binding lectin, MBL). Το σύμπλεγμα MBL ανταγωνίζεται το μόριο C1q της κλασικής οδού κατά τη δέσμευση στις φλύκταινες (φυσαλίδες της μεμβράνης) των αποπτωτικών κυττάρων. Την οδό της λεκτίνης ενεργοποιούν μια σειρά αντιδράσεων που καταλύονται από πρωτεάσες σερίνης που οδηγούν σε σηματοδότηση μορίων όπως στην κλασική οδό. Στην οδό της λεκτίνης, ένας άλλος τρόπος ενεργοποίησης της σηματοδότησης περιλαμβάνει την ανοσοσφαιρίνη IgA που έχει σημαντικό ρόλο στην ανοσία του βλεννογόνου. Στην εναλλακτική οδό γίνεται αυθόρμητη υδρόλυση του θειοεστερικού δεσμού στη C3 του συμπληρώματος. Ενεργοποιείται από μια κονβεράση C3 (αποτελείται από τη C3 ενωμένη με τον παράγοντα Β) και επιτρέπει στον παράγοντα D (πρωτεάση του πλάσματος) να διασπάσει τη C3 στα θραύσματα C3a και C3b. Η οδός αυτή ενισχύει την κλασική οδό [77]. Τέλος, θα πρέπει στους μηχανισμούς ρύθμισης του συμπληρώματος να υπάρχει ισορροπία ώστε η ενεργοποίηση του συμπληρώματος να εστιάζεται στις κυτταρικές επιφάνειες των παθογόνων αλλά ταυτόχρονα να είναι περιορισμένη η εναπόθεση του συμπληρώματος στα φυσιολογικά κύτταρα [76].

3.2.2 Μηχανισμοί ειδικής άμυνας

Η ειδική ανοσολογική απόκριση ξεκινάει όταν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί δεν εξαλειφθούν από τους φραγμούς της φυσικής ανοσίας. Οι μηχανισμοί της ειδικής άμυνας αποτελούν έναν αλυσιδωτό καταρράκτη εξειδικευμένων και πολύπλοκων γεγονότων με σκοπό την πρόληψη εκδήλωσης υπερβολικής φλεγμονής στον ξενιστή. Η ειδική ανοσολογική απόκριση έχει σαν αποτέλεσμα την εξάλειψη του παράγοντα διέγερσης (αντιγόνο) και την επιδιόρθωση της φλεγμονής αλλά μπορεί να οδηγήσει και σε χρόνια φλεγμονή λόγω επίμονης διέγερσης που οδηγεί σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Το αποτέλεσμα της ανοσοαπόκρισης εξαρτάται από τον βαθμό έκθεσης του οργανισμού στο αντιγονικό ερέθισμα [57]. Οι μηχανισμοί ειδικής άμυνας έναντι των παθογόνων ενεργοποιούνται από τα σήματα που προκαλούνται από τους μηχανισμούς φυσικής άμυνας όταν αναγνωρίσουν τα παθογόνα [79].

Κυτταρική ανοσία:

Η ειδική ανοσολογική απόκριση εξαρτάται από τα κύτταρα που συμμετέχουν στη μη ειδική καθώς αυτά λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen Presenting Cells, APCs). Τα κύτταρα αυτά προέρχονται συνήθως από δενδριτικά κύτταρα, κυψελιδικά μακροφάγα και μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Η αντιγονοπαρουσιαστική δράση των κυψελιδικών μακροφάγων δεν είναι τόσο αποτελεσματική για την πρωτογενή ανοσοαπόκριση όσο εκείνη των δενδριτικών κυττάρων του διάμεσου πνευμονικού χώρου. Τα κύτταρα παρουσίασης του αντιγόνου (APCs) μετά τη φαγοκυττάρωση των μικροβίων εκθέτουν στην επιφάνεια τους μικρά πεπτιδικά θραύσματα των μικροβίων με τη μεσολάβηση των μορίων τάξης II του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) [57,80].

Το σύμπλεγμα αντιγόνου-MHC συνδέεται με τον υποδοχέα TCR (T-cell receptor) που βρίσκεται στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων. Τα T-λεμφοκύτταρα εκτός από τον υποδοχέα TCR εκφράζουν στην επιφάνεια τους τα μόρια CD4 και CD8. Τα μόρια αυτά καθορίζουν την τάξη του μορίου MHC που αναγνωρίζεται από τα T-λεμφοκύτταρα. Τα T-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν το μόριο CD4 αναγνωρίζουν το τάξης II σύμπλεγμα (MHC-II), ενώ εκείνα που εκφράζουν το CD8 αναγνωρίζουν το τάξης I σύμπλοκο (MHC-I). Οι παραπάνω διεργασίες οδηγούν στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων σε T-βοηθητικά (φέρουν τον συνυποδοχέα CD4) και σε T-κυτταροτοξικά (φέρουν τον συνυποδοχέα CD8) [57,79]. Τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th, T helper cell) διαφοροποιούνται με πολύπλοκες διεργασίες στους υποτύπους Th1 και Th2 οι οποίοι είναι ρυθμιστές της μη ειδικής και ειδικής ανοσοαπόκρισης. Οι πιο σημαντικές κυτταροκίνες για την διαφοροποίηση σε Th1 και Th2 λεμφοκύτταρα είναι οι ιντερλευκίνες IL-12 και IL-4. Τα επιφανειακά μόρια B7-1 και B7-2, τα οποία εκφράζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά (APCs), συνεργούν στη δέσμευση του υποδοχέα CD28 των λεμφοκυττάρων. Ακολουθεί έκκριση της ιντερλευκίνης IL-2 και επάγεται ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων [57]. Η ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων γίνεται στον θύμο αδένα

όπου μεταναστεύουν από τον μυελό των οστών [79]. Η ενεργοποίηση των Τ-κυτταροτοξικών προαπαιτεί την παραγωγή κυτταροκίνης από τα Τ-βοηθητικά. Όταν τα ώριμα Τ-κυτταροτοξικά φτάσουν στην εστία της λοίμωξης αναγνωρίζουν και καταστρέφουν τα κύτταρα-στόχους (προσβεβλημένα από ιό) που φέρουν το αντιγόνο που οδήγησε στην ενεργοποίησή τους [57].

Χυμική ανοσία:

Η χυμική ανοσία ξεκινάει με τη σύνδεση των ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων) IgD και IgM που είναι δεσμευμένες στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων με τα ειδικά αντιγόνα για κάθε μια από αυτές. Τα Β-λεμφοκύτταρα ωριμάζουν στον μυελό των οστών. Μετά τη σύνδεση του αντιγόνου, τα Β-λεμφοκύτταρα με τη συνεργασία των Τ-βοηθητικών ενεργοποιούνται και στη συνέχεια διαφοροποιούνται και πολλαπλασιάζονται [57,79]. Η ανάπτυξη και η διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων ολοκληρώνεται με την παραγωγή των πλασματοκυττάρων και των κυττάρων μνήμης [81]. Κατά τις διεργασίες διαφοροποίησης λαμβάνει χώρα η εναλλαγή τάξης της ανοσοσφαιρίνης κατά την οποία χάνεται η δεσμευμένη επιφανειακή IgD και πλέον τα Β-λεμφοκύτταρα αποκτούν την ικανότητα παραγωγής των άλλων τάξεων ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM, IgE, IgA) [57]. Τα πλασματοκύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν το ειδικό αντίσωμα. Το υποσύνολο των Β-λεμφοκυττάρων που διαφοροποιείται σε κύτταρα μνήμης προσφέρει στον ξενιστή μακροχρόνια παραγωγή της ειδικής ανοσοσφαιρίνης μέσω της ανοσολογικής μνήμης [81].

Οι ανοσοσφαιρίνες υπάρχουν στις εκκρίσεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η αναγνώριση αντιγόνου οδηγεί σε παραγωγή της εκκριτικής IgA (secretary IgA, sIgA) στην επιφάνεια του βλεννογόνου. Στην ανώτερη αναπνευστική οδό η πιο διαδεδομένη ανοσοσφαιρίνη είναι η IgA με κύρια λειτουργία την εξουδετέρωση των αναπνευστικών ιών. Η IgM έχει χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης, η IgG είναι σε ελάχιστη ποσότητα ενώ η IgE βρίσκεται σε ίχνη εκτός αν υπάρχουν αλλεργίες. Στην τραχεία και στους βρόγχους οι συγκεντρώσεις των IgA και IgG είναι παρόμοιες ενώ στους μικρότερους βρόγχους φαίνεται πως η IgG παίζει

μεγαλύτερο ρόλο στην άμυνα του οργανισμού και η ποσότητα της αυξάνεται. Στις κυψελίδες κυρίαρχη ανοσοσφαιρίνη είναι η IgG [57,63,82].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Τυπικές και άτυπες πνευμονίες

Με βάση την κλινική εικόνα της πνευμονίας, η πνευμονία διακρίνεται σε **τυπική** και **άτυπη**. Στην τυπική πνευμονία εμφανίζονται τα κοινά συμπτώματα της πνευμονίας στα οποία ανήκουν ο πυρετός, ο βήχας, η αυξημένη παραγωγή και απόχρεμψη πτυέλων, η δύσπνοια και η πλευρίτιδα. Η οξεία έναρξη των συμπτωμάτων αυτών σε συνδυασμό με συγκεκριμένα ακτινολογικά ευρήματα είναι χαρακτηριστικά της τυπικής πνευμονίας. Σε πολλές όμως περιπτώσεις, μπορεί η εμφάνιση της πνευμονίας να είναι άτυπη όπου εμφανίζονται μη ειδικά της πνευμονίας συμπτώματα όπως η κόπωση, η μυαλγία, η διάρροια και η διανοητική σύγχυση. Η άτυπη κλινική εικόνα εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε ηλικιωμένα άτομα με αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση και την μη έγκαιρη επιλογή κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας και ως εκ τούτου την αυξημένη θνητότητα [1]. Θεωρήθηκε ότι η τυπική κλινική εικόνα οφείλεται πιθανότερα στα βακτήρια *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*, σε gram-αρνητικούς βάκιλλους και αναερόβια. Τα βακτηριακά αυτά παθογόνα χαρακτηρίζονται **τυπικά**. Η άτυπη κλινική εικόνα οφείλεται σε παθογόνα βακτήρια όπως *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* και *Legionella* που χαρακτηρίζονται ως **άτυπα** [1,47]. Τα τυπικά βακτήρια, εν αντιθέσει με τα άτυπα, καλλιεργούνται εύκολα με τυπικές μεθόδους και ανιχνεύονται με χρώση κατά Gram [48,83].

Συνήθως, λοιμώξεις από μύκητες και πρωτόζωα δεν παρατηρούνται στην πνευμονία που αποκτάται από την κοινότητα. Σύμφωνα με μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), ιικά παθογόνα βρέθηκαν στο 20% των ασθενών με πνευμονία της κοινότητας αλλά δεν είναι πάντα δυνατό να προσδιοριστεί αν πρόκειται για αιτιολογικούς παράγοντες, συνπαθογόνα ή αποικιστές. Αναερόβια βακτήρια απομονώνονται από ασθενείς με βαριά πνευμονία από εισρόφηση λόγω μη προστατευμένων αεραγωγών (όπως σε περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, κατάχρηση αλκοόλ ή ουσιών και ουλίτιδας) [47].

Χρησιμοποιώντας έναν ευρύτερο ορισμό στα άτυπα παθογόνα, εκτός από τα πιο κοινά που αναφέρθηκαν, περιλαμβάνονται μύκητες και μια ποικιλία αναπνευστικών ιών όπως το νέο στέλεχος των κορονοϊών SARS-CoV-2. Ο ευρύτερος ορισμός βασίζεται στο γεγονός ότι όλοι αυτοί οι μικροοργανισμοί προκαλούν άτυπα κλινικά συμπτώματα [83,84]. Το κύριο χαρακτηριστικό διαφοροποίησης της τυπικής από την άτυπη είναι η παρουσία ή η απουσία ευρημάτων που δεν περιορίζονται στους πνεύμονες. Στην τυπική πνευμονία τα κλινικά συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι περιορισμένα στους πνεύμονες. Επιπλέον, η θεραπευτική προσέγγιση διαφέρει μεταξύ τυπικής και άτυπης πνευμονίας. Τα τυπικά παθογόνα, σε αντίθεση με τα άτυπα, ανταποκρίνονται στην αντιβιοτική θεραπεία με β-λακτάμη η οποία διαρρηγνύει το κυτταρικό τους τοίχωμα [83].

Πλέον έχει αποδειχθεί ότι ο διαχωρισμός των πνευμονιών σε τυπικές και άτυπες έχει μικρή αξία στην πρόβλεψη του αιτιολογικού παράγοντα, όμως εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως [1].

4.1.1 Παθοφυσιολογία

Το αναπνευστικό σύστημα και οι αεραγωγοί του είναι συνεχώς εκτεθειμένο σε σωματίδια και παθογόνα που βρίσκονται στο περιβάλλον. Συνήθως οι αεραγωγοί των υγιών ατόμων δεν είναι στείροι και αποικούνται από φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα. Ωστόσο, οι ρινικές τρίχες, οι ρινικές κόγχες, το φαρυγγικό αντανακλαστικό, το αντανακλαστικό του βήχα και το διακλαδωμένο βρογχικό δέντρο που χαρακτηρίζεται από τον αποτελεσματικό μηχανισμό κάθαρσης του βλεννογόνου, έχουν σημαντικό ρόλο στη μηχανική απομάκρυνση των παθογόνων. Επιπλέον, η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα μπορεί να απομακρύνει πιθανά παθογόνα. Σε περιπτώσεις που υπάρχουν διαταραχές των φυσικών μηχανικών μηχανισμών ή αν τα παθογόνα έχουν εξαιρετικά λοιμογόνο δράση ή το μολυσματικό μικροβιακό φορτίο είναι αρκετά μεγάλο, τότε τα παθογόνα εισέρχονται στις κυψελίδες. Η είσοδος και ο πολλαπλασιασμός των παθογόνων στο πνευμονικό παρέγχυμα προκαλεί την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή με αποτέλεσμα την

έναρξη ενός καταρράκτη φλεγμονώδους απόκρισης που προκαλεί πνευμονία [47,48,63].

Όταν τα παθογόνα διεισδύσουν στις κυψελίδες οι επιφανειοδραστικές πρωτεΐνες A (SP-A) και D (SP-D), καθώς και τα μόνιμα κυψελιδικά μακροφάγα μπαίνουν στη μάχη για την εξάλειψη των παθογόνων [47,48]. Οι επιφανειοδραστικές πρωτεΐνες A και D είναι διαλυτά, υδρόφιλα μεγαλομόρια και εκφράζονται στις περισσότερες επιφάνειες του βλεννογόνου. Ανήκουν στις κολλεκτίνες και είναι αντιμολυσματικοί και ανοσοτροποιοί παράγοντες έχοντας έτσι διάφορους ρόλους στη φυσική ανοσία και στην ομοιόσταση του πνεύμονα. Διαδραματίζουν ποικίλους ρόλους στη μεσολάβηση των φυσικών και επίκτητων κυτταρικών λειτουργιών. Έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν πολλούς ιούς (π.χ. τον ιό της γρίπης A, τον RSV, τον HIV) ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την εξάλειψη τους στα σημεία εισόδου του βλεννογόνου και ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη απόκριση. Επιπλέον, συμμετέχουν στην κάθαρση αποπτωτικών κυττάρων, αλλεργιογόνων και επιβλαβών σωματιδίων [47,85]. Τα κυψελιδικά μακροφάγα, ως κυρίαρχα κύτταρα του ανοσοποιητικού, ανταποκρίνονται στα βακτήρια και επιστρατεύουν τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα (PMNs) για να γίνει η φαγοκυττάρωση τους. Απελευθερώνουν κυτταροκίνες, συγκεκριμένα ιντερλευκίνες και τον παράγοντα TNF- α . Αν η προφλεγμονώδης απόκριση με έκκριση κυτταροκινών είναι υπερβολική τότε μπορεί να οδηγήσει σε σήψη, σε πολυοργανική ανεπάρκεια και σοκ, ακόμη και σε θάνατο. Για να εξισορροπηθούν οι επιβλαβείς επιδράσεις των κυταροκινών εκκρίνεται η IL-10 η οποία εξασθενεί αρκετούς φλεγμονώδεις μηχανισμούς. Στις σοβαρές λοιμώξεις η IL-8 και ο GM-CSF μέσω χημειοτακτισμού προάγουν την ωρίμανση των ουδετερόφιλων [47,48]. Επιπλέον, η IL-1 και ο TNF μεσολαβούν στην επιστράτευση, ενεργοποίηση και προσκόλληση των κυκλοφορούντων μακροφάγων και ουδετερόφιλων [86]. Η δράση των παραπάνω φλεγμονώδων μεσολαβητών οδηγούν στην εμφάνιση πυρετού. Η δράση των κυτταροκινών μπορεί να προκαλέσει διαρροή των τριχοειδών αγγείων των κυψελίδων και ως εκ τούτου πύκνωση των κυψελίδων. Χαρακτηριστικά της πύκνωσης είναι η υποξαιμία και η εμφάνιση

δύσπνοιας. Σε αυτή τη φάση ευρήματα πνευμονίας είναι ανιχνεύσιμα κατά την ακρόαση και την ακτινολογική απεικόνιση θώρακος [47,48].

4.1.2 Ιστοπαθολογία

.....Οι κύριοι τύποι εξέλιξης της οξείας βακτηριακής πνευμονίας σε επίπεδο ιστού είναι η λοβώδης πνευμονία και η βρογχοπνευμονία. Οι περισσότερες περιπτώσεις λοβώδους πνευμονίας οφείλονται στον πνευμονιόκοκκο [47,48].

Η εξέλιξη της **λοβώδους πνευμονίας** σε επίπεδο ιστού (αν δεν χορηγηθεί θεραπεία) περιλαμβάνει τέσσερα στάδια. Το αρχικό στάδιο της συμφόρησης ξεκινάει στις κυψελίδες με διόγκωση των τριχοειδών αγγείων και εξίδρωση υγρού στις κυψελίδες οπότε σχηματίζεται ενδοκυψελιδικό οίδημα. Το εξίδρωμα επιτρέπει την εκθετική ανάπτυξη των βακτηρίων στις κυψελίδες και εξάπλωση σε όλον τον πνεύμονα καθώς σε αυτή τη φάση μικρός αριθμός λευκοκυττάρων έχουν επιστρατευθεί. Όσο η διαρροή υγρού από τα τριχοειδή αγγεία συνεχίζεται, οι κυψελίδες πληρούνται με ερυθροκύτταρα, μακροφάγα και ινώδες. Το στάδιο αυτό ονομάζεται ερυθρά ηπάτωση εξαιτίας της εμφάνισης των προσβεβλημένων τμημάτων του πνεύμονα που μοιάζουν με το ήπαρ και της παρουσίας πολλών ερυθροκυττάρων. Η αύξηση της πύκνωσης των κυψελίδων με εναπόθεση του ινώδους και η περιορισμένη αιμάτωση οδηγούν σε νέκρωση αν δεν υποχωρήσει η βλάβη. Στο στάδιο της φαιάς ηπάτωσης συνεχίζει η εναπόθεση του ινώδους, η εισροή λευκοκυττάρων, εξελίσσεται η φαγοκυττάρωση και αποικοδομούνται προσδευτικά τα ερυθροκύτταρα. Σε αυτό το στάδιο ο αριθμός των βακτηρίων έχει μειωθεί και κυριαρχούν τα ουδετερόφιλα. Το στάδιο της λύσης περιλαμβάνει το σχηματισμό ειδικών αντισωμάτων έναντι των συστατικών του ελύτρου όπου ο οψωνισμός είναι αποτελεσματικότερος με την παρουσία πλέον άφθονων λευκοκυττάρων, μεταξύ των οποίων κυρίαρχα είναι τα μακροφάγα. Λαμβάνει χώρα η διάλυση του ινώδους, η απόπτωση των ουδετερόφιλων και η απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων από τα μακροφάγα με αποτέλεσμα τη σταδιακή επανόρθωση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής δομής των πνευμόνων και την αποκατάσταση του αερισμού [47,48,87].

Η **βρογχοπνευμονία** πιο συχνά προκαλείται από τα βακτήρια *H. influenzae* και *S. aureus* και μύκητες. Οι μολυσματικοί μικροοργανισμοί προσβάλλουν και καταστρέφουν το επιθήλιο των βρόγχων προκαλώντας οξεία βρογχική φλεγμονή και σχηματισμό ινωδοπυώδους εξιδρώματος. Η φλεγμονώδης αντίδραση επεκτείνεται στα βρογχιόλια και στα τελικά βρογχιόλια. Στη συνέχεια εξαπλώνεται τοπικά στους πνεύμονες με σχηματισμό πυωδών θυλακίων. Συνήθως εμπλέκονται οι κάτω λοβοί μονόπλευρα ή αμφιτερόπλευρα, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις εντοπίζεται και υπεζωκοτική συλλογή. Ακτινολογικά, εντοπίζονται άφθονα διάσπαρτα διηθήματα ενώ σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρείται ομογενής αποσπασματική ενοποίηση και η μορφολογία σκίασης είναι παρόμοια με εκείνη στη λοβώδη πνευμονία [48,88].

4.1.3 Κλινική εικόνα

Κλινική εικόνα τυπικής πνευμονίας:

Τα συμπτώματα και τα σημεία ποικίλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Τα κοινά συμπτώματα της βακτηριακής πνευμονίας είναι πυρετός, βήχας, παραγωγή και απόχρεμψη πτυέλων (μπορεί και να μην υπάρχει). Η ποιότητα και το χρώμα των πτυέλων μπορεί να είναι ενδεικτικά του αιτιολογικού παράγοντα. Τα πτύελα στη βακτηριακή πνευμονία εμφανίζονται κυρίως πυώδη (μπορεί και αιμόφυρτα) [1,2,47,48,89]. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί καταβολή δυνάμεων, πονοκέφαλος, αρθραλγία και μυαλγία. Σε οποιοδήποτε είδος πνευμονίας μπορεί να παρατηρηθεί πλευριτικός πόνος λόγω φλεγμονής του υπεζωκότα, όμως είναι πιο κοινό σύμπτωμα στη λοβώδη πνευμονία [1,2,48]. Συμπτώματα σοβαρής πνευμονίας μπορεί να είναι το λαχάνιασμα και η δύσπνοια. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί νοητική σύγχυση, σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια [48,89].

Τα κύρια κλινικά σημεία είναι η ταχύπνοια, η αύξηση των φωνητικών δονήσεων, η αύξηση της αντήχησης των φωνητικών ήχων κατά την ακρόαση και η αμβλύτητα κατά την επίκρουση [48,89,90]. Ακόμη στα ακροαστικά ευρήματα περιλαμβάνονται μη μουσικοί ρόγχοι, ήχοι τριβής και βρογχική αναπνοή. Ο ρυθμός αναπνοής συνδέεται με τον βαθμό οξυγόνωσης, οπότε είναι ενδεικτικός της

σοβαρότητας. Σε σοβαρές περιπτώσεις πνευμονίας παρατηρείται υποξία που προκαλεί υποαερισμό [48].

Η υποψία για πνευμονία που προκύπτει από το ιστορικό και την κλινική εξέταση πρέπει να ακολουθείται από ακτινολογική απεικόνιση του θώρακα, καθώς υπάρχουν συμπτώματα τα οποία λανθασμένα αποδίδονται σε πνευμονία και μπορεί να οφείλονται σε άλλες πνευμονολογικές παθήσεις (πχ. οξεία βρογχίτιδα, πνευμονική εμβολή κ.α.) [47,48].

Κλινική εικόνα άτυπης πνευμονίας:

Σε αντίθεση με τα χαρακτηριστικά οξείας νόσου που εμφανίζει η τυπική πνευμονία, η άτυπη πνευμονία χαρακτηρίζεται από βραδύτερη έναρξη ήπιων συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα εμφανίζονται σταδιακά και σε αυτά περιλαμβάνονται πονόλαιμος, κεφαλαλγία, ξηρός και μη παραγωγικός βήχας και χαμηλός πυρετός [49,91,92]. Συχνά ανάλογα με το μικροβιακό αίτιο εμφανίζονται και εξωπνευμονικά συμπτώματα όπως μυαλγία, νοητική σύγχυση και διάρροια. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται κυρίως σε ηλικιωμένους και καθυστερούν τη διάγνωση [1,49]. Σπάνια κατά την ακρόαση παρατηρούνται εμφανή σημεία πύκνωσης, ενώ κατά την ακτινολογική απεικόνιση του θώρακος εμφανίζονται κυρίως διάσπαρτα διηθήματα, μερικές φορές αμφοτερόπλευρα, και αλλοιώσεις διάμεσου τύπου [49,91].

4.2 Χαρακτηριστικές τυπικές πνευμονίες

4.2.1 Πνευμονιοκοκκική πνευμονία

Το *Streptococcus pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος) είναι ένα Gram-θετικό βακτήριο, που απομονώθηκε σε ξεχωριστές μελέτες την ίδια χρονιά, το 1881, από τον χημικό Louis Pasteur και τον στρατιωτικό ιατρό George Sternberg. Από την ανακάλυψη του αναγνωρίστηκε ως ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της πνευμονίας. Αργότερα στην πανδημία της γρίπης του 1918 μεγάλο ποσοστό θνητότητας οφειλόταν στον πνευμονιόκοκκο. Μέχρι σήμερα η πιο συχνή αιτία λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι ο πνευμονιόκοκκος και

παραμένει ο κυρίαρχος αιτιολογικός παράγοντας της πνευμονίας που αποκτάται από την κοινότητα παγκοσμίως [89,93,94]. Το βακτήριο αυτό είναι ειδικά παθογόνο για τον άνθρωπο, αποικίζει στον ρινοφάρυγγα και μεταδίδεται από άτομο σε άτομο με την εισπνοή αερομεταφερόμενων μολυσμένων σταγονιδίων [95]. Η πνευμονιοκοκκική λοίμωξη είναι μια διεισδυτική λοίμωξη και εκτός από πνευμονία μπορεί να προκαλέσει μέση ωτίτιδα, βακτηριακία και μηνιγγίτιδα [94]. Οι προαναφερθείσες λοιμώξεις αναφέρονται συνολικά με τον όρο «διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος» (invasive pneumococcal disease, IPD) και ο όρος «διεισδυτική» αποδίδεται στο ότι ο πνευμονιόκοκκος απομονώνεται από ένα περιβάλλον που είναι φυσιολογικά στείρο [96]. Η διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος είναι το αποτέλεσμα της εξάπλωσης των βακτηρίων από τον ρινοφάρυγγα στους πνεύμονες, στο αίμα και στον εγκέφαλο. Αυξημένο κίνδυνο για διεισδυτική πνευμονική νόσο διατρέχουν βρέφη, ηλικιωμένοι και άτομα με ανοσολογική ανεπάρκεια [95].

Ως αρχικός τρόπος θεραπείας της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας διερευνήθηκε η χορήγηση σε ασθενείς άνοσου ορού από ασθενείς που είχαν αναρρώσει. Μέχρι το 1899 οι μελέτες ορού από αναρρώσαντες ασθενείς και διάφορα πειράματα σε ζώα έδειξαν την ύπαρξη διαφορετικών στελεχών πνευμονιόκοκκου. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα με πρόσθετες μελέτες διαπιστώθηκε η ύπαρξη μεγάλου αριθμού ορότυπων και ότι η ανοσολογική απόκριση έναντι του πνευμονιόκοκκου είναι ειδική για τον ορότυπο [94]. Οι Couper et al. το 1932 περιέγραψαν 32 ορότυπους [97]. Μέχρι το 1995 αναγνωρίστηκαν, με την αντίδραση Quellung που περιέγραψε ο Neufeld το 1902, 90 διαφορετικοί ορότυποι (που ανήκουν σε 46 οροομάδες) όπου ο κάθε ορότυπος έχει καθορισμένα χαρακτηριστικά [94].

Επιδημιολογία:

Ένα ποσοστό 5-10% των υγείων ενήλικων και 20-40% των υγείων παιδιών είναι φορείς του βακτηρίου και ο αποικισμός στον ρινοφάρυγγα είναι ασυμπτωματικός. Παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τα ποσοστά αποικισμού υγιών ατόμων περιλαμβάνουν τη φυλή, τη βρεφική ηλικία, την εποχή (καθώς τον χειμώνα

παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά) και τους χώρους με αυξημένο συγχρωτισμό (όπως δομές παιδικής μέριμνας όπου 40-60% των παιδιών είναι φορείς). Η διάρκεια αποικισμού κυμαίνεται από 2 έως 4 μήνες και μειώνεται με την ηλικία [95]. Πριν τη χρήση των αντιβιοτικών πάνω από 75% των περιπτώσεων πνευμονίας είχαν ως αίτιο των πνευμονιόκοκκο. Πλέον, σύμφωνα με μελέτες το ποσοστό αυτό έχει μειωθεί στο 5-15% στις Ηνωμένες Πολιτείες ενώ σε άλλες χώρες είναι μεγαλύτερο. Επιπλέον τα ποσοστά νόσησης σε παιδιά και ηλικιωμένους έχουν μειωθεί με τη χρήση του εμβολίου που διατίθεται στο εμπόριο από το 1983 [93]. Η μεγάλη ετερογένεια ανάμεσα στους ορότυπους δυσκολεύει την ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων και έτσι η προστασία που προσφέρουν έναντι του πνευμονιόκοκκου είναι περιορισμένη σε κάποιους ορότυπους[93,95].

Το 5,4-11% των θανάτων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών οφείλεται στο *S. pneumoniae* [94]. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) περισσότεροι από 300.000 θάνατοι παιδιών κάτω των 5 ετών προκαλούνται από τον πνευμονιόκοκκο παγκοσμίως κάθε χρόνο και οι περισσότεροι από αυτούς συμβαίνουν σε αναπτυσσόμενες χώρες [98]. Το 2016 ο πνευμονιόκοκκος ήταν παγκοσμίως η κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας μεταξύ των αναπνευστικών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και οδήγησε σε περισσότερους θανάτους (σχεδόν 1,2 εκατομμύρια) από όλες τις άλλες αιτιολογίες μαζί [99]. Ο κίνδυνος νόσησης με πνευμονιοκοκκική πνευμονία αυξάνεται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα, ηλικιωμένους, διαβητικούς, αλκοολικούς, καπνιστές. Ακόμη, σε άτομα με ασθένειες όπως καρδιακή ανεπάρκεια, καρκίνο στον πνεύμονα, ΧΑΠ, νεφρική νόσο, λοίμωξη HIV και ιογενείς λοιμώξεις. Κατά τη διάρκεια επιδημιών της γρίπης έχει παρατηρηθεί αύξηση των ποσοστών της CAP. Το ποσοστό θανάτων που αποδίδονται στον πνευμονιόκοκκο για τα άτομα που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες είναι δύσκολο να υπολογιστεί αλλά πιθανώς είναι μεγαλύτερο από τα ποσοστά βρεφικής θνητότητας [89,93].

Ιστοπαθολογία πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας:

Παθολογικά οι χαρακτηριστικές βλάβες που προκαλεί ο πνευμονιόκοκκος περιγράφονται ως λοβώδης πνευμονία η οποία αρχικά εμφανίζεται ως περιβρογχική φλεγμονή που εξελίσσεται σε πλήρη πύκνωση των κυψελίδων. Κατά τη διάρκεια της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας διακρίνονται 4 στάδια: το στάδιο της διόγκωσης και συμφόρησης, το στάδιο της ερυθράς ηπάτωσης, το στάδιο της φαιάς ηπάτωσης και το στάδιο της λύσης. Το παράδοξο με την εξέλιξη της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας είναι ότι ο ασθενής βρίσκεται σε καλή κατάσταση ανάρρωσης πριν το στάδιο της λύσης [87].

Παθογένεση:

Ο πνευμονιόκοκκος, για περισσότερο από έναν αιώνα, κατηγοριοποιείται με βάση τις διακριτές κάψες πολυσακχαρίτη οι οποίες περιβάλλουν τα βακτήρια και τα προστατεύουν από τη φαγοκυττάρωση. Οι κάψες (ή έλυτρα) πολυσακχαρίτη διαφέρουν μεταξύ τους ανοσολογικά και χημικά, και έχουν αναγνωριστεί πάνω από 90 ορότυποι [95]. Ένα σύνολο παραγόντων παίζουν ρόλο στον αποικισμό και τη λοιμογόνο δράση των στελεχών του βακτηρίου. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται το έλυτρο πολυσακχαρίτη, η τοξίνη πνευμολυσίνη, οι επιφανειακές πρωτεΐνες και τα ένζυμα. Από την ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του γονιδιώματος προκύπτει ότι τα στελέχη του πνευμονιόκοκκου διαφέρουν ως προς τους λοιμογόνους παράγοντες. Ο πνευμονιόκοκκος έχει τη δυνατότητα πρόσληψης και ενσωμάτωσης ξένου DNA από στενά συγγενικά βακτηριακά είδη και θεωρείται γονιδιακά ευμετάβλητος [100].

Από το 1925 έχει αποδειχθεί ότι η διαλυτή ουσία η οποία περιβάλλει τον πνευμονιόκοκκο αποτελείται από πολυσακχαρίτη. Το έλυτρο είναι ίσως ο πιο σημαντικός παράγοντας της λοιμογόνου δράσης του πνευμονιόκοκκου διότι προλαμβάνει τη φαγοκυττάρωση. Τα ειδικά αντισώματα για τα συστατικά του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος συνδέονται στην επιφάνεια του βακτηρίου και στη συνέχεια ενεργοποιείται το συμπλήρωμα. Η παρουσία του ελύτρου εμποδίζει την αλληλεπίδραση των υποδοχέων CR3 και Fcγ των φαγοκυττάρων με το C3b και την περιοχή Fc της ανοσοσφαιρίνης IgG, αντίστοιχα, που έχουν συνδεθεί στην επιφάνεια

του πνευμονιόκοκκου. Το έλυτρο αποτρέπει τη μηχανική κάθαρση με τις βλεννώδεις εκκρίσεις και βοηθά τον μικροοργανισμό να φτάσει στην επιθηλιακή επιφάνεια και με αυτόν τον τρόπο βοηθάει τον αποικισμό. Επιπλέον, μπορεί να μειώσει την αυτόλυση του βακτηρίου και να μειώσει την έκθεση του σε αντιβιοτικά [87,89,100].

Η προσκόλληση και ο αποικισμός του πνευμονιόκοκκου στο αναπνευστικό σύστημα είναι ένα βασικό πρώτο βήμα στην παθογένεση της πνευμονίας. Ο πνευμονιόκοκκος ανήκει στη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και εντοπίζεται μαζί με άλλους μικροοργανισμούς στο αναπνευστικό επιθήλιο. Κατά τη διάρκεια της φορείας διαφορετικοί ορότυποι μπορεί να υπάρχουν ένα άτομο. Ένα συγκεκριμένο στέλεχος μπορεί να βρίσκεται στον ξενιστή 3 έως 6 μήνες ανάλογα με τον ορότυπο, χωρίς εμφάνιση συμπτωμάτων, ενώ η εμφάνιση της διεισδυτικής νόσου γίνεται με την απόκτηση νέου ορότυπου [87,89]. Τα διάφορα στελέχη του πνευμονιόκοκκου, εξαιτίας των μορφολογικών παραλλαγών, συνδέονται με διαφορετικούς τρόπους με τα κύτταρα του ρινοφάρυγγα. Τα βακτήρια του πνευμονιόκοκκου υφίστανται αυθόρμητη φάση διαφοροποίησης (μεταβολή φάσης) ανάμεσα σε μορφολογικούς φαινότυπους, οι οποίοι όταν παρατηρούνται σε καλλιέργεια που αναπτύσσεται σε στερεό άγαρ εμφανίζονται διαφανείς, ημιδιαφανείς και αδιαφανείς αποικίες. Οι μικροοργανισμοί με διαφανείς φαινότυπους αποικίζουν αποτελεσματικά τον ρινοφάρυγγα ενώ εκείνοι με αδιαφανείς φαινότυπους απομονώνονται από το αίμα όπου παρουσιάζουν βελτιωμένη επιβίωση και αυξημένη λοιμογόνο δράση. Η επιλογή διαφορετικών θέσεων οφείλεται στην έκφραση διαφορετικών πρωτεϊνών στο κυτταρικό τοίχωμα. Τα βακτήρια των αδιαφανών αποικιών εμφανίζουν παχύτερη κάψα από εκείνα των διαφανών αποικιών που πιθανώς οφείλεται στη μειωμένη ποσότητα τείχοϊκού οξέος [87,95]. Επιδημιολογικά και γενετικά στοιχεία δείχνουν ότι η μεταβολή φάσης είναι στρατηγική επιβίωσης του πνευμονιόκοκκου. Ο διαφανής φαινότυπος χρησιμοποιείται για επίμονο αποικισμό του ρινοφάρυγγα με χαμηλό κίνδυνο εισβολής στους ιστούς και αυθόρμητη μεταβολή στον πιο παθογόνο αδιαφανή φαινότυπο που επιβιώνει καλύτερα στο αίμα, είναι πιο ανθεκτικός στη

φαγοκυττάρωση και έχει σαν αποτέλεσμα τη διεισδυτική πνευμονική νόσο [87,89,95].

Ο διαφανής φαινότυπος εκφράζει στο κυτταρικό τοίχωμα αυξημένες ποσότητες φωσφορυλοχολίνης (ChoP) και δεσμευτική της χολίνης πρωτεΐνη A (CbrA), οι οποίες ως προσκολλητίνες συμβάλουν στην ικανότητα των στελεχών με αυτό τον φαινότυπο να αποικίζουν των ρινοφάρυγγα [95]. Ο αδιαφανής φαινότυπος εκφράζει αυξημένες ποσότητες της πνευμονιοκοκκικής επιφανειακής πρωτεΐνης A (PspA), μια πεπτιδική περμάση που μειώνει την προσκόλληση των στελεχών με αυτόν τον φαινότυπο στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα την αύξηση της λοιμογόνου δράσης τους και την κυκλοφορία στο αίμα [95,100]. Η PspA εμποδίζει την εναπόθεση του C3b στην επιφάνεια του βακτηρίου αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την αντιμετώπιση των βακτηρίων. Επιπλέον, συνδέεται με τη λακτοφερρίνη που έχει σημαντικό ρόλο στη φυσική ανοσία [87,100].

Ένα σημαντικό και μη συνηθισμένο συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων με διαφανή φαινότυπο είναι η φωσφορυλοχολίνη που περιέχεται στο τεϊχοϊκό οξύ, το οποίο είναι ένα υδατανθρακικό πολυμερές και κύριο συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος [87]. Η φωσφορυλοχολίνη είναι μια θέση πρόσδεσης μιας ομάδας εκκρινόμενων πρωτεϊνών, τις πρωτεΐνες δέσμευσης χολίνης (CBPs) [87,95]. Μεταξύ των πρωτεϊνών αυτών, η CbrA είναι κύρια πνευμονιοκοκκική προσκολλητίνη και τα στελέχη που στερούνται CbrA δεν συνδέονται σε μεγάλο βαθμό στον ρινοφάρυγγα και έχουν μειωμένη ικανότητα αποικισμού του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και πρόκλησης πνευμονίας [95]. Φαίνεται πως η φωσφορυλοχολίνη είναι το κλειδί για την ποικιλομορφία της επιφάνειας του *S. pneumoniae* [87]. Ο ρόλος των υπόλοιπων πρωτεϊνών δέσμευσης της χολίνης (CBPs) δεν είναι τόσο καλά καθορισμένος όσο της CbrA. Έχουν εντοπιστεί νέα μέλη της οικογένειας των CBPs και ονομάστηκαν CbrD, CbrE, CbrF, CbrG, CbrH, CbrI. Οι δεσμευτικές πρωτεΐνες CbrE, CbrD και CbrG φαίνεται να παίζουν ρόλο στην προσκόλληση. Η CbrG, μία πρωτεάση σερίνης, είναι και καθοριστικός παράγοντας της λοιμογόνου δράσης κατά τη σήψη [87].

Άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στη λοιμογόνο δράση του πνευμονιόκοκκου είναι τέσσερα ένζυμα που υδρολύουν το κυτταρικό τοίχωμα (LytA, LytB, LytC και CbrE). Η κύρια αυτολυσίνη του πνευμονιόκοκκου είναι η LytA και κατά τη διάρκεια της στατικής φάσης ή ως απόκριση στην πενικιλίνη, απελευθερώνει προϊόντα αποδόμησης του κυτταρικού τοιχώματος του πνευμονιόκοκκου. Ακόμη είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση της πνευμολυσίνης από το κυτταρόπλασμα προς το τέλος της λογαριθμικής φάσης ή κατά τη στατική φάση. Με πιο πρόσφατα στοιχεία, τουλάχιστον για ορισμένα στελέχη, η πνευμολυσίνη απελευθερώνεται και νωρίτερα στη λογαριθμική φάση ανεξάρτητα από τη δράση της LytA. Η πνευμολυσίνη έχει κυτταροτοξική δράση και ενεργοποιεί την κλασική οδό του συμπληρώματος, απουσία ειδικού αντισώματος. Οι αυτολυσίνες LytB, LytC και η δεσμευτική πρωτεΐνη CbrE συμμετέχουν στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα. Κάθε αυτολυσίνη έχει τη δική της λειτουργία. Η αυτολυσίνη A είναι μία αμιδάση, η αυτολυσίνη B είναι μία γλυκοζαμινιδάση και η αυτολυσίνη C είναι μια λυσοζύμη [87,100].

Ακόμη, στην επιφάνεια του πνευμονιόκοκκου εκφράζεται η πρωτεάση της εκκριτικής IgA1. Η κυρίαρχη ανοσοσφαιρίνη των βλεννογόνων είναι η IgA που χρησιμεύει στη συνάθροιση και στον οψωνισμό των παθογόνων. Η πρωτεάση της sIgA1 απελευθερώνει την περιοχή Fc της sIgA1, καθώς επίσης απελευθερώνει κλάσματα Fab τα οποία όμως παραμένουν στη βακτηριακή επιφάνεια όπου εξουδετερώνουν το αρνητικό φορτίο του ελύτρου και ενισχύουν την προσκόλληση [95].

Ο πνευμονιόκοκκος προτιμά να προσκολλάται σε σιαλυλιωμένα σάκχαρα. Έτσι στην επιφάνεια του εκφράζονται δύο ξεχωριστές νευραμιδάσες, η NanA και η NanB όπου η κύρια νευραμιδάση είναι η NanA. Η νευραμιδάση διασπώντας το N-ακετυλονευραμινικό οξύ (ή σιαλικό οξύ) από τις λιποπρωτεΐνες, τους ολιγοσακχαρίτες και τα γλυκολιπίδια αποκαλύπτει πιθανές θέσεις πρόσδεσης για το βακτήριο και έτσι ενισχύει την προσκόλληση. Αυτή η αποκάλυψη των υποδοχέων μπορεί να επιτρέψει την προσκόλληση στο επιθήλιο του ρινοφάρυγγα διαφορετικών ορότυπων που νωρίτερα δεν είχε συναντήσει ο ξενιστής ή να επιτρέψει τον

πολλαπλασιασμό των ήδη υπαρχόντων ορότυπων που έχουν αποικίσει. Ιοί της γρίπης ή της παραγρίπης που έχουν δραστηριότητα νευραμιδάσης δρουν συνεργικά με τον πνευμονιόκοκκο [87,100].

Το 99% των στελεχών πνευμονιόκοκκου που έχουν κλινικά απομονωθεί εκκρίνουν την υαλουρονιδάση η οποία αποικοδομεί το υαλουρονικό οξύ του συνδετικού ιστού κι έτσι διευκολύνει τη βακτηριακή διείσδυση στους ιστούς και τον αποικισμό [100].

Δεν είναι πλήρως κατανοητή η μετατροπή των παθητικών αποικιστικών στελεχών του πνευμονιόκοκκου στον ρινοφάρυγγα σε διεισδυτικά καταστροφικά στελέχη της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Η μεταβολή αυτή μπορεί να είναι αυθόρμητη ή αποτέλεσμα αξιοποίησης ευκαιριών που παρουσιάζονται λόγω εξωτερικών παραγόντων, π.χ. μία προγενέστερη ιογενής λοίμωξη. Ο πνευμονιόκοκκος αποκτάει πρόσβαση στα βρογχιόλια και στις κυψελίδες και μια σειρά από γεγονότα οδηγούν σε φλεγμονή και πνευμονία. Επιπλέον, μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος απευθείας από τον ρινοφάρυγγα. Οι πνευμονιόκοκκοι χρησιμοποιούν τον πολυμερικό υποδοχέα της ανοσοσφαιρίνης για τη μετατόπισή τους στα κύτταρα του επιθηλίου. Η προσκόλληση του πνευμονιόκοκκου στο ρινοφάρυγγα γίνεται σε πολλούς τύπους κυττάρων του επιθηλίου όμως δε μπορεί να προσκολληθεί στο κροσσωτό επιθήλιο του τραχειοβρογχικού δέντρου και για να προσκολληθεί στην κυτταρική επιφάνεια της κυψελίδας χρησιμοποιεί διαφορετικούς υποδοχείς [87].

Με την εξέλιξη της πνευμονίας απογυμνώνεται το αναπνευστικό επιθήλιο, αποκαλύπτοντας την εξωκυττάρια ουσία των βρογχολίων και των κυψελίδων. Τα βακτήρια προσκολλούν στην εξωτερική ουσία με τη συμβολή των συνδεδεμένων στα βακτήρια πρωτεϊνών όπως PclA, PsrP, PepO, PfbA, Pava, PavnB [93]. Μόλις εισέλθουν στις κυψελίδες χρησιμοποιούν αρκετούς υποδοχείς. Το CbpA είναι ο κύριος συνδέτης στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Χρησιμοποιώντας τη φωσφορυλοχολίνη εμπλέκει τον υποδοχέα του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) επιτρέποντας την προσκόλληση στα πνευμονοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά

κύτταρα. Η διείσδυση γίνεται με ενδοκύττωση στα κενοτόπια των κυττάρων του ξενιστή συνδεδεμένα με τον υποδοχέα του PAF. Αυτό το μονοπάτι χρησιμοποιείται από περίπου το 70% των στελεχών του πνευμονιόκοκκου [87].

Με την είσοδο των βακτηρίων στις κυψελίδες προκαλείται οξεία φλεγμονή, που είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας [95]. Το κύριο συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος του πνευμονιόκοκκου που προκαλεί την φλεγμονή είναι το δίκτυο της πεπτιδογλυκάνης μέσα στο οποίο βρίσκεται ομοιοπολικά συνδεδεμένο το τεϊχοϊκό. Η πεπτιδογλυκάνη συνδέεται με τον υποδοχέα CD14 που βρίσκεται στην επιφάνεια των φαγοκυττάρων που με τη σειρά τους συνδέονται με τον TLR-2. Η διασύνδεση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη παραγωγής κυτταροκινών καθώς ξεκινάει ενδοκυτταρική σηματοδότηση που ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο πυρηνικός παράγοντας NF-κΒ του οποίου η έκφραση οδηγεί στην παραγωγή του TNF-α και τις ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-8. Αυτά τα γεγονότα προκαλούν πύκνωση των λοβών και την παθολογική εμφάνιση ερυθράς ηπάτωσης [87,95].

Μέσω της πεπτιδογλυκάνης και του τεϊχοϊκού οξέος ενεργοποιείται άμεσα η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος που οδηγεί στη συσσώρευση λευκοκυττάρων. Ωστόσο ο πνευμονιόκοκκος έχει αναπτύξει στρατηγικές με τις οποίες αναστέλλει την εναπόθεση στην επιφάνεια του, στοιχεία του συμπληρώματος (C3) και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) η οποία μπορεί να δράσει ως οψωνίνη κατά την πρώιμη φλεγμονή συνδεδεμένη απευθείας με τη φωσφορυλοχολίνη. Η συσσώρευση των λευκοκυττάρων και ταυτόχρονα η αργή εξουδετέρωση των βακτηρίων εξαιτίας μη αποτελεσματικού οψωνισμού από το συμπλήρωμα αλλάζουν την παθολογική εμφάνιση των λοβών από ερυθρά σε φαιά ηπάτωση [87].

Εκτός από τη φλεγμονή που προκαλούν τα συστατικά του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος με την αλληλεπίδραση τους με τα κύτταρα, ενεργοποιούν και την κλασική οδό του συμπληρώματος. Η κλασική οδός ενεργοποιείται με ειδικά αντισώματα για τις βακτηριακές επιφανειακές πρωτεΐνες. Όπως ήδη αναφέρθηκε, συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος (πεπτιδογλυκάνη, τεϊχοϊκό οξύ) και το έλυτρο

πολυσακχαρίτη ενεργοποιούν την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος με τη δέσμευση του υδρολυμένου C3. Και οι δύο οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος απελευθερώνουν τα θραύσματα C3a και C5a τα οποία μέσω χημειοτακτισμού οδηγούν σε φλεγμονή. Επιπλέον, ενεργοποιείται η οδός της λεκτίνης όταν η λεκτίνη δεσμεύει τον υδατάνθρακα N-ακετυλο-γλυκοζαμίνη (συστατικό της πεπτιδογλυκάνης). Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός της κονβερτάσης C3 και η εναπόθεση του θραύσματος C3b στη βακτηριακή επιφάνεια. Επιπροσθέτως, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη συνδέεται με τη φωσφορυλοχολίνη και ενεργοποιεί και αυτή τον καταρράκτη αντιδράσεων του συμπληρώματος δεσμεύοντας το θραύσμα C1q. Το αποτέλεσμα είναι η ενίσχυση του οψωνισμού και η μεγαλύτερη απελευθέρωση C3a και C5a. Η παραπάνω διαδικασία μπορεί να διαταραχθεί από την πνευμονιοκοκκική ενδοπεπτιδάση PerO η οποία μπορεί να δεσμεύσει το C1q και με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η επιβίωση των βακτηρίων. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι η έκφραση της PerO στους πνεύμονες οδηγεί στην απελευθέρωση των χημειοκινών IL-8, IP-10, οπότε επιστρατεύονται ουδετερόφιλα, και συμβάλλει στην απόκριση του ξενιστή [95].

Η εμφάνιση αντισωμάτων ειδικά έναντι του έλυτρου οδηγεί τελικά σε μείωση της φλεγμονής και λύση της πνευμονίας. Τα αντισώματα αυτά παρέχουν αποτελεσματικό οψωνισμό ώστε να επέλθει η φαγοκυττάρωση από τα λευκοκύτταρα και να απομακρυνθούν τα βακτήρια. Το στάδιο αυτό παθολογικά εκδηλώνεται από τη φάση της φαιάς ηπάτωσης στη φάση της λύσης. Ο αποτελεσματικός οψωνισμός ή η αντιβιοτική θεραπεία πυροδοτούν την αυτόλυση από την αυτολυσίνη A (LytA) και απελευθερώνεται πεπτιδογλυκάνη και άλλα συστατικά του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Σε αυτό το στάδιο η πνευμολυσίνη, που διατηρείται στο κυτταρόπλασμα μέχρι τη λύση, έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση. Η απελευθέρωση κι άλλων ενζύμων κατά τη λύση των βακτηρίων, όπως η νευραμιδάση, και η παραγωγή υπεροξειδίου (H₂O₂) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO) συμβάλλουν στην έκρηξη φλεγμονωδών μεσολαβητών κατά το θάνατο [87].

Κλινικά χαρακτηριστικά:

Τα συμπτώματα της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας είναι συνήθως αυτά που εμφανίζονται στην τυπική, οξεία πνευμονία που αποκτάται στην κοινότητα. Γενικά στην αρχή προκαλεί ήπιο ερεθισμό της ανώτερης αναπνευστικής οδού που θα μπορούσε να αποδοθεί σε αναπνευστική ιογενή λοίμωξη. Αν η λοίμωξη προχωρήσει στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και δεν αντιμετωπιστεί με τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας, ακολουθεί φλεγμονή με χαρακτηριστικά βακτηριακής πνευμονίας. Στα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνονται ρίγος, κόπωση, πυρετός, βήχας και δύσπνοια. Ο βήχας είναι παραγωγικός με απόχρεμψη πυωδών πτυέλων (μερικές φορές αιμόφυρτων πτυέλων), με άλγος στο στήθος και προοδευτική δύσπνοια. Αν δεν ακολουθηθεί θεραπευτική αγωγή η ασθένεια μπορεί να εξελιχθεί σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, σηπτικό σοκ και θάνατο σε αρκετές ημέρες από την έναρξη [89].

Η εμφάνιση υποτροπιάζουσας πνευμονίας σε διαφορετικά βρογχοπνευμονικά τμήματα θα πρέπει να ερευνηθεί για υποκείμενη κατάσταση ανοσολογικής ανεπάρκειας. Σε άτομα κάτω των 18 ετών μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη από HIV, σε συγγενείς ή επίκτητες ανεπάρκειες των Β-κυττάρων ή σε δυσκινησία των κροσσών ενώ σε άτομα άνω των 65 μπορεί να οφείλεται σε πολλαπλό μυέλωμα ή άλλες διαταραχές του λεμφικού συστήματος [89].

Υπάρχουν περιπτώσεις νεογνών, ηλικιωμένων, ασθενών με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια, ασθενών που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή κ.ά. στις οποίες τα αρχικά συμπτώματα είναι ανεπαίσθητα μέχρι την εκδήλωση των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων βακτηριακής πνευμονίας. Επιπλέον πριν από την εμφάνιση ενδείξεων βακτηριακής πνευμονίας μπορεί να εμφανίζονται συμπτώματα άλλων ασθενειών όπως μηνιγγίτιδας, σήψης, περιτονίτιδας, περικαρδίτιδας κ.ά.. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η καθυστερημένη διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας δυσχεραίνει την αντιμετώπισή της [89].

4.2.2 Πνευμονία από *Haemophilus influenzae*

Το *Haemophilus influenzae* (αιμόφιλος της γρίπης) είναι ένα μη κινητό, μικρό gram-αρνητικό βακτήριο, συνήθως με τη μορφή κοκκοβάκυλλου [101].

Ανακαλύφθηκε το 1892 από το γιατρό Richard Pfeiffer και θεωρήθηκε ως αιτία της γρίπης οπότε αρχικά ονομάστηκε βάκιλλος της γρίπης. Μετά από 4 δεκαετίες διαπιστώθηκε ότι η γρίπη προκλήθηκε από έναν ιό όμως ήδη από το 1920 το βακτήριο είχε επίσημα ονομαστεί *Haemophilus influenzae* [102]. Το επίθετο του είδους δόθηκε λόγω της λανθασμένης πεποίθησης ότι ήταν αιτία της γρίπης ενώ το γένος του είδους αποδίδεται στην απαίτηση του βακτηρίου για ανάπτυξη (υπό αερόβιες συνθήκες) δύο παραγόντων του αίματος, της αιμίνης (παράγοντας Χ) και του δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης (NAD) (παράγοντας V) [103,104]. Αργότερα, το 1931, η βακτηριολόγος Margaret Pittman διέκρινε σε μία λεία αποικία του βακτηρίου δύο τύπους (α και β). Συμπέρανε προσεκτικά ότι οι δύο τύποι οφείλονται στην παρουσία ελύτρου πολυσακχαρίτη [102]. Μεταγενέστερα, ταυτοποιήθηκαν 6 διαφορετικοί ορότυποι (α έως f) με βάση το έλυτρο πολυσακχαρίτη, όπου το στέλεχος *Haemophilus influenzae* ορότυπου b (Hib) προκαλεί κυρίως μηνιγγίτιδα [102,103]. Πριν τη χρήση των αντιβιώσεων η θεραπεία βασιζόταν στη χρήση αντιορού. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η χρήση του εμβολίου συζευγμένου πολυσακχαρίτη *H. influenzae* τύπου b μείωσε δραστικά τα κρούσματα μηνιγγίτιδας που οφείλονται σε Hib. Όμως τις τελευταίες δεκαετίες με την παγκόσμια χρήση του εμβολίου παρατηρήθηκε αύξηση των λοιμώξεων που οφείλονται σε μη τυποποιημένα στελέχη του *H. influenzae* (NTHi, nontypeable *Haemophilus influenzae*) [102,106].

Πλέον τα στελέχη του αιμόφιλου της γρίπης ταξινομούνται σε τυποποιημένα και μη τυποποιημένα ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία, αντίστοιχα, ελύτρου πολυσακχαρίτη. Τα βακτήρια που διαθέτουν έλυτρο εκφράζουν 6 διακριτούς, δομικά και αντιγονικά, πολυσακχαρίτες ελύτρου. Τα τυποποιημένα και μη τυποποιημένα στελέχη, αν και διαφέρουν ως προς την παρουσία ελύτρου, έχουν μορφολογικές και μεταβολικές ομοιότητες. Επιπλέον, είναι αερόβια και προαιρετικά αναερόβια βακτήρια [101,104].

Το *H. influenzae* είναι ένα σημαντικό παθογόνο για τον άνθρωπο που αποικεί στον ρινοφάρυγγα με ασυμπτωματικό τρόπο και σε πολύ μικρότερο βαθμό αποικεί

στον επιπεφυκότα και στον γεννητικό σωλήνα [102,105,107]. Αν και πολλοί θεωρούν ότι είναι ένας αυστηρώς ανθρώπινο παράσιτο, έχουν αναφερθεί λοιμώξεις και σε άλλα πρωτεύοντα θηλαστικά [103]. Τα είδη του *H. influenzae* συμβάλουν ουσιαστικά στη φυσική μικροβιακή χλωρίδα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος των υγιών ανθρώπων. Μετά το πρώτο έτος της ηλικίας τους σχεδόν όλα τα άτομα είναι φορείς ενός ή περισσότερων ειδών του *Haemophilus* [105]. Η μετάδοση γίνεται μέσω σταγονιδίων της αναπνοής ή μέσω άμεσης επαφής με μολυσματικές εκκρίσεις του αναπνευστικού [101].

Το *H. influenzae* προκαλεί πολλές σοβαρές λοιμώξεις, τις οποίες μπορούμε σε γενικές γραμμές να τις χωρίσουμε σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει συστηματικές λοιμώξεις που είτε είναι αποτέλεσμα βακτηριαμίας είτε εμφανίζονται σε συνδυασμό με τη βακτηριαμία. Παραδείγματα συστηματικών λοιμώξεων είναι η μηνιγγίτιδα, η κυτταρίτιδα, η επιγλωττίτιδα, η πυώδης περικαρδίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα και η πνευμονία. Οι λοιμώξεις αυτές εμφανίζονται κυρίως σε μικρά παιδιά και οι περισσότερες προκαλούνται από τυποποιημένα (με έλυτρο) στελέχη (ορότυπου b). Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει λοιμώξεις που προκύπτουν από την προοδευτική εξάπλωση του βακτηρίου εντός του αναπνευστικού συστήματος. Παραδείγματα τέτοιων λοιμώξεων είναι η μέση ωτίτιδα, η ιγμορίτιδα και οι οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Οι λοιμώξεις αυτές, αντιθέτως με εκείνες της πρώτης κατηγορίας προκαλούνται από μη τυποποιημένα (χωρίς έλυτρο) στελέχη *H. influenzae* (NTHi) και γενικά δε σχετίζονται με βακτηριαμία [101,105].

Με την ευρεία χρήση του εμβολίου συζευγμένου πολυσακχαρίτη *H. influenzae* τύπου b η επίπτωση του Hib ως αιτία της πνευμονίας αποκτάται στην κοινότητα μειώθηκε δραστικά. Τα τελευταία χρόνια, μη τυποποιημένα στελέχη και άλλοι τυποποιημένοι ορότυποι, είναι η αιτία για το μεγαλύτερο ποσοστό των διεισδυτικών λοιμώξεων του *H. Influenzae*, στις οποίες περιλαμβάνεται και η βακτηριαμική πνευμονία [106,107]. Σε φτωχές και αναπτυσσόμενες χώρες, στις οποίες δεν είναι διαθέσιμος ο εμβολιασμός, το Hib παραμένει ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της

μηνιγγίτιδας και της πνευμονίας οι οποίες εμφανίζουν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα [101].

Το μεγαλύτερο ποσοστό διεισδυτικών λοιμώξεων που προκαλούνται από το Hib ξεκινούν με την είσοδο του παθογόνου στην κυκλοφορία του αίματος (βακτηραιμία). Η πνευμονία που προκαλείται από Hib στο 50% των περιπτώσεων παρουσιάζει πύκνωση των πνευμόνων με εμπύημα. Στις επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνονται η νεκρωτική πνευμονία και η πυώδης περικαρδίτιδα [101].

Τα μη τυποποιημένα στελέχη (NTHi) έχουν αναγνωρισθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες της βακτηριαμικής ή μη βακτηριαμικής πνευμονίας σε παιδιά και ενήλικες. Ενώ έχει αναγνωρισθεί ο ρόλος των μη τυποποιημένων στελεχών ως αιτιολογικός παράγοντας της πνευμονίας στους ενήλικες τα δεδομένα για την πνευμονία στα παιδιά είναι περιορισμένα [107].

Κυριότεροι παράγοντες λοιμογόνου δράσης:

Το έλυτρο πολυσακχαρίτη έχει σημαντική λοιμογόνο δράση διευκολύνοντας την επιβίωση και την προσκόλληση στα αρχικά στάδια του αποικισμού. Επιπλέον ενισχύει την αντίσταση των βακτηρίων στη φαγοκυττάρωση και τη λύση τους μέσω του συμπληρώματος [101,105,106]. Ακόμη, οι φίμπριες (τριχίδια) που είναι εξωτερικές πολυμερικές δομές και προβάλλουν από την επιφάνεια του βακτηρίου διευκολύνουν την προσκόλληση στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και τον αποικισμό των βλεννογόνων επιφανειών [102,104]. Στελέχη τα οποία δε διαθέτουν έλυτρο και φίμπριες, προσκολλώνται στα επιθηλιακά κύτταρα μέσω δύο ομόλογων γλυκοπρωτεϊνών, τις HMW1 και HMW2, που εμφανίζονται στην επιφάνεια τους [104,106].

Νωρίς στον κυτταρικό κύκλο των μη τυποποιημένων και κάποιων τυποποιημένων *H. influenzae* βιοσυντίθεται ένας λιποολιγοσακχαρίτης (LOS, lipooligosaccharide). Ο LOS, που περιέχει φωσφορυλοχολίνη, είναι τοξικός για τους κροσσούς με αποτέλεσμα την απώλεια της κροσσωτής λειτουργίας και βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου [102,104].

Έχει προσδιοριστεί μια σειρά πρωτεϊνών (P1,P2,P4,P5,P6) της εξωτερικής μεμβράνης του βακτηρίου που δεσμεύουν πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής μήτρας όπως τη βιτρονεκτίνη, τη φμπρονεκτίνη και τη λαμινίνη. Οι πρωτεΐνες αυτές εκτίθενται περισσότερο μετά από βλάβες του επιθηλίου που προκαλούνται λόγω χρόνιας φλεγμονής, ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού και του καπνίσματος [102,104,105].

Τα τυποποιημένα στελέχη του *H. influenzae* για να ξεπεράσουν τις προστατευτικές ιδιότητες της κυρίαρχης ανοσοσφαιρίνης στον βλεννογόνο, IgA, παράγουν ενδοπεπτιδάσες. Για τον *H. influenzae* έχουν ανακαλυφθεί 3 τύποι πρωτεασών της IgA που διασπούν τη βαριά αλυσίδα της IgA1 σε 3 διαφορετικά σημεία στην περιοχή της άρθρωσης, καταστρέφοντας με αυτόν τον τρόπο την προστασία που προσφέρει η IgA στον βλεννογόνο. Οι 3 τύποι πρωτεασών IgA σχετίζονται με τους διαφορετικούς ορότυπους του ελύτρου ενώ τα μη τυποποιημένα στελέχη (NTHi) παράγουν μόνο έναν από τους 3 τύπους [104,106].

Τα στελέχη του *H. influenzae* έχουν την ικανότητα να σχηματίζουν βιοϋμένες που αποτελούνται από ζωντανά και νεκρά βακτήρια καθώς και άλλα κύτταρα. Οι βιοϋμένες είναι προσκολλημένοι στην επιφάνεια του βλεννογόνου. Με την απελευθέρωση εξωκυτταρίου DNA αυξάνεται το πάχος του βιοϋμένα. Με το σχηματισμό βιοϋμένων τα στελέχη του *H. influenzae* προστατεύονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και ενισχύουν την αντίστασή τους στα αντιβιοτικά [102,106]. Βακτήρια που σχηματίζουν βιοϋμένες είναι σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες μέσης ωτίτιδας σε παιδιά και λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε ενήλικες με ΧΑΠ. Για τα μη τυποποιημένα στελέχη (NTHi) είναι συνηθισμένο να σχηματίζουν βιοϋμένες καθώς δε διαθέτουν έλυτρο και σε αποτυχημένες θεραπευτικές αγωγές έχει αναφερθεί ο σχηματισμός βιοϋμένων [106].

Τέλος, ένας νέος παράγοντας λοιμογόνου δράσης, ο παράγοντας επιβίωσης από μακροφάγα (MSF, macrophage survival factor), βρέθηκε ότι εκφράζεται από

γονίδια *slrV* των ΝΤΗι στελεχών που απομονώθηκαν από άτομα φορείς ή νοσούντες. Ο MSF μειώνει τη φαγοκυττάρωση και τη θανάτωση από μακροφάγα [106,108].

4.2.3 Πνευμονία από *Staphylococcus aureus*

Το *Staphylococcus aureus* (χρυσίζων σταφυλόκοκκος) είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα βακτηριακά παθογόνα, σημαντικό παθογόνο για τον άνθρωπο αλλά αποικίζει και σε ζώα [103,104,105]. Πρώτη φορά αναγνωρίστηκε ως αιτιολογικός παράγοντας πυωδών αποστημάτων. Το 1880, πρώτη φορά, ο Σκωτσέζος χειρουργός Alexander Ogston περιέγραψε τους σταφυλόκοκκους σε χειρουργικό απόστημα, από μια άρθρωση του γόνατος, ως μάζες παρόμοιες με τσαμπιά σταφυλιών. Σε αυτήν την ομοιότητα οφείλεται το όνομα του γένους. Αργότερα, το 1884, ο Γερμανός ιατρός Friedrich Julius Rosenbach, με βάση το χρώμα των αποικιών, τους διαφοροποίησε σε *S. aureus* (λατινικό *aurum*=χρυσός) και σε *S. albus* (λατινικό *albus*=λευκός) [110,112]. Οι λοιμώξεις που προκαλεί ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος μπορεί να είναι ήπιες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων όπως κυτταρίτιδα και επιφανειακές δερματικές παθήσεις. Μπορεί όμως να είναι και απειλητικές για τη ζωή όπως ενδοκαρδίτιδα, σήψη, χρόνια οστεομυελίτιδα, βακτηριαμία ή πνευμονία, οι οποίες σχετίζονται με σημαντική θνητότητα [109,110,113,114]. Ακόμη, θεωρείται σημαντικό νοσοκομειακό παθογόνο [111].

Ο *S. aureus* είναι ένα μη κινητό Gram-θετικό κοκκοειδές βακτήριο και παράγει κοαγκουλάση [111,115]. Ανήκει στη φυσιολογική μικροχλωρίδα του ρινικού βλεννογόνου του ανθρώπου σε ποσοστό 20-40% του γενικού πληθυσμού [113,115]. Όταν οι φραγμοί του δέρματος και του βλεννογόνου διαταράσσονται όπως σε χρόνιες δερματικές παθήσεις, σε πληγές και χειρουργικές επεμβάσεις ο σταφυλόκοκκος αποκτάει πρόσβαση στους ιστούς ή στο αίμα και προκαλεί μολύνσεις. Ιδιαίτερα ευάλωτα είναι άτομα με υποβαθμισμένο ανοσοποιητικό σύστημα ή άτομα που φέρουν επεμβατικές ιατρικές συσκευές (τεχνητές αρθρώσεις, κεντρικούς ή περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες) [109,115].

Το *S. aureus* προκαλεί πνευμονία σε παιδιά και ενήλικες [114]. Στα μέσα του 20^{ου} αιώνα, η εμφάνιση και η χρήση αντιβιοτικών όπως η μεθικιλίνη και η πενικιλίνη ενώ αρχικά αποδείχθηκε αποτελεσματική, γρήγορα ο *S. aureus* απέκτησε αντοχή σε αυτά. Οι λοιμώξεις με ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) και με ανθεκτικό στην πενικιλίνη *S. aureus* (PRSA) ήταν δύσκολο να αντιμετωπιστούν [110]. Αρχικά η μεθικιλίνη χρησιμοποιήθηκε ευρέως αλλά αμέσως μετά την εισαγωγή της το 1961 στην Αγγλία περιγράφηκε για πρώτη φορά το στέλεχος MRSA ως νοσοκομειακό παθογόνο. Πλέον η μεθικιλίνη λόγω της τοξικότητάς της έχει αντικατασταθεί από άλλες πενικιλίνες [113,115]. Τα τελευταία 20 χρόνια ο *S. aureus* είναι ένας αναδυόμενος αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση πνευμονίας στην κοινότητα (CAP) ενώ το MRSA προκαλεί σοβαρή πνευμονία της κοινότητας (SCAP) που είναι κρίσιμη ασθένεια με υψηλή θνητότητα [114,116,117]. Ακόμη, είναι ένας από τους πιο κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες στην εμφάνιση πνευμονίας του αναπνευστήρα (VAP) που χαρακτηρίζεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα [114].

Παθογένεση και παράγοντες λοιμογόνου δράσης:

Το *S. aureus*, αντιθέτως με πολλά άλλα παθογόνα βακτήρια που διαθέτουν λίγους παράγοντες λοιμογόνου δράσης, παράγει μια πληθώρα μολυσματικών παραγόντων. Σε αυτούς περιλαμβάνονται πολλές τοξίνες, πρωτεΐνες ανοσοδιαφυγής και μια τεράστια ποικιλία πρωτεϊνικών και μη πρωτεϊνικών παραγόντων που του επιτρέπουν τον αποικισμό και τη διαφυγή από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Το *S. aureus* προσαρμόζεται εξαιρετικά στον ξενιστή του, παράγοντας πρωτεΐνες ανοσοδιαφυγής που επιτρέπουν την επιβίωση του. Ο στόχος των πρωτεϊνών αυτών είναι τα ουδετερόφιλα τα οποία επιτίθενται στα παθογόνα με πληθώρα μηχανισμών, οπότε το *S. aureus* έχει αναπτύξει ευρύ φάσμα μηχανισμών ανοσοδιαφυγής. Πολλά από τα γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες λοιμογόνου δράσης βρίσκονται σε κινητά γενετικά στοιχεία (MGEs) και ο συνδυασμός τους μεταξύ των κλώνων μπορεί να διαφέρει ουσιαστικά. Η συσχέτιση του τύπου ή της επιθετικότητας της λοίμωξης από *S. aureus* με κάποιους από τους λοιμογόνους

παράγοντες είναι δύσκολο να διευκρινιστεί καθώς πολλοί από αυτούς πιθανώς έχουν περιττές ή αλληλεπικαλυπτόμενες λειτουργίες [109,113,115]. Παρακάτω παρουσιάζονται κάποιοι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες λοιμογόνου δράσης.

Στις περισσότερες των περιπτώσεων λοίμωξης από *S.aureus* προηγείται ο ρινικός αποικισμός, συνήθως ασυμπτωματικός. Πιο σπάνια οι λοιμώξεις, ιδιαίτερα στο νοσοκομειακό περιβάλλον όταν δεν είναι βέλτιστες οι πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων, μπορεί να οφείλονται σε μολύνσεις κατά τη διαχείριση τραυμάτων ή στις τοποθετήσεις καθετήρων [109,115]. Ο ρινικός αποικισμός από το *S. aureus* επηρεάζεται και από άλλα είδη μικροοργανισμών που η παρουσία τους στη ρινική μικροχλωρίδα συσχετίζεται με την παρουσία ή την απουσία του βακτηρίου αυτού [115]. Επιπλέον προγενέστερη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης με επακόλουθη απώλεια της λειτουργίας των κροσσών και των καλυκοειδών κυττάρων ευνοεί την προσκόλληση του *S. aureus* στον βλεννογόνο του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με αποτέλεσμα τη μετάβαση από τον αποικισμό στην πνευμονία [116].

Η πνευμονία της κοινότητας που προκαλείται από το *S. aureus* μπορεί να αποκτηθεί μέσω της αναπνευστικής οδού ή της βακτηριαμικής εξάπλωσης [116,118]. Το 75% των στελεχών *S. aureus* που έχουν απομονωθεί σε κλινικά δείγματα διαθέτουν έλυτρο πολυσακχαρίτη. Το έλυτρο προσφέρει στο βακτήριο ανθεκτικότητα στη φαγοκυττάρωση και κάλυψη των αντιγόνων που βρίσκονται στην επιφάνειά του. Ωστόσο, το έλυτρο δεν εμποδίζει πλήρως τον οψωνισμό ή τη δέσμευση ειδικών αντισωμάτων καθώς δεν έχει μεγάλο πάχος [113]. Κύρια συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος του *S. aureus* είναι το λιποτεϊχοϊκό οξύ και η πεπτιδογλυκάνη. Το υδρόφοβο τμήμα του λιποτεϊχοϊκού οξέος προσκολλάται στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή. Η πεπτιδογλυκάνη αναγνωρίζει και συνδέεται ομοιοπολικά με τις επιφανειακές πρωτεΐνες προσκόλληση (πχ. MSCRAMM- microbial surface components recognizing adhesives matrix molecules) [115,119,120].

Δύο τοξίνες, η α-αιμολυσίνη και η PVL είναι από τους σημαντικότερους λοιμογόνους παράγοντες που δημιουργούν σοβαρές επιπλοκές της πνευμονίας [116]. Η α-αιμολυσίνη (Hla) ή α-τοξίνη όταν αλληλεπιδρά με την επιφανειακή στα

κύτταρα του ξενιστή μεταλλοπρωτεΐνη ADAM-10 σχηματίζει πόρους στην πλασματική μεμβράνη των κυττάρων αυτών. Η α-αιμολυσίνη σχηματίζει πόρους και λύει μακροφάγα, υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων, κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, κύτταρα του πνευμονικού ενδοθηλίου και ερυθροκύτταρα. Ωστόσο, δεν προκαλεί λύση των κοκκιοκυττάρων. Η αλληλεπίδραση της α-αιμολυσίνης με την ADAM-10 οδηγεί στην απελευθέρωση μορίων ενδοκυτταρικής σηματοδότησης. Η δράση της συνδέεται με μείωση της συχνότητας δονήσεως των κροσσών, αυξημένη αγγειακή διαρροή και αυξημένη διαπερατότητα των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών. Η έκφραση της α-αιμολυσίνης είναι υψηλή και για τα στελέχη USA300 του MRSA [114,119,120].

Η λευκοκτονίνη Panton-Valentine (PVL) είναι άλλη μία τοξίνη που σχηματίζει πόρους στα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα (PMNs), στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα και μπορεί να προκαλέσει νέκρωση του αναπνευστικού επιθηλίου και του παρεγχύματος. Έχει παρατηρηθεί ότι αναγνωρίζεται από τον TLR-2 και οδηγεί σε πρόκληση φλεγμονής στον πνεύμονα. Τα στελέχη USA300 του MRSA εκφράζουν τη λευκοκτονίνη Panton-Valentine η οποία δρα συνεργικά με άλλους παράγοντες λοιμογόνου δράσης (πχ. αιμολυσίνη, μοντουλίνες διαλυτές σε φαινόλη). Μια ανησυχητική αναδυόμενη λοίμωξη που οδηγεί συχνά στο θάνατο είναι η νεκρωτική πνευμονία της κοινότητας που οφείλεται σε στελέχη *S.aureus* που εκφράζουν τη PVL και οι περισσότερες των περιπτώσεων αφορούν παιδιά και εφήβους. Πρόκειται για μια ταχέως εξελισσόμενη εκτεταμένη πνευμονία με επιπλοκές όπως οξεία αναπνευστική δυσχέρεια με συλλογή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα, αιμόπτυση και λευκοπενία [115,116,119,120].

Οι μικροβιακές επιφανειακές συνιστώσες που αναγνωρίζουν οικογένειες μορίων συγκολλητικής μήτρας (MSCRAMMs) είναι ένα σύνολο επιφανειακών πρωτεϊνών του *S. aureus* οι οποίες συνδέονται με πρωτεΐνες εξωκυτταρικής μήτρας και επιτρέπουν την προσκόλληση και τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων σε τραυματισμένους ιστούς. Οι πρωτεΐνες αυτές αναγνωρίζουν το κολλαγόνο, τη φιβρονεκτίνη και το ινωδογόνο [115,119]. Οι πρωτεΐνες δέσμωσης φιβρονεκτίνης

δε διευκολύνουν τον ρινικό αποικισμό αλλά διευκολύνουν την προσκόλληση των στελεχών του *S.aureus* στα αδιαφοροποίητα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών [120]. Η πρωτεΐνη δέσμησης του κολλαγόνου (κωδικοποιείται από το γονίδιο *cap*) δεσμεύει το κολλαγόνο στους ιστούς. Η πρωτεΐνη αυτή δεσμεύοντας το θραύσμα C1q αναστέλλει την ενεργοποίηση της κλασικής οδού του συμπληρώματος. Η δράση της έχει αποδειχθεί σε περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας και κερατίτιδας όμως στους αεραγωγούς η δράση της σχετίζεται μόνο με στελέχη που εκφράζουν τη PVL [113,119,120]. Ο παράγοντας συγκόλλησης B (ClfB) είναι μια πρωτεΐνη δέσμησης του ινωδογόνου [119] που προωθεί την αναπνευστική λοίμωξη μεσολαβώντας στην προσκόλληση των *S. aureus* στις κυτοκερατίνες των ρινικών επιθηλιακών κυττάρων [119,120].

Ακόμα μία πρωτεΐνη που ανήκει στις MSCRAMMs είναι η σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A (SpA). Εκφράζεται σχεδόν από όλα τα στελέχη του *S. aureus* και εκκρίνεται κατά τη φάση ανάπτυξης. Είναι από τους πιο πολύπλοκους λοιμογόνους παράγοντες του *S. aureus* καθώς αλληλεπιδρά με πολλαπλούς τρόπους με την ανοσολογική σηματοδότηση του ξενιστή. Η πρωτεΐνη A συνδέεται με τον παράγοντα von Willebrand ο οποίος μεσολαβεί στην προσκόλληση αιμοπεταλίων στα σημεία ενδοθηλιακής βλάβης, παρεμβαίνει στον οψωνισμό δεσμεύοντας την IgG, αλληλεπιδρά με τα B-λεμφοκύτταρα μειώνοντας την επίκτητη ανοσολογική απόκριση και συνδέεται με έναν υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) [113,119,120].

4.3 Χαρακτηριστικές άτυπες πνευμονίες

4.3.1 Πνευμονία από *Chlamydomphila pneumoniae*

Το *Chlamydomphila pneumoniae* (χλαμύδιο της πνευμονίας) είναι ένα υποχρεωτικά ενδοκυττάριο Gram-αρνητικό βακτήριο, ευρέως διαδεδομένο παθογόνο του αναπνευστικού συστήματος, που προκαλεί λοιμώξεις κυμαινόμενης σοβαρότητας όπως ιγμορίτιδα, φαρυγγίτιδα, βρογχίτιδα και οξεία πνευμονία [121,122,123]. Το χλαμύδιο αυτό πρώτη φορά ανακαλύφθηκε το 1965 στον

επιπεφυκότα ενός παιδιού που συμμετείχε σε δοκιμαστικό εμβολιασμό κατά του τραχώματος. Τότε απομονώθηκε και αναπτύχθηκε σε κρόκο εμβρυοφόρου αυγού όρνιθας, η μόνη διαθέσιμη μέθοδος εκείνη την περίοδο για την ανάπτυξη χλαμυδίων. Το 1971, με την ανάπτυξη και τη διαθεσιμότητα καλύτερων μεθόδων καλλιέργειας κυττάρων μελετήθηκε εκ νέου. Τότε παρατηρήθηκε σε κυτταροκαλλιέργεια πως ο μικροοργανισμός αυτός σχηματίζει μέσα σε κύτταρα ξενιστές στρογγυλά και πυκνά έγκλειστα. Σύμφωνα με τις ορολογικές μελέτες ο οργανισμός δεν ήταν αιτιολογικό παθογόνο για νόσους των οφθαλμών και τελικά ο ρόλος του καθορίστηκε το 1983. Τότε απομονώθηκε από το αναπνευστικό σύστημα ενός φοιτητή με φαρυγγίτιδα [91,124]. Μέχρι το 1989 θεωρούσαν το παθογόνο αυτό ως στέλεχος του *Chlamydia psittaci* εξαιτίας μερικών παρόμοιων χαρακτηριστικών ενώ γνώριζαν πως δεν είναι *Chlamydia trachomatis* [125]. Με βάση την ανάλυση αλληλουχίας του γονιδιώματος του και την μελέτη της μορφολογίας του με μικρογράφημα ηλεκτρονίων, αναγνωρίστηκε το 1989 ως το τρίτο είδος του γένους *Chlamydia* και ονομάστηκε *Chlamydia pneumoniae* [91,125]. Από το 1999 με βάση την αλληλούχηση του ριβοσωμικού RNA το χλαμύδιο της πνευμονίας ανήκει πλέον στο γένος *Chlamydomorpha* αν και στις δημοσιεύσεις χρησιμοποιούνται και τα δύο ονόματα [91].

Το χλαμύδιο της πνευμονίας μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων [124]. Περίπου το 70% των μολύνσεων που προκαλεί είναι ασυμπτωματικές ή χαρακτηρίζονται από ήπια συμπτώματα. Ενώ το 30% των μολύνσεων οδηγούν σε άτυπη πνευμονία της κοινότητας, βρογχίτιδα και λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού [124,126]. Εκτός των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος το χλαμύδιο της πνευμονίας εμπλέκεται και στην παθογένεση του άσθματος, της ΧΑΠ, του καρκίνου του πνεύμονα και νευρολογικών διαταραχών (σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος Alzheimer). Σύμφωνα με πιο πρόσφατες μελέτες σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση, την αρθρίτιδα και τη στεφανιαία νόσο [121,122,126].

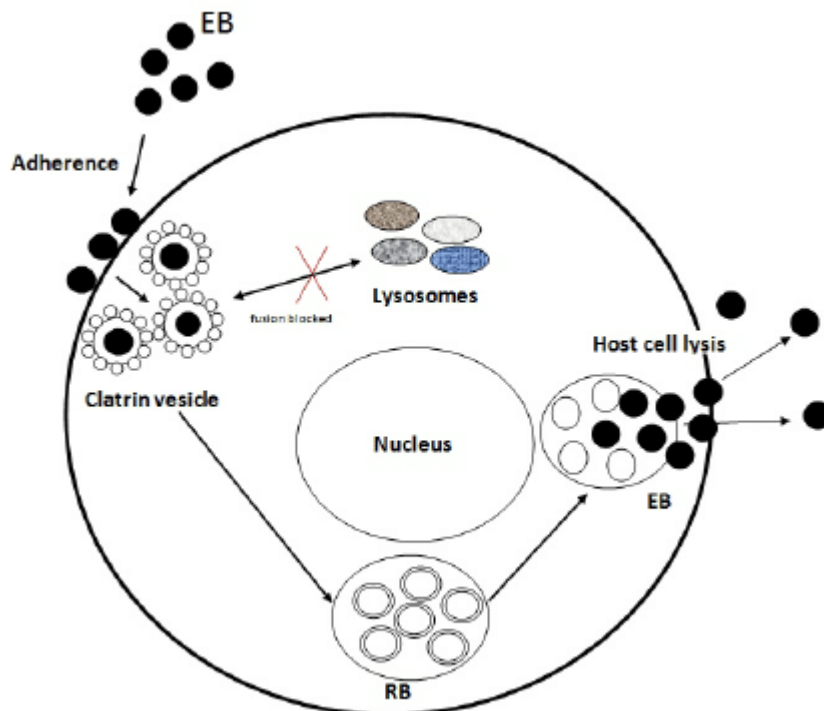
Το χλαμύδιο της πνευμονίας είναι παγκοσμίως διαδεδομένο παθογόνο που προκαλεί ενδημίες ή επιδημίες και ένα ποσοστό περίπου έως 20% της πνευμονίας

που αποκτάται στην κοινότητα οφείλεται στο παθογόνο αυτό [83,124,126]. Η επίπτωση διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, τη γεωγραφική θέση και τις διαγνωστικές μεθόδους [83,124]. Στις δυτικές χώρες εμφανίζεται μεγαλύτερο ποσοστό νέων μολύνσεων σε παιδιά ηλικίας 5 έως 15 ετών. Ακόμη κρούσματα πνευμονίας που αποκτάται σε χώρους φροντίδας ηλικιωμένων οφείλονται στο χλαμύδιο της πνευμονίας [126]. Η πλειοψηφία του πληθυσμού θα εκτεθεί σε αυτό το παθογόνο τουλάχιστον μία φορά στη ζωή του. Σύμφωνα με οροεπιδημιολογικές μελέτες, όπου αξιολογήθηκε ο τίτλος αντισωμάτων IgG στον γενικό πληθυσμό, ανιχνεύτηκε το χλαμύδιο της πνευμονίας στο 50% των ενηλίκων. Στα παιδιά προσχολικής ηλικίας ο επιπολασμός αντισωμάτων είναι αρκετά χαμηλός, και από τη σχολική ηλικία αυξάνεται όπου για ηλικίες 60 έως 70 ετών φτάνει στο 80%. Η σύγκριση του ποσοστού νόσησης και του ποσοστού οροεπιπολασμού και η σταθερή αύξηση του τελευταίου υποδεικνύουν ότι συνήθως η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική καθώς και ότι είναι συχνές οι επαναλοιμώξεις ή οι χρόνιες λοιμώξεις [83,91,126].

Η πνευμονία από το χλαμύδιο της πνευμονίας δεν χαρακτηρίζεται από κάποιο σύνολο ειδικών συμπτωμάτων και σημείων. Ο χρόνος επώασης είναι περίπου 3-4 εβδομάδες. Η υποξεία έναρξη της νόσου είναι συχνή. Η εξέλιξη της λοίμωξης μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια ή υποτροπιάζουσα (λόγω επαναλοιμώξεων) ή απλώς το άτομο να είναι φορέας [124,126]. Η νόσος σπάνια οδηγεί στο θάνατο αλλά μπορεί να εξελιχθεί σοβαρά κυρίως για ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ηλικιωμένους, άτομα με χρόνιες παθήσεις ή περιπτώσεις συλλοίμωξης με άλλα βακτήρια (πχ. πνευμονιόκοκκος). Η πνευμονία συνήθως ξεκινάει με τα συμπτώματα της φαρυγγίτιδας, της λαρυγγίτιδας ή της ιγμορίτιδας. Δηλαδή μπορεί να εμφανίζεται βραχνάδα, πονόλαιμος και ρινόρροια που σπάνια συνοδεύονται από πυρετό. Τα ήπια συμπτώματα μπορεί να διαρκέσουν από 1 έως 4 εβδομάδες και καθώς υποχωρούν εμφανίζεται σταδιακά παρατεταμένος βήχας και δύσπνοια. Συνεπώς, ο χρόνος που μεσολαβεί από την έναρξη των ήπιων συμπτωμάτων μέχρι να κριθεί απαραίτητη η κλινική εξέταση είναι μεγαλύτερος από άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η ακτινογραφία θώρακος θα επιβεβαιώσει την ύπαρξη πνευμονίας αλλά είναι παρόμοια με εκείνες άλλων πνευμονιών, οπότε δεν υποδηλώνει το αιτιολογικό

παθογόνο [91,124,126]. Αρχικά στην ακτινογραφία κυριαρχεί ένα μοτίβο μονόπλευρων κυψελιδικών διηθήσεων ή η εικόνα της βρογχοπνευμονίας. Συνήθως τα ευρήματα περιορίζονται σε ένα μόνο λοβό και συχνότερα προσβάλλεται ο κάτω λοβός [127]. Συλλογή υπεζωκοτικού υγρού παρατηρείται σε πιο σοβαρή νόσηση. Σπάνια εμφανίζεται λευκοκυττάρωση αλλά συχνά η ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων είναι αυξημένη. Παρά τη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας η πλήρη ανάρρωση καθυστερεί [91,124,126].

Το χλαμύδιο της πνευμονίας μολύνει κυρίως τα επιθηλιακά κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου. Όμως έχει αποδειχθεί ότι ευαίσθητα σε μόλυνση είναι και τα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα [122,126]. Τα χλαμύδια έχουν έναν μοναδικό κύκλο ανάπτυξης κατά τον οποίο παρουσιάζονται με διαφορετικές μορφές. Στο κύτταρο-στόχο μπορούν να προσκολληθούν τα στοιχειώδη σωματίδια (EBs), τα οποία είναι εξωκυττάρια μορφές των χλαμυδίων, και να προάγουν τη φαγοκυττάρωση τους από το κύτταρο-στόχο. Το στοιχειώδες σωματίδιο είναι μεταβολικά ανενεργό, όμως είναι λοιμογόνο. Τα στοιχειώδη σωματίδια επιβιώνουν μέσα στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή εντός χλαμυδιακών εγκλείστων και διαθέτουν μηχανισμούς για να αναστέλλουν τη φαγολυσosomalική σύντηξη. Στη συνέχεια μετατρέπονται σε δικτυωτά σωματίδια (RBs) τα οποία είναι μη μολυσματικά αλλά μεταβολικά ενεργά και πολλαπλασιάζονται. Μετά διαφοροποιούνται σε νέα στοιχειώδη σωματίδια και απελευθερώνονται με τη λύση του κυττάρου. Ο κύκλος ανάπτυξης ολοκληρώνεται σε 48 με 74 ώρες και είναι χαρακτηριστικός της οξείας λοίμωξης από χλαμύδια [83,121,123]. Κατά την παρουσία ανασταλτικών ανάπτυξης όπως παρουσία ιντερφερόνης-γ, αντιβιοτικών ή κατά την έλλειψη ορισμένων θρεπτικών συστατικών μπορεί να εμφανιστούν χλαμυδιακά έγκλειστα που περιέχουν μη τυπικά δικτυωτά σωματίδια και είναι ανώμαλες μορφές που ονομάζονται ανώμαλα σωματίδια (ABs). Με την αφαίρεση των ανασταλτικών παραγόντων τα ανώμαλα σωματίδια μετατρέπονται σε δικτυωτά σωματίδια και αυτά με τη σειρά τους διαφοροποιούνται σε στοιχειώδη σωματίδια [83,121]. Τα ανώμαλα σωματίδια παρατηρούνται σε επίμονες ή χρόνιες λοιμώξεις από το χλαμύδιο της πνευμονίας [121,126].



Εικόνα 4.1: Σχηματική αναπαράσταση του κύκλου ζωής του *Chlamydomphila pneumoniae* [128].

Στους λοιμογόνους παράγοντες του χλαμυδίου της πνευμονίας περιλαμβάνονται πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης (OmcB, OmpA, OmpB, Omp3), πρωτεΐνες που βρίσκονται στη μεμβράνη του έγκλειστου, χλαμυδιακές πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (πχ. cHsp60, GroEL-1), ο χλαμυδιακός πολυσακχαρίτης (cLPS), πεπτιδογλυκάνες και το εκκριτικό σύστημα τύπου III. Ωστόσο, ο ρόλος αυτών των παραγόντων στην αλληλεπίδραση του χλαμυδίου της πνευμονίας με το κύτταρο-ξενιστή δεν έχει αναγνωριστεί πλήρως [121,122,123].

Το εκκριτικό σύστημα τύπου III προεξέχει από την εξωτερική μεμβράνη και εκφράζεται σε οξεία και σε χρόνια λοίμωξη. Η λειτουργία του μοιάζει με εκείνη της σύριγγας επιτρέποντας στο χλαμύδιο της πνευμονίας να μεταφέρει τοξικές πρωτεΐνες του στο κυτταρόπλασμα στο κύτταρο-ξενιστή οι οποίες ρυθμίζουν την κυτταρική απόκριση προς όφελος του παθογόνου [121].

4.3.2 Πνευμονία από *Mycoplasma pneumoniae*

Το *Mycoplasma pneumoniae* (μυκόπλασμα της πνευμονίας) είναι ένα κοινό παθογόνο του αναπνευστικού συστήματος και οι ασθένειες που προκαλεί είναι κυμαινόμενης βαρύτητας, από ήπιες λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού έως σοβαρή άτυπη πνευμονία [20,129,130]. Πρώτη φορά απομονώθηκε από άνθρωπο το 1944 από τους Eaton et al, σε ιστοκαλλιέργεια από πτύελα ασθενών με πρωτοπαθή άτυπη πνευμονία. Έγινε γνωστό ως παράγοντας Eaton και από δοκιμαστικές μελέτες σε εθελοντές που διεξήχθησαν την δεκαετία του 1950, προέκυψαν ακλόνητες ενδείξεις πως προκαλεί λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Αρχικά, θεωρήθηκε πως πρόκειται για ιό μέχρι που αποδείχθηκε η αποτελεσματική δράση των αντιβιοτικών εναντίον του και όταν καλλιεργήθηκε από τους Chanock et al ταξινομήθηκε, το 1963, ως *Mycoplasma pneumoniae* [20,131,132,133].

Το μυκόπλασμα της πνευμονίας είναι ένας από τους μικρότερους ελεύθερους ζωντανούς μικροοργανισμούς, αλλά είναι και παράσιτο. Είναι ένα μη κινητό, πολυμορφικό βακτήριο και σε αντίθεση με άλλα βακτήρια δε διαθέτει κυτταρικό τοίχωμα. Λόγω της έλλειψης κυτταρικού τοιχώματος δεν αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά, όπως οι β-λακτάμες, που αναστέλλουν τη σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος [91,130,133]. Επιπλέον, λόγω της απουσίας κυτταρικού τοιχώματος εμφανίζεται με πολυμορφικές δομές και δεν είναι ορατό στη χρώση κατά Gram. Η καλλιέργεια του μυκοπλάσματος είναι δύσκολη απαιτώντας ειδικά μέσα καλλιέργειας και μεγάλο χρόνο επώασης [133,134]. Ανιχνεύεται στις εκκρίσεις της αναπνευστικής οδού αλλά μετά από πολλές εβδομάδες οξείας μόλυνσης [134].

Το μυκόπλασμα της πνευμονίας διαθέτει πλασματική μεμβράνη τριών στιβάδων και προσκολλάται στις κυτταρικές μεμβράνες των κυττάρων-στόχων μέσω υποδοχέων του νευραμινικού οξέος [133]. Διαθέτει μικρό γονιδίωμα και μόλις εισέλθει στο κύτταρο-στόχο αναπαράγεται με απλή διαίρεση. Για τη σύνθεση της κυτταρικής του μεμβράνης απαιτεί χοληστερόλη και για τη σύνθεση του DNA απαιτεί πρόδρομες ενώσεις νουκλεϊκών οξέων [91,131,135].

Το μυκόπλασμα της πνευμονίας αποικίζει το αναπνευστικό επιθήλιο στο ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα [20,129,136]. Οι λοιμώξεις που προκαλεί παγκοσμίως, εμφανίζονται χωρίς ιδιαίτερες εποχιακές διακυμάνσεις με ενδημικό ή επιδημικό χαρακτήρα. Οι επιδημικές εξάρσεις εμφανίζονται περιοδικά, περίπου κάθε 3 έως 7 έτη με διάρκεια αρκετών μηνών [20,133,135]. Η παρατεταμένη διάρκεια των επιδημιών μπορεί να εξηγηθεί λόγω της μακράς περιόδου επώασης (1-3 εβδομάδες), του χαμηλού ρυθμού μετάδοσης και του επίμονου αποικισμού του αναπνευστικού [20]. Η μετάδοση γίνεται συνήθως μεταξύ ατόμων που βρίσκονται σε στενή επαφή μέσω αερομεταφερόμενων σταγονιδίων που εξαπλώνονται με τον βήχα και το φτέρνισμα [20,134,136], όπως φαίνεται και από τις εξάρσεις κρουσμάτων που έχουν παρατηρηθεί σε σχολεία, στρατώνες και ιδρύματα νοσηλείας [20,133,135].

Οι λοιμώξεις που προκαλεί το μυκόπλασμα της πνευμονίας αφορούν όλες τις ηλικιακές ομάδες αλλά είναι πιο συχνές για ηλικίες από 5 έως 40 έτη [133,134]. Συνήθως προκαλεί ήπιες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών, ενώ σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους μπορεί να προκαλέσει βρογχοπνευμονία και να απαιτείται νοσηλεία [137]. Για τις ηλικίες από 5 έως 20 ετών είναι ο πιο κοινός αιτιολογικός παράγοντας της πνευμονίας που αναπτύσσεται στην κοινότητα σε ποσοστό έως 40% [91,133,136,138]. Στις λοιμώξεις που προκαλεί στο ανώτερο αναπνευστικό παρατηρείται συχνά η φαρυγγίτιδα ενώ λιγότερο συχνά η ιγμορίτιδα και η μέση ωτίτιδα. Άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού που παρατηρούνται είναι η βροχιολίτιδα, η βρογχίτιδα, η τραχειοβρογχίτιδα και η πνευμονία [129,135,136]. Η πιο κοινή λοίμωξη που προκαλεί στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα είναι η τραχειοβρογχίτιδα ενώ ένα ποσοστό 10-40% των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού θα εξελιχθούν σε πνευμονία. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι λοιμώξεις εξελίσσονται σε πιο σοβαρή πνευμονία με συλλογή υπεζωκτικού υγρού, με πολλαπλή οργανική δυσλειτουργία και μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα μακροπρόθεσμες βλάβες όπως οι βρογχεκτασίες ή η αποφρακτική βρογχιολίτιδα [136].

Στα αρχικά συμπτώματα της πνευμονίας περιλαμβάνονται πονόλαιμος, κεφαλαλγία, γενική αδιαθεσία και οξεία έναρξη πυρετού. Μετά την πάροδο 3 έως 7 ημερών εμφανίζεται μη παραγωγικός βήχας (που αργότερα μπορεί να δώσει μικρές ποσότητες πτυέλων) και στην ακτινογραφία θώρακος εμφανίζονται ενδείξεις πνευμονίας. Δύσπνοια μπορεί να εμφανιστεί σε πιο σοβαρές περιπτώσεις. Συνήθως ο πυρετός κυμαίνεται από 38 °C έως 39,5 °C. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να διαπιστωθεί ήπια ταχύπνοια και διάσπαρτοι ρόγχοι [20,91,135].

Το μυκόπλασμα της πνευμονίας έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις άσθματος σε παιδιά και ενήλικες. Η λοίμωξη μπορεί να προηγείται της εμφάνισης άσθματος ή να επιδεινώσει το άσθμα ή να συσχετίζεται με χρόνια άσθμα [20,135,137]. Επιπλέον είναι υπεύθυνο για μη πνευμονικές ασθένειες όπως οξεία ηπατίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, παιδική εγκεφαλίτιδα, αρθρίτιδα, αιμολυτική αναιμία, νεφρίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα, μυοκαρδίτιδα κ.ά.. Ακόμη, εμπλέκεται σε βλεννοδερματικές αλλοιώσεις με πιο κοινή το πολύμορφο ερύθημα ενώ πιο σοβαρό είναι το σύνδρομο Steven-Johnsons [20,91,134,135,136].

Στη παθογένεια του μυκοπλάσματος της πνευμονίας και στις επιπλοκές που δημιουργεί εμπλέκονται διάφοροι λοιμογόνοι παράγοντες. Αρχικό στάδιο της λοιμώξεως είναι η προσκόλληση του παθογόνου στα κύτταρα του κροσσωτού επιθηλίου της αναπνευστικής οδού. Μετά τον πολλαπλασιασμό, τα βακτήρια εξαπλώνονται στα κύτταρα του κατώτερου αναπνευστικού και προκαλούν πνευμονία. Μέσω ενός εξειδικευμένου «οργανιδίου προσκόλλησης» προσκολλάται σε υποδοχείς, σιαλυλιωμένες γλυκοπρωτεΐνες και θειωμένα γλυκολιπίδια, του κυττάρου-στόχου [136,137]. Στην επιφάνεια του οργανιδίου προσκόλλησης βρίσκονται οι κύριες προσκολλητίνες (P1, P30) και διάφορες βοηθητικές πρωτεΐνες (P40, P90, protein A, HMW1, HMW2, HMW3) οι οποίες αλληλεπιδρούν με τις κύριες προσκολλητίνες [129,131,136,137]. Η φύση και η πυκνότητα των υποδοχέων στο κύτταρο-στόχο επηρεάζουν την προσκόλληση και την ολισθαίνουσα κινητικότητα του μυκοπλάσματος της πνευμονίας [136]. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα η αλληλεπίδραση του οργανιδίου προσκόλλησης με τα κύτταρα του αναπνευστικού

επιθηλίου μπορεί να προκαλέσει αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού στο κύτταρο-στόχο με αποτέλεσμα την ενδοκυτταρική διείσδυση του παθογόνου [129,131,136]. Η προσκόλληση και η κυτταρική διείσδυση έχουν σαν αποτέλεσμα τη βλάβη των κροσσών και τη διαταραχή των βιοχημικών διεργασιών των κυττάρων-στόχων. Οι διεργασίες που διαταράσσονται είναι ο μεταβολισμός της γλυκόζης, η πρόσληψη αμινοξέων και η πρωτεϊνοσύνθεση [129,136]. Επιπλέον, σημαντικό βήμα στην παθογένεση είναι το οξειδωτικό στρες που είναι αποτέλεσμα παραγωγής υπεροξειδίου του υδρογόνου και ριζών οξυγόνου που παράγονται κατά την ενδοκυττάρωση είτε από το παθογόνο είτε από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και προκαλούν αλλοιώσεις και κυτταρικές βλάβες [129,136,137].

Πολλές από τις λιποπρωτεΐνες που έχουν εντοπιστεί στο μυκόπλασμα της πνευμονίας εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς τύπου Toll (TLR1, TLR2 και TLR6) οι οποίοι διεγείρουν την απελευθέρωση προφλεγμονώδων κυτοκινών όπως των ιντερλευκινών IL-1 και IL-6, του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF- α) και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών της οδού του NK-kB [131,135,136].

Ένα σημαντικό βήμα για την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας του μυκοπλάσματος της πνευμονίας έγινε τα τελευταία χρόνια με την ανακάλυψη, από τους Kannan et al, μιας τοξίνης που κωδικοποιείται από το MPN372. Η τοξίνη αυτή καταλύει τη ριβοζυλίωση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και προκαλεί εκτεταμένο εκφυλισμό των κενοτοπίων. Η δράση της επάγει την πνευμονική λεμφοκυτταρική και ηωσινόφιλη φλεγμονή και ως εκ τούτου οδηγεί σε πιο σοβαρή πνευμονία με εκδήλωση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Εκ του αποτελέσματος της δράσης της ονομάστηκε τοξίνη CARDS (Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome) [129,137,139].

4.3.3 Πνευμονία από *Legionella pneumophila*

Τα βακτήρια του γένους *Legionella* ανακαλύφθηκαν το 1977 κατά την εντατική διερεύνηση ενός μεγάλου ξεσπάσματος σοβαρής πνευμονίας ανάμεσα στα μέλη της Αμερικανικής Λεγεώνας που συμμετείχαν σε ένα συνέδριο το 1976 στη Φιλαδέλφεια.

Τότε το βακτήριο που απομονώθηκε ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας και ονομάστηκε *Legionella pneumophila* (λεγιονέλλα πνευμονόφιλη). Από τα 182 άτομα που νόσησαν, οι 147 νοσηλεύτηκαν ενώ οι 29 δεν ανταποκρίθηκαν στα αντιβιοτικά της β-λακτάμης και πέθαναν. Η λοίμωξη ονομάστηκε νόσος των Λεγεωνάριων. Στη συνέχεια οι νέες τεχνικές απομόνωσης και ανάπτυξης των βακτηρίων οδήγησαν στην αναδρομική μελέτη λοιμώξεων που είχαν προκαλέσει πνευμονία και δεν είχε βρεθεί το αιτιολογικό παθογόνο, καθώς και στην απομόνωση βακτηρίων *Legionella* από το περιβάλλον. Σε αυτές τις μελέτες βακτήρια που τα προηγούμενα έτη είχαν θεωρηθεί πως ανήκαν στο γένος *Rickettsia*, ταυτοποιήθηκαν ως είδη του γένους *Legionella* [140,141].

Από το 1977 έχουν εντοπιστεί και απομονωθεί από υδάτινο περιβάλλον 58 είδη *Legionella*, εκ των οποίων περίπου 30 προκαλούν λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στον άνθρωπο. Υπό κατάλληλες συνθήκες τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα μπορούν να μολυνθούν από οποιοδήποτε είδος *Legionella*. Περίπου το 90% των ασθενών της νόσου των Λεγεωνάριων έχουν προσβληθεί από το *L. pneumophila* και το 84% των περιπτώσεων παγκοσμίως οφείλεται στην ορομάδα 1 από τις 15 ορομάδες που έχουν περιγραφεί για αυτό το είδος [140,141,142].

Δεν γνωρίζουμε την ακριβή επίπτωση της νόσου των Λεγεωνάριων παγκοσμίως καθώς δεν αναφέρονται και δε διαγιγνώσκονται όλα τα επεισόδια και επιπλέον δε χρησιμοποιούνται οι ίδιες διαγνωστικές μέθοδοι σε όλες τις χώρες. Υπολογίζεται πως για το 2-9% των περιπτώσεων της CAP ευθύνεται η νόσος των Λεγεωνάριων [140]. Ενώ η επίπτωση της νοσοκομειακής πνευμονίας από λεγιονέλλα ήταν μεγάλη κατά τη δεκαετία του 1980, πλέον τα τελευταία χρόνια σημειώνονται σποραδικά περιστατικά. Τα περιστατικά αυτά σχετίζονται με την έλλειψη διαθεσιμότητας προληπτικών ελέγχων και την έλλειψη της απαιτούμενης προσοχής ώστε να εντοπίζεται έγκαιρα μια μολυσμένη πηγή νερού στο νοσοκομείο [140,143]. Η μετάδοση δε γίνεται από άτομο σε άτομο συνεπώς δεν είναι απαραίτητη η απομόνωση των ασθενών και επιπλέον η ύπαρξη ενός περιστατικού λεγεωνέλλωσης

αποτελεί αμφίβολη ένδειξη ύπαρξης μολυσμένης πηγής νερού εντός του νοσοκομείου. Υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα παρατηρείται σε βρέφη, σε ενήλικες άνω των 50 ετών, σε ασθενείς που μολύνονται εντός του νοσοκομείου, σε άτομα με υποκείμενες παθήσεις (π.χ. ΧΑΠ, κακοήθειες, σακχαρώδης διαβήτης), σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων και σε περιπτώσεις μη έγκαιρης λήψης κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας [140,143]. Δεν είναι ξεκάθαρο αν η λοίμωξη από HIV αποτελεί παράγοντα κινδύνου [140].

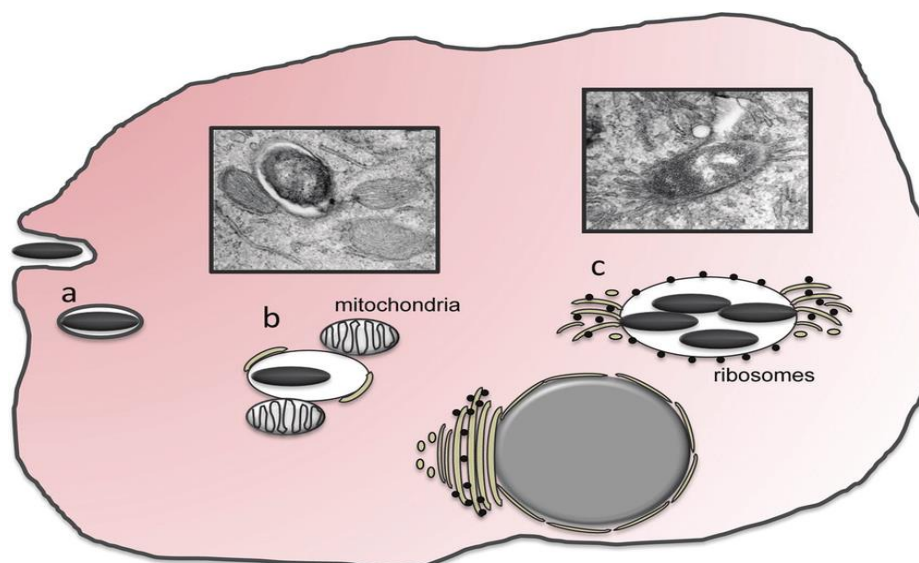
Η νόσος των Λεγεωνάριων χαρακτηρίζεται ως άτυπη πνευμονία όμως κάποιες μελέτες δείχνουν ότι παρουσιάζει παρόμοια κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα με εκείνα της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας και άλλων βακτηριακών πνευμονιών, οπότε δεν είναι ειδικά για το αιτιολογικό παθογόνο [140,143]. Ο χρόνος επώασης είναι περίπου 2-14 ημέρες. Στα πρόδρομα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται ο πονοκέφαλος, η καταβολή δυνάμεων, η μυαλγία και η ανορεξία. Συνήθως εμφανίζεται πυρετός πάνω από 38,8 °C και σε πιο σοβαρές καταστάσεις πάνω από 40 °C. [84,91,140,143]. Ως απόκριση στον υψηλό πυρετό εμφανίζεται βραδυκαρδία [91,140,143], που δε συνηθίζεται για τις τυπικές βακτηριακές πνευμονίες [143]. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστεί πλευριτικός πόνος στο στήθος και ξηρός βήχας (δεν αποκλείεται ο βήχας να είναι και παραγωγικός). Η εμφάνιση νευρολογικών και γαστρεντερικών εκδηλώσεων υποδηλώνει τη νόσο των Λεγεωνάριων. Στις νευρολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται πονοκέφαλος, νοητική σύγχυση και υπνηλία. Στις γαστρεντερικές περιλαμβάνονται ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος και διάρροια [84,91,140]. Στην ακτινογραφική απεικόνιση συνήθως εμφανίζεται μονόπλευρη διήθηση σε έναν λοβό όμως όλοι οι τύποι διηθήσεων έχουν αναφερθεί. Το 15-50% των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο εμφανίζουν υπεζωκοτική συλλογή [140]. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν υποφωσφαταιμία, υπονατριαιμία, λευκοκυττάρωση, αυξημένες τρανσαμινάσες που υποδηλώνουν διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας ενώ διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας υποδηλώνονται από τη μέτρια αύξηση κρεατινίνης και την εμφάνιση μικροσκοπικής αιματουρίας [84,91,140,143].

Η λοίμωξη από *L. pneumophila* εκτός από τη νόσο των Λεγεωνάριων μπορεί να προκαλέσει πυρετό Pontiac. Ο πυρετός Pontiac είναι μια μη πνευμονική νόσος, που συνήθως αντιμετωπίζεται χωρίς αντιμικροβιακή αγωγή, στην οποία παρουσιάζονται συμπτώματα γρίπης (π.χ. χαμηλός πυρετός, ρίγη, πονοκέφαλος, μυαλγία). Τα συμπτώματα διαρκούν 2 έως 5 ημέρες και στη συνέχεια υποχωρούν [127,140].

Το βακτήριο *L. pneumophila* είναι ένα Gram-αρνητικό βακτήριο με συγκεκριμένες απαιτήσεις θρεπτικών υλικών για να αναπτυχθεί. Για παράδειγμα παρουσιάζει σημαντική εξάρτηση για την ανάπτυξη του από την L-κυστεΐνη. Συνεπώς, δεν ταυτοποιείται με τις κλασικές εργαστηριακές μεθόδους καλλιέργειας μικροοργανισμών και απαιτεί για την ανάπτυξη του εκλεκτικά θρεπτικά υποστρώματα [140]. Τα βακτήρια της *Legionella* συναντώνται ευρέως σε φυσικό ή ανθρωπογενές υδάτινο περιβάλλον όπου είτε επιβιώνουν υπό πλαγκτονική μορφή είτε σε σχηματισμούς πολύπλοκων βιοϋμένων. Δεν έχει αποδειχθεί ότι σε αυτές τις μορφές μπορούν να πολλαπλασιάζονται. Αναπαράγονται ενδοκυτταρικά ως παράσιτα αμοιβάδων ή βλεφαριδοφόρων πρωτόζωων [140,141,144,145]. Είναι ανθεκτικά σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες των 50 °C για αρκετές ώρες ενώ σε μικρότερες των 20 °C δεν πολλαπλασιάζονται [140]. Στην πορεία της εξέλιξης τους έχουν αναπτύξει μηχανισμούς ώστε να προσαρμόζονται και να επιβιώνουν σε όξινο pH, σε συνθήκες οξειδωτικού στρες και σε μεταβολές της θερμοκρασίας. Εξελίχθηκαν παρασιτώντας σε υδρόβια πρωτόζωα, συνεπώς δεν έχουν αναπτύξει μηχανισμούς ώστε να εξουδετερώνουν την άμυνα των υγείων ατόμων [145]. Στον άνθρωπο επιβιώνουν και αναπαράγονται στα φαγοκυτταρικά μονοκύτταρα και στα κυψελιδικά μακροφάγα [144,145,146].

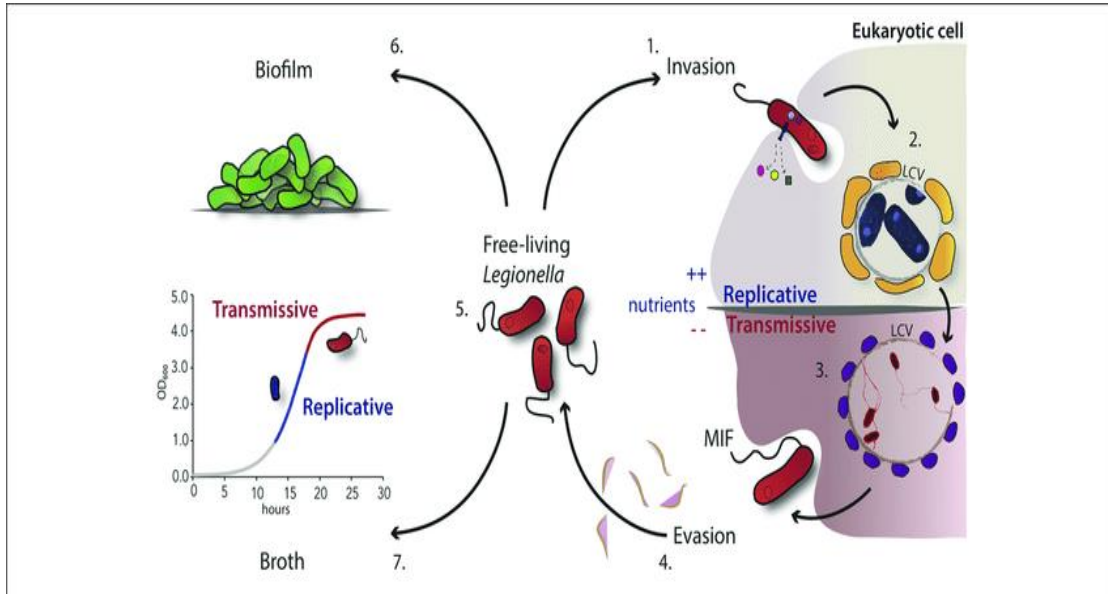
Η μετάδοση του *L. pneumophila* γίνεται με εισρόφηση μολυσμένων σταγονιδίων. Συστήματα που αποτελούν εστίες μόλυνσης είναι συστήματα ύδρευσης, συστήματα κλιματισμού, υδρομασάζ, θερμά ιαματικά λουτρά [140,145] ενώ στο νοσοκομειακό περιβάλλον εστίες δημιουργούνται σε ρινογαστρικούς σωλήνες, αναπνευστικές συσκευές και νεφελοποιητές [140].

Ο πιο σημαντικός λοιμογόνος παράγοντας του *L. pneumophila* είναι ο ενδοκυττάριος κύκλος ανάπτυξης του [141]. Στον άνθρωπο ο κύκλος ανάπτυξης ξεκινάει με την προσκόλληση και την είσοδο του παθογόνου στα κυψελιδικά μακροφάγα, διαδικασίες στις οποίες συμμετέχουν το μαστίγιο, τα τριχίδια τύπου IV και οι επιφανειακές πρωτεΐνες του βακτηρίου. Στις επιφανειακές πρωτεΐνες ανήκουν η κύρια πρωτεΐνη της εξωτερικής μεμβράνης (MOMP), η πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας (Hsp60) και η πρωτεΐνη mir [140,141,144]. Μετά την είσοδο του παθογόνου στα μακροφάγα μέσω της φαγοκυττάρωσης ακολουθεί η βιογένεση ενός κενотоπίου που περιέχει το παθογόνο, η οποία συντελείται με την καθυστέρηση της σύντηξης των φαγοσωμάτων με τα λυσοσώματα και την επιστράτευση κυστιδίων από το ενδοπλασματικό δίκτυο μέσω του συστήματος Golgi. Τα κυστίδια μεταφέρονται στην επιφάνεια του κενотоπίου (LCV) σχηματίζοντας μια μεμβράνη παρόμοιας δομής με τα τοιχώματα του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου. Ο σχηματισμός του LCV οδηγεί μέσω περίπλοκων διεργασιών στη μείωση της οξίνισης του φαγοσώματος, στην παρεμπόδιση της ωρίμανσης του φαγοσώματος και τελικά στην αναστολή της βακτηριοκτόνου δράσης του φαγοκυττάρου. Με αυτό τον τρόπο το φαγόσωμα μετατρέπεται σε μία θέση για την αντιγραφή του παθογόνου. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις πως με τη μεταφορά των κυστιδίων, που είναι πλούσια σε λιπίδια και πρωτεΐνες μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στον πολλαπλασιασμό παρέχοντας ένα περιβάλλον που θα είναι πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά [141,145].



Εικόνα 4.2: Σχηματισμός του LCV. (α) Βιογένεση του LCV μέσω του μηχανισμού φαγοκυττάρωσης. (β) Στα πρώτα λεπτά το εκκολαπτόμενο LCV αποφεύγει τις αλληλεπιδράσεις με τα ενδοσώματα, παροδικά συντήκεται με τα μιτοχόνδρια και παρεμποδίζει την έξοδο κυστιδίων από το ενδοπλασματικό δίκτυο που μεταφέρουν το σύμπλεγμα κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης περιβλήματος II. (γ) Για αρκετές ώρες αλληλεπιδρά με κυστίδια προερχόμενα από το ενδοπλασματικό δίκτυο και το βακτήριο αντιγράφεται εντός κενотоπίου [141].

Στη διάρκεια του κύκλου ζωής της Λεγιονέλλας παρατηρούνται έντονες μορφολογικές και μεταβολικές αλλαγές μεταξύ δύο διακριτών μορφών, της αναπαραγωγικής μορφής και της μεταδοτικής μορφής. Με την αναπαραγωγική τους μορφή τα βακτήρια μέσα στο LCV εμφανίζουν ανθεκτικότητα στα οξέα και εκμεταλλεύονται τα θρεπτικά συστατικά του περιβάλλοντος πολλαπλασιάζονται με κυτταρική διαίρεση. Στη φάση αυτή δεν εμφανίζουν κινητικότητα και κυτταροτοξικότητα. Καθώς μειώνονται τα θρεπτικά συστατικά, τα βακτήρια μετατρέπονται σε μια ώριμη ενδοκυτταρική μορφή (MIF) στην οποία εμφανίζουν έντονη μολυσματικότητα και κινητικότητα ενώ δεν πολλαπλασιάζονται. Στη φάση αυτή εκφράζουν λοιμογόνους παράγοντες που συμβάλουν στην έξοδο τους από το κύτταρο-ξενιστή, στην εξωκυτταρική τους επιβίωση και την εκ νέου προσκόλληση και είσοδο σε καινούρια κύτταρα-ξενιστές. Μόλις επιτύχουν τη βιογένεση του LCV στα νέα κύτταρα επανέρχονται στην αναπαραγωγική τους μορφή, ξεκινώντας έτσι έναν νέο κύκλο ανάπτυξης [141,145]. Ενώ γνωρίζουμε αρκετά για τη βιογένεση των LCV, γνωρίζουμε ελάχιστα για την απελευθέρωση των βακτηρίων από τα μακροφάγα [141].



Εικόνα 4.3: Σχηματική αναπαράσταση των μορφολογικών σταδίων του *L.pneumophila* [145].

Το αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού των βακτηρίων στα κυψελιδικά μακροφάγα είναι η διείσδυση μακροφάγων, PMNs και ερυθροκυττάρων στις κυψελίδες και η δημιουργία οιδήματος από τη διαρροή των τριχοειδών αγγείων. Από τα μολυσμένα μακροφάγα απελευθερώνονται φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες που πυροδοτούν την αμυντική απόκριση του ξενιστή. Για την αποτελεσματική κάθαρση των στελεχών της Λεγιονέλλας απαιτείται η απόκριση των Τ-βοηθητικών κυττάρων και των σχετικών κυτταροκινών (π.χ. γ -INF) [144].

Το *L. pneumophila* διαθέτει κλασικούς λοιμογόνους παράγοντες που συμβάλουν στην παθογένεια και άλλων βακτηρίων. Λοιμογόνοι παράγοντες όπως τους λιποπολυσακχαρίτες (LPSs), τα μαστίγια, τα τριχίδια, τις πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης και ένα εκκριτικό σύστημα τύπου II (T2SS). Ωστόσο, το *L. pneumophila* διαθέτει ένα μοναδικό εκκριτικό σύστημα τύπου IV (T4SS), που κωδικοποιείται από 26 γονίδια *dot/icm*. Από το σύστημα *dot/icm* εκκρίνονται περίπου 300 πρωτεΐνες, πολλές από τις οποίες εμφανίζουν ομοιότητες με τις ευκαρυωτικές πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή και μιμούνται τις λειτουργίες τους. Το σύστημα *dot/icm* είναι απαραίτητο για την ενδοκυτταρική αντιγραφή και τη βιογένεση του LCV. Επιπλέον, εμπλέκεται στην είσοδο και στην έξοδο των παθογόνων

από τα κύτταρα-ξενιστές καθώς και στην αναστολή της ανάπτυξης των κυττάρων αυτών [140,141,145].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 Ιογενής πνευμονία

5.1.1 Γενικά

Οι ιογενείς λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι κύριο αίτιο ανάπτυξης πνευμονίας και υπεύθυνες για μεγάλο ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως [147,148]. Τα ιικά παθογόνα προκαλούν έως 50% των περιστατικών με CAP σε παιδιά και ενήλικες, ενώ προδιαθέτουν τους ασθενείς για ανάπτυξη δευτεροπαθούς βακτηριακής πνευμονίας [147]. Επιπλέον, ο ρόλος τους συνεχώς αναγνωρίζεται για την ανάπτυξη πνευμονίας σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα [149]. Αρχικά, είχαν υποτιμηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες της πνευμονίας των ενηλίκων [150] και η έρευνα για την ιογενή πνευμονία ήταν πιο περιορισμένη σε σχέση με την εκτενέστερα μελετημένη βακτηριακή πνευμονία [151]. Πλέον πάνω από 20 ιικά αναπνευστικά παθογόνα έχουν συνδεθεί με την CAP και διάφοροι παράγοντες έχουν συμβάλει στην αναγνώριση τους ανάμεσα στα κύρια αίτια της πνευμονίας. Η ευρεία χρήση των συζευγμένων εμβολίων κατά του πνευμονιόκοκκου και του αιμόφιλου της γρίπης τύπου b οδήγησαν σε εικασίες για την αυξανόμενη επικράτηση των ιών ως αιτιολογικούς παράγοντες της πνευμονίας [25,149]. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη καλύτερης ποιότητας διαγνωστικών τεστ και η ευρεία διάδοση της RT-PCR βελτίωσαν σημαντικά την ανίχνευση των ιικών παθογόνων [149,150]. Επιπλέον τα ιικά αναπνευστικά παθογόνα παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον λόγω της επίδρασης τους στη βρεφική θνητότητα, της ευαισθησίας των ηλικιωμένων σε σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις, του ρόλου τους στη διευκόλυνση των βακτηριακών λοιμώξεων και της μεγάλης μεταδοτικότητας τους που τα έχουν μετατρέψει σε παγκόσμια απειλή [149,151]. Την τελευταία εικοσαετία οι εμφανίσεις του SARS-CoV, του ιού της γρίπης των πτηνών (H5N1), του ιού της πανδημικής γρίπης Α (H1N1), του MERS-CoV και του πιο πρόσφατου SARS-CoV-2 τονίζουν συνεχώς τον σημαντικό ρόλο που έχουν οι αναπνευστικοί ιοί στην ανάπτυξη σοβαρής πνευμονίας [25,148,152].

5.1.2 Επιδημιολογία

Η ιογενής πνευμονία εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα σε άτομα πολύ μικρής ηλικίας (<5 ετών) και σε ενήλικες άνω των 50 ετών [50,152]. Τα μη βέλτιστα συστήματα επιτήρησης διαφορετικών χωρών, το υψηλό ποσοστό συλλοιμώξεων και ο μη ακριβής ορισμός της ιογενούς πνευμονίας έχουν σαν αποτέλεσμα τη μη ακριβή εικόνα των επιδημιολογικών ευρημάτων [152]. Την τελευταία δεκαετία με τη βελτίωση των διαγνωστικών τεχνικών αυξήθηκε η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης της ιογενούς πνευμονίας. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες ένα ποσοστό 13-50% της CAP οφείλεται σε ιούς ενώ στο 8-27% των περιπτώσεων αναφέρονται συλλοιμώσεις με βακτήρια. Οι ιογενείς πνευμονίες παρουσιάζουν εποχιακές διακυμάνσεις [140].

Περίπου πριν από μια δεκαετία ο CDC διεξήγαγε μια πολυκεντρική μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες με την ονομασία “EPIC” σύμφωνα με την οποία η επικράτηση των ιικών παθογόνων και η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία. Σύμφωνα με την “EPIC” ο επιπολασμός των νοσηλειών που οφείλονται σε πνευμονία για ενήλικες άνω των 50 ετών, υπολογίστηκε 4 έως 25 φορές υψηλότερος από εκείνον για ηλικίες 18-49 ετών [148, 152,153]. Ιικά παθογόνα προσδιορίστηκαν στο 27% των ασθενών και από αυτά τα πιο κοινά ήταν οι ανθρώπινοι ρινοϊοί (9%), οι ιοί της γρίπης Α και Β (6%), ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (4%), ο RSV (3%), οι ιοί της παραγρίπης τύπου 1,2,3 (2%), κορωνοϊοί (2%) και αδενοϊοί (1%). Στα παιδιά, τα πιο κοινά ήταν ο RSV, οι αδενοϊοί και ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός. Στους ηλικιωμένους άνω των 80 ετών η συχνότητα εμφάνισης του RSV, των ιών της παραγρίπης και των κορωνοϊών ήταν παρόμοια με εκείνη του πνευμονιόκοκκου [152,153].

Η αύξηση της συχνότητας για ηλικίες άνω των 50-60 ετών σχετίζεται με την ανοσολογική ανεπάρκεια λόγω γήρατος και άλλες παθολογικές καταστάσεις που εμφανίζονται σε όλες τις ηλικίες και επίσης αυξάνουν την ανοσολογική ανεπάρκεια [50]. Εκτός από τους ηλικιωμένους η ιογενής πνευμονία έχει σοβαρό αντίκτυπο σε ασθενείς με νεοπλασίες και σε λήπτες μοσχευμάτων προκαλώντας σοβαρή

αναπνευστική ανεπάρκεια και αυξάνοντας τη θνητότητα [50,149,152]. Επιπλέον, η ιογενής πνευμονία είναι αρκετά ανησυχητική για τις εγκυμονούσες και για αυτό συστήνεται από τον CDC ο εμβολιασμός τους κατά της γρίπης [50].

Επί του παρόντος στην συνεχιζόμενη πανδημία COVID-19 αναφέρονται υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Ο SARS-CoV-2 διαδίδεται ραγδαία και υψηλά ποσοστά θανάτων καταγράφονται για ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους. Ειδικά σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις αναφέρονται και βακτηριακές συλλοιμώσεις. Ο SARS-CoV-2 εξαπλώνεται ραγδαία κατά την περίοδο που οι αναπνευστικοί ιοί που προκαλούν CAP βρίσκονται στην κορύφωση τους. Προκαταρκτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι θα μπορούσε να υπάρχει ανταγωνιστική επίδραση του SARS-CoV-2 στην κυκλοφορία των άλλων αναπνευστικών ιών [152].

5.1.3.Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά συμπτώματα της ιογενούς πνευμονίας είναι μη ειδικά [50,143,149]. Ωστόσο, η σταδιακή έναρξη των συμπτωμάτων, αντιθέτως από τη ξαφνική έναρξη της βακτηριακής πνευμονίας, υποδηλώνει ιογενή αιτιολογία [50,149]. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων που εμφανίζονται σχετίζονται με την ατομική ανοσολογική απόκριση [152]. Τα πιο κοινά είναι ο μη παραγωγικός βήχας, ο πλευριτικός πόνος στο στήθος και η δύσπνοια [143,148,152]. Σπάνια εμφανίζεται παραγωγικός βήχας και όταν εμφανίζεται τα πτύελα τείνουν να είναι υδαρή ή ελάχιστα [147,148]. Επιπλέον, συχνά αναφέρονται συμπτώματα όπως πυρετός, κόπωση, ρίγη, μυαλγία, πονοκέφαλος και ανορεξία [143,147,152]. Στις λοιμώξεις από αδενοϊούς μπορεί να εμφανιστούν γαστρεντερικά συμπτώματα [50,143]. Τα κλινικά σημεία είναι ο πυρετός, δυνατά τριξίματα κατά την ακρόαση, ταχυκαρδία και υποξαιμία [148,152]. Η εμφάνιση των τεσσάρων αυτών κλινικών σημείων μαζί, έχουν θετική προγνωστική αξία 57,1% για ιογενή αναπνευστική λοίμωξη [148]. Συνήθως ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι φυσιολογικός και στην ακτινογραφία θώρακος εμφανίζονται διάμεσες αμφοτερόπλευρες διηθήσεις [50,148,149]. Σε ηλικιωμένους ή ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζονται άτυπες εκδηλώσεις με αποτέλεσμα

να καθίσταται δύσκολη η διάγνωση και να παρουσιάζεται ραγδαία επιδείνωση [149,152].

Σε πιο σοβαρές καταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές όπως η βακτηριακή συλλοίμωξη, η σήψη και η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια [50,143,148,152]. Η δευτερογενής βακτηριακή πνευμονία αναφέρεται συνήθως σε ασθενείς με πνευμονία από ιούς της γρίπης [58,143] και παρουσιάζεται ως υποτροπή μετά από μια αρχική βελτίωση. Χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, βήχα και παραγωγή πυώδων πτυέλων[143]. Έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη εμπυήματος και/ή συλλογή υπεζοκωτικού υγρού [50]. Σε ορισμένες περιπτώσεις η φλεγμονώδης απόκριση σε μια ιογενή λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει μια προπηκτική κατάσταση κατά την οποία αυξάνεται ο κίνδυνος εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων σε φαινομενικά χαμηλού κινδύνου ασθενείς [152].

5.1.4 Παθοφυσιολογία

Ο κύριος τρόπος μετάδοσης των αναπνευστικών ιών είναι η εισπνοή μολυσμένων αερομεταφερόμενων σταγονιδίων του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης πιθανός τρόπος μετάδοσης είναι η επαφή της μύτης ή του στόματος με μολυσμένα χέρια [58,148,150]. Η ιογενής πνευμονία προκύπτει με εξάπλωση ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος στα τελικά βρογχιόλια (όπως στην ιλαρά), με απευθείας εμβολισμό των ιϊκών παθογόνων στον πνεύμονα (όπως στις λοιμώξεις από ιούς της γρίπης και τον RSV), και με αιματογενή εξάπλωση από απομακρυσμένη εστία ιογενούς λοιμώξεως (όπως στη λοίμωξη από CMV) [50,154].

Παρακάτω αναφέρεται το γενικό μοτίβο της παθογένεσης της ιογενούς πνευμονίας, το οποίο μπορεί να διαφοροποιείται για μεμονωμένους αναπνευστικούς ιούς [50]:

- Ο πρωταρχικός στόχος των αναπνευστικών ιών είναι τα πνευμονοκύτταρα, προκαλώντας διάχυτη κυψελιδική βλάβη [50,147,154].

- Η μόλυνση των πνευμονοκυττάρων που επενδύουν τις κυψελίδες προκαλεί φλεγμονή και δευτερογενές οίδημα, μικροαιμορραγία εντός των κυψελίδων και κυτταρική ανοσολογική αντίδραση [50,154].
- Στην κυτταρική ανοσολογική αντίδραση συμμετέχουν μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενώ επιστρατεύονται και PMNs [50,58,147,154].
- Η προσέλκυση ανοσοκυττάρων από τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (CD4) και η δράση των T-κυτταροτοξικών κυττάρων (CD8) οδηγούν στη λύση των μολυσμένων κυττάρων και στην απόπτωση [154].
- Η δράση των T-βοηθητικών και T-κυτταροτοξικών κυττάρων οδηγεί σε αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Ακολουθεί ο σχηματισμός ενδοκυψελιδικού οιδήματος με τη συγκέντρωση ουδετερόφιλων, μονοπύρηνων και την εναπόθεση ινώδους. Επιπλέον, σχηματίζονται μεμβράνες υαλίνης που επενδύουν τα τοιχώματα των κυψελίδων [50,147,154].
- Η παραπάνω ενδοκυψελιδική οργάνωση μπορεί να οδηγήσει σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία [50,154].
- Η σοβαρή εξέλιξη της ιογενούς πνευμονίας, μπορεί να οδηγήσει σε διάμεση πνευμονίτιδα, πνευμονικό οίδημα και καρδιογενές σοκ [50,147,154].

Εκτός από τη διάχυτη κυψελιδική βλάβη, στη λοίμωξη από τους ιούς της γρίπης και της παραγρίπης, τον hMPV και τον RSV, συνήθως εκδηλώνεται διάμεση πνευμονία η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση λευκοκυττάρων στα κυψελιδικά διαφράγματα. Η μόλυνση από τα μέλη της οικογένειας των ερπητοϊών (CMV, HSV, VZV) και τους αδενοϊούς σχετίζεται με νεκρωτική βρογχιολίτιδα, ενώ αυτοί οι ιοί σχηματίζουν χαρακτηριστικά εγκλείσματα (συσσωματώματα νουκλεοπρωτεϊνών και ιοσωμάτων), στα οποία πολλαπλασιάζονται μέσα στα κύτταρα. Η θέση των εγκλεισμάτων (ενδοκυτταροπλασματική ή ενδοπυρηνική) και τα χαρακτηριστικά τους, επιτρέπουν την ανίχνευση και την ταυτοποίηση του ιικού παθογόνου. Σε άλλους ιούς (π.χ. RSV, hMPV, της παραγρίπης, της ιλαράς) παρατηρείται μια άλλη

κυτταρολογική αλλαγή, ο σχηματισμός πολυπύρηνων γιγαντιαίων κυττάρων (MNGCs) με τη σύντηξη μολυσμένων κυττάρων. Τα MNGCs παρατηρούνται και σε περιπτώσεις μόλυνσης από HSV και VZV, όμως εμφανίζονται συνήθως σε στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο [147].

5.1.5 Συλλοίμωξη

Όταν ανιχνεύονται αναπνευστικοί ιοί στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα δε σημαίνει απαραίτητως ότι είναι τα αιτιολογικά παθογόνα της πνευμονίας. Η παρουσία των ιών στα ρινοφαρυγγικά και λαρυγγικά επιχρίσματα ή εκπλύματα, μπορεί να υποδηλώνει μια ξεχωριστή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και όχι το αίτιο της πνευμονίας. Η άλλη πιθανότητα είναι να υποδηλώνει ταυτόχρονη ιογενή και βακτηριακή λοίμωξη ή η ιογενής λοίμωξη να διευκολύνει την εξέλιξη μιας δευτερογενούς βακτηριακής λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού [148,149].

Η πιο διαδεδομένη αποδεκτή υπόθεση είναι ότι η ιογενής λοίμωξη προηγείται της βακτηριακής λοίμωξης. Η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη επιδεινώνει την πρόγνωση της προγενέστερης ιογενούς λοίμωξης [151]. Σύμφωνα με έρευνες για τις πανδημίες που προκλήθηκαν από τον ιό της γρίπης στα 1918,1957 και 1968 φαίνεται πως το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας οφείλονταν στη δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη. Το 2009, στην πανδημία του H1N1 το 4-24% των περιπτώσεων παρουσίασαν δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη. Ωστόσο, στις συλλοιμώσεις στις οποίες το ιικό παθογόνο είναι ο ιός της γρίπης H5N1, η εκδήλωση πνευμονίας συχνότερα προκαλείται από την ιική δράση [151].

Η δευτερογενής βακτηριακή συλλοίμωξη συναντάται συχνά στις παιδικές ηλικίες και ένα από τα βακτήρια που κυρίως συμμετέχουν είναι ο πνευμονιόκοκκος, αυξάνοντας την κλινική βαρύτητα. Επίσης κοινά είναι τα βακτήρια *M. pneumoniae* και κάποια είδη από το γένος *Chlamydia* και δεν είναι ασυνήθιστη η μόλυνση με 2 ή 3 ιούς ταυτόχρονα. Ο επιπολασμός της CAP μικτής αιτιολογίας είναι μικρότερος στους ενήλικες από εκείνον στα παιδιά [151]. Οι πιο συνηθισμένοι συνδυασμοί είναι των ιών της γρίπης με τον πνευμονιόκοκκο και του ρινοϊού με τον πνευμονιόκοκκο [148,151]. Σοβαρές λοιμώξεις έχουν προκύψει από τη συλλοιμωξη ιών και του *L.*

ρνευμονοφίλα [151]. Ιοί διαφορετικοί από εκείνους της γρίπης οδηγούν σε σοβαρή πνευμονία όταν συνδυάζονται με τα βακτήρια *S. aureus*, *S. pneumoniae* και *H. influenzae* [148].

Οι ιοί της γρίπης μπορούν να πολλαπλασιάζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών. Αυτό οδηγεί σε βλάβες των μολυσμένων κυττάρων και απογύμνωση του επιθηλίου [58]. Οι αναπνευστικοί ιοί στοχεύουν κυρίως τα κροσσωτά κύτταρα του επιθηλίου προκαλώντας τον κυτταρικό τους θάνατο. Σε καλλιέργειες ανθρώπινων πρωτογενών επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών τα οποία είχαν μολυνθεί από SARS-CoV-2 παρατηρήθηκε αλλαγή της μορφολογίας των κυττάρων και απότομη μείωση της αντίστασης του επιθηλίου, υποδηλώνοντας έτσι τη διαταραχή του επιθηλίου. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει για τους ιούς της γρίπης και τον RSV [155]. Έστω κι αν η βλάβη του επιθηλίου δεν είναι εμφανής, μπορεί να διαταραχθεί η λειτουργία των κροσσών. Η βλάβη στο επιθήλιο συνήθως διαρκεί μερικούς μήνες. Συνεπώς η πρόκληση του επιθηλιακού τραυματισμού από τον ιό οδηγεί σε μη αποτελεσματική μηχανική κάθαρση των εισπνεόμενων σωματιδίων και πιθανή ενίσχυση του βακτηριακού αποικισμού [58,148]. Επιπλέον οδηγεί στην αύξηση της προσκόλλησης και της δυνατότητας μετατόπισης των βακτηρίων [155, 156].

Οι ιοί μπορούν να απορρυθμίσουν τη λειτουργία των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μορίων του ανοσοποιητικού συστήματος προάγοντας έτσι την ανάπτυξη των βακτηρίων [156]. Σε μελέτες για τα PMNs των ασθενών που έχουν μολυνθεί από τον ιό της γρίπης εντοπίζεται απορρύθμιση της χημειοταξίας. Επιπλέον σε *in vitro* επώαση, έχουν εντοπιστεί ανωμαλίες στη δράση των φαγοκυττάρων και μειωμένος οξειδωτικός μεταβολισμός στα PMNs [58]. Η γρίπη Α προκαλεί μείωση των κυψελιδικών μακροφάγων του ποντικού και απορρύθμιση των υπολοίπων μακροφάγων και ουδετερόφιλων, συνεπώς διαταράσσονται τα πρωταρχικά κύτταρα του μηχανισμού άμυνας έναντι των βακτηρίων. Επιπλέον, προγενέστερη μόλυνση από τον ιό της γρίπης οδηγεί στην εξασθένιση της απελευθέρωσης IL-17 που προκαλείται από τα βακτήρια, με αποτέλεσμα τη μειωμένη κάθαρση των βακτηρίων

από τα T-λεμφοκύτταρα. Ακόμη μετά από ιογενή μόλυνση, υπάρχουν ενδείξεις μιας παρατεταμένης απευαισθητοποίησης των υποδοχέων TLR με αποτέλεσμα τη μειωμένη απελευθέρωση χημειοκίνης και τη μειωμένη ενεργοποίηση του NK-kB στα μακροφάγα. Συνεπώς, εξασθενεί την επιστράτευση ουδετερόφιλων, μειώνοντας έτσι περαιτέρω την ικανότητα εξάλειψης του βακτηριακού φορτίου σε μια δευτερογενή μόλυνση από βακτήρια [148].

5.2 SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 και πνευμονία

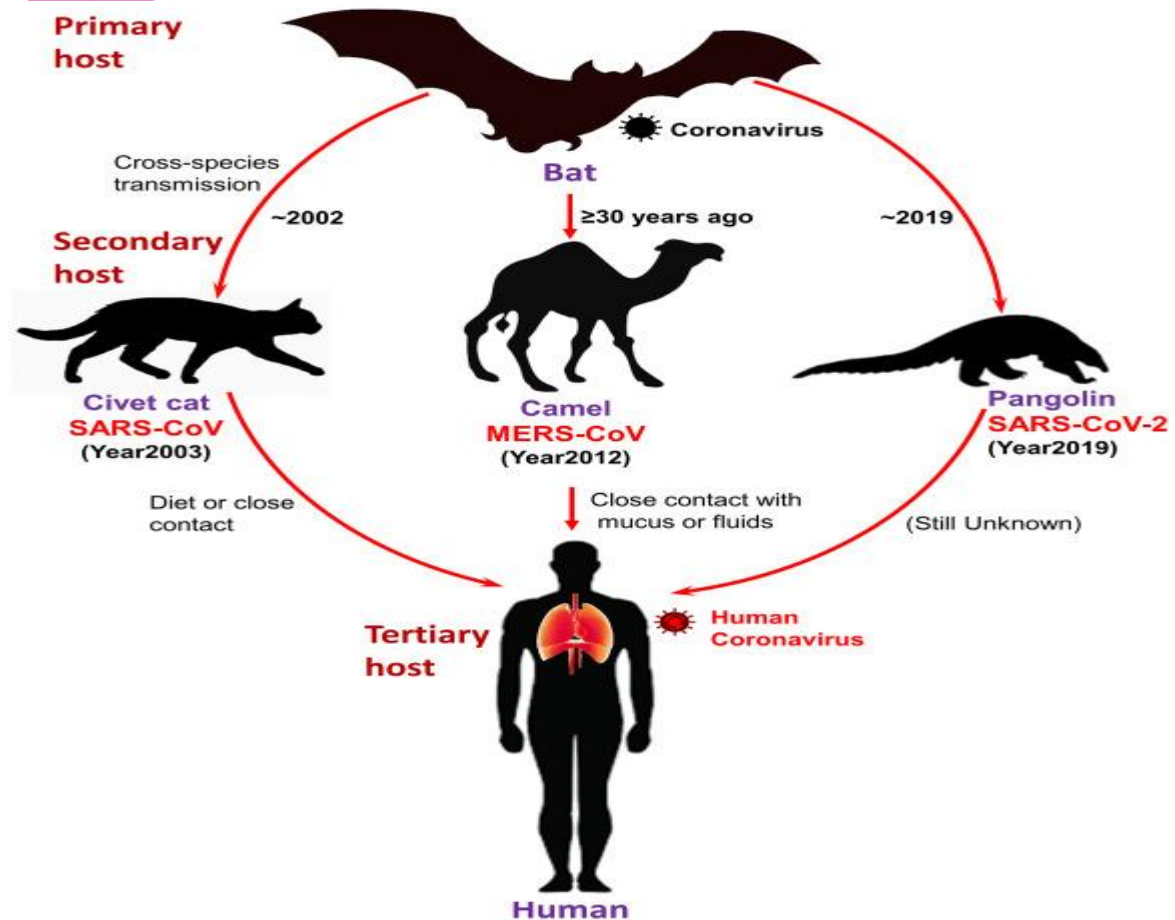
5.2.1 Γενικά

Οι κορονοϊοί, που ανήκουν στην οικογένεια Corona viridae, μολύνουν ζώα (νυχτερίδες, καμήλες, μασκοφόρα φοινικοσιβέτα και είδη πτηνών) και ανθρώπους. Η μόλυνση προκαλεί αναπνευστικές, γαστρεντερικές, ηπατικές και νευρολογικές ασθένειες. Μεταξύ διαφορετικών ξενιστών διαφέρουν τα συμπτώματα και ο τροπισμός των ιστών που μολύνονται [157,158,159]. Οι αναπνευστικές ασθένειες που προκαλούν οι ανθρώπινοι κορονοϊοί (HCoVs), είναι ποικίλης σοβαρότητας όπως το κοινό κρυολόγημα, η βρογχολίτιδα και η πνευμονία [160]. Οι λοιμώξεις από κορονοϊό μπορεί να είναι ασυμπτωματικές όμως σε ηλικιωμένα άτομα και ανοσοκατεσταλμένους μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή πνευμονία και θάνατο [157,161]. Οι HCoVs από τις αρχές του 21^{ου} αιώνα εμφανίζονται περιοδικά σε διάφορα μέρη παγκοσμίως και συνδέονται με θανατηφόρα πνευμονία. Το πρώτο ξέσπασμα μολύνσεων από ανθρώπινο κορονοϊό, ο οποίος ονομάστηκε SARS-CoV (κορονοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου) ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2002 στην πόλη Φοσάν της Κίνας και στα μέσα του 2003 εξελίχθηκε σε παγκόσμια επιδημία. Μια δεκαετία αργότερα, προκλήθηκε μια επιδημία από τον ανθρώπινο κορονοϊό MERS-CoV (κορονοϊός του αναπνευστικού συνδρόμου της μέσης ανατολής), η οποία ξεκίνησε στην Τζέντα της Σαουδικής Αραβίας τον Ιούνιο του 2012. Το νέο τρίτο ξέσπασμα κορονοϊού ξεκίνησε από ένα εξαιρετικά ομόλογο στέλεχος του SARS-CoV, το οποίο ονομάστηκε SARS-CoV-2 (κορονοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου-2). Η μετάδοση του SARS-CoV-2 από άνθρωπο σε άνθρωπο ήταν πολύ γρήγορη με αποτέλεσμα την εξάπλωσή του σε όλες τις ηπείρους.

Η νόσος που προκαλεί ονομάστηκε COVID-19 και τον Μάρτιο του 2020 κηρύχθηκε από τον ΠΟΥ ως πανδημία [157,160,162,163].

Οι SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 είναι εξαιρετικά παθογόνοι ιοί με ζωονοσογόνο προέλευση [158,161]. Οι κορονοϊοί χωρίζονται σε τέσσερα γένη: άλφα-, βήτα-, γάμμα-, δέλτα-κορονοϊοί. Εκτός από τους τρεις ανθρώπινους κορονοϊούς που αναφέρθηκαν και ανήκουν στους βήτα-κορωνοϊούς [159], πριν τον SARS-CoV-2 (στα τελευταία 50 έτη) είχαν εντοπιστεί άλλοι τέσσερις. Αυτοί είναι οι HCoV-NL63 και HCoV-229E, που ανήκουν στους άλφα-κορωνοϊούς, και οι HCoV-OC43 και HCoV-HKU1 που ανήκουν στους βήτα-κορωνοϊούς. Οι λοιμώξεις που προκαλούν οι τέσσερις τελευταίοι αναφερόμενοι HCoV, είναι κυρίως αυτοπεριοριζόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος οι οποίες πιθανώς να εξελιχθούν σε πιο σοβαρές καταστάσεις σε βρέφη, ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένα άτομα [158,159,162,164,165].

Οι πιο πιθανοί ξενιστές των SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 είναι οι νυχτερίδες. Κατά την εξέλιξη των κορωνοϊών μολύνθηκαν και ενδιάμεσοι ξενιστές και πιθανότατα από αυτούς μεταδόθηκαν στον άνθρωπο [159,165]. Πιθανοί ενδιάμεσοι ξενιστές για τον SARS-CoV είναι η μοσχογαλή και το ρακούν, για τον MERS-CoV η καμήλα και για τον SARS-CoV-2 ο παγκολίνος. Η μετάδοση των ζωονοσογόνων κορονοϊών στον άνθρωπο μάλλον οφείλεται στην άμεση επαφή με τους ενδιάμεσους ξενιστές ή την κατανάλωση του κρέατος τους ή άλλων ζωικών παραγώγων [160,165,166]. Η επίπτωση των SARS-CoV και MERS-CoV ανέδειξε τη δυνατότητα μετάδοσης νέων στελεχών κορονοϊών από τα ζώα στον άνθρωπο και στη συνέχεια από άνθρωπο σε άνθρωπο [162]. Φαίνεται πως νέοι κορονοϊοί εμφανίζονται περιοδικά και προσβάλουν τον άνθρωπο κυρίως λόγω του πλήθους των «φυσικών δεξαμενών» κορονοϊού, του υψηλού ποσοστού υποκατάστασης και του συχνού ανασυνδυασμού των νουκλεοτιδίων στο γονιδίωμα των κορονοϊών [159,160]. Οι επιδημίες που ξεσπούν από HCoVs αποτελούν παγκόσμια απειλή για την υγεία αλλά και την οικονομία εξαιτίας της απρόβλεπτης εμφάνισής τους και της μεγάλης μεταδοτικότητάς τους [158,161].



Εικόνα 5.1: Σχηματική αναπαράσταση μετάδοσης των SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2, από τη νυχτερίδα στον άνθρωπο μέσω ενδιάμεσων ξενιστών [160].

5.2.2 Μετάδοση

Μετά τη μόλυνση του ανθρώπου από τους ενδιάμεσους ξενιστές, οι HCoVs μεταδίδονται στον ανθρώπινο πληθυσμό μέσω της στενής επαφής [160]. Κυριότερη οδός μετάδοσης για τους SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 είναι τα αερομεταφερόμενα αναπνευστικά σταγονίδια από μολυσμένα άτομα που απελευθερώνονται με τον βήχα και το φτέρνισμα [157,159,161]. Υπολογίζεται ότι επαφή με μολυσμένο άτομο σε απόσταση μικρότερη του ενός μέτρου και η επαφή με ασθενή στον οποίο η λοίμωξη έχει εξελιχθεί σε πνευμονία, αυξάνουν τις πιθανότητες μόλυνσης ενός υγιούς ατόμου [159,160]. Επίσης έχει τεκμηριωθεί ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να μεταδοθεί και μέσω του επιπεφυκότα καθώς το επιθήλιο του

μπορεί εύκολα να μολυνθεί [161,164]. Η ανίχνευση του SARS-CoV-2 στα κόπρανα ασθενών, υποδεικνύει την επιβίωση και αναπαραγωγή του ιού στον πεπτικό σωλήνα. Ως εκ τούτου υποδηλώνεται η μη επιβεβαιωμένη πιθανότητα της μετάδοσης του ιού μέσω μολυσμένων τροφών [159,164]. Ακόμη, έμμεση μετάδοση των κορονοϊών γίνεται λόγω επαφής με εστίες μόλυνσης καθώς οι κορονοϊοί μπορούν να επιβιώνουν πάνω στις επιφάνειες αντικειμένων [157,161,163].

Μία σημαντική οδός μετάδοσης των SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 είναι η νοσοκομειακή μετάδοση, καθώς στα νοσοκομεία νοσηλεύονται πολλά μολυσμένα άτομα [157,160]. Σε διαφορετικές μελέτες έχουν συλλεχθεί δείγματα αέρα και δείγματα από επιφάνειες στους θαλάμους νοσοκομείων με θετικούς ασθενείς, στα οποία ανιχνεύτηκε ιικό RNA [157,160].

Η ταχεία εξάπλωση του SARS-CoV-2 οφείλεται στη μακρά επιβίωση του στο περιβάλλον (επιβιώνει στον αέρα για 2 ώρες) και στην μετάδοση από άτομα που είτε βρίσκονται στην περίοδο επώασης του ιού είτε είναι ασυμπτωματικά [164,165]. Ο μέσος χρόνος επώασης είναι 4,0-5,2 ημέρες ενώ ο χρόνος διπλασιασμού των κρουσμάτων είναι 6,5-7,4 ημέρες [165,166]. Το ποσοστό ασυμπτωματικών κρουσμάτων είναι μεγαλύτερο για τον SARS-CoV-2 από εκείνο για τον SARS-CoV. Η κορύφωση του ιικού φορτίου στα αναπνευστικά δείγματα των ασθενών με COVID-19 εντοπίζεται πολύ νωρίς από την έναρξη των συμπτωμάτων σε αντίθεση με τους ασθενείς με SARS όπου το ιικό φορτίο είναι μέγιστο περίπου την 10^η ημέρα των συμπτωμάτων [165]. Ο χρόνος επώασης των SARS-CoV και MERS-CoV δε διαφέρουν σημαντικά από εκείνον του SARS-CoV-2 και η γνώση της περιόδου επώασης είναι σημαντική για την πρόληψη, την επιτήρηση και τον έλεγχο της νόσου [166].

5.2.3 Επιδημιολογία

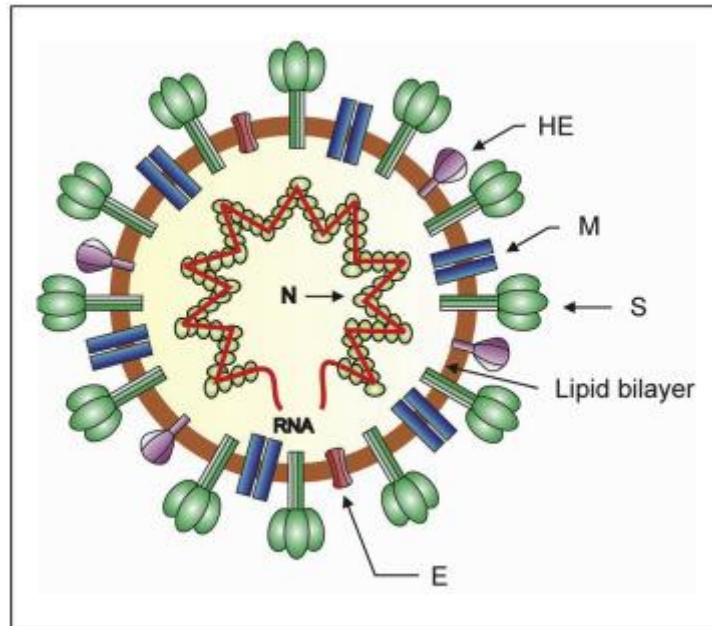
Η επιδημία που προκάλεσε ο SARS-CoV ξεκινώντας από την Κίνα εξαπλώθηκε μέσα σε 8 μήνες σε πάνω από 30 χώρες [158]. Η παγκόσμια θνητότητα ήταν περίπου 10% [159,160] ενώ για ηλικίες άνω των 60 ετών ήταν υψηλότερη φτάνοντας στο 50% [164]. Η επιδημία που προκάλεσε ο MERS-CoV ξεκινώντας από τη Σαουδική Αραβία, όπου και αναφέρθηκε ο υψηλότερος αριθμός κρουσμάτων, εξαπλώθηκε σε 27 χώρες

μολύνοντας πάνω από 2000 άτομα σε όλον τον κόσμο. Τα κρούσματα που αναφέρθηκαν εκτός της Μέσης Ανατολής είχαν συσχετιστεί με ταξίδια στην Αραβική Χερσόνησο [158,160]. Το αρχικό ποσοστό θνητότητας έφτασε στο 50%. Στη διάρκεια του 2013 σημειώθηκαν μόνο σποραδικά κρούσματα ενώ μια αύξηση κρουσμάτων σημειώθηκε το 2014 λόγω της αύξησης του αριθμού γεννήσεως στις καμήλες και της βελτιωμένης διάγνωσης και καταγραφής των κρουσμάτων [164]. Σύμφωνα με την τελευταία ενημέρωση από τον ΠΟΥ, το παγκόσμιο ποσοστό θνητότητας είναι 35% [167]. Ο SARS-CoV-2 εμφανίζει υψηλότερη μεταδοτικότητα και χαμηλότερη θνητότητα σε σχέση με τους SARS-CoV και MERS-CoV [159,162]. Μετά το ξέσπασμα στην Κίνα το 2019, η ιός εξαπλώθηκε πολύ γρήγορα σε συνολικά 235 χώρες και περιοχές και στις 6 ηπείρους [158,161,163]. Σύμφωνα με τα δεδομένα του ΠΟΥ μέχρι τις 18 Μαρτίου του 2022 έχουν καταγραφεί 464.809.377 κρούσματα, εκ των οποίων 6.062.536 ασθενείς κατέληξαν [168]. Τα άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων είναι ευάλωτα στη λοίμωξη από SARS-CoV-2 όμως τα ηλικιωμένα άτομα (άνω των 60 ετών) με υποκείμενα νοσήματα βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή πνευμονία που απαιτεί νοσηλεία ή να πεθάνουν [161,164]. Η διάμεση ηλικία των κρουσμάτων είναι τα 50 έτη. Τα παιδιά και οι νέοι δεν εμφανίζουν συμπτώματα ή νοσούν ήπια. Βιβλιογραφικά στοιχεία δείχνουν ότι οι εγκυμονούσες είναι πιο ευάλωτες λόγω των αλλαγών που συμβαίνουν στην ανοσολογική απόκριση κατά την εγκυμοσύνη, οι οποίες προδιαθέτουν την ανάπτυξη COVID-19 [161,169].

5.2.4 Μορφολογία και γονιδίωμα ανθρώπινων κορονοϊών

Στις εικόνες που λαμβάνονται από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης παρατηρούμε ότι οι HCoV είναι συνήθως σφαιρικού σχήματος με πρωτεΐνες S να προβάλλουν ως ακίδες από το εξωτερικό τους περίβλημα, με αποτέλεσμα το σχήμα τους να θυμίζει κορώνα [160,164,166]. Το ένα τρίτο του γονιδιώματος των κορονοϊών κωδικοποιεί τις εξής δομικές πρωτεΐνες: την πρωτεΐνη ακίδας S (spike), την πρωτεΐνη περιβλήματος E (envelope), την πρωτεΐνη μεμβράνης M (membrane), την πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου N (nucleocapsid) και σε μερικούς κορονοϊούς την εστεράση της αιμοσυγκολλητίνης (HE) (διαφορετικός τύπος ακίδας) [160,166].

Το γονιδίωμα που φέρουν είναι θετικής πολικότητας μονόκλωνο RNA έτοιμο για μετάφραση . Οι κορονοϊοί, μεταξύ άλλων RNA ιών, διαθέτουν από τα μεγαλύτερα γονιδιώματα τα οποία κυμαίνονται από 26 έως 32 kb [164,166]. Η σύγκριση του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 με εκείνο του SARS-CoV έδειξε ομολογία της τάξεως του 79,5%, ενώ σε σχέση με το γονιδίωμα του MERS-CoV η ομολογία είναι της τάξεως του 50% [163, 164,166]. Το γονιδιωματικό RNA βρίσκεται στον πυρήνα του ιού όπου προστατεύεται από την πρωτεΐνη N. Η πρωτεΐνη N είναι εξαιρετικά φωσφορυλιωμένη και προσδένεται στο RNA με ελικοειδή τρόπο. Επιπλέον, συμμετέχει στις διεργασίες του κύκλου ανάπτυξης του κορονοϊού. Οι πρωτεΐνες S, E και M είναι ενσωματωμένες στο ιϊκό περίβλημα διπλής στιβάδας φωσφολιπιδίων. Η πρωτεΐνη S είναι μια γλυκοζυλιωμένη τριμερής πρωτεΐνη. Είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη με το αμινοτελικό της άκρο να είναι εξωκυτταρικό, τη διαμεμβρανική περιοχή σταθεροποιημένη στη μεμβράνη και το καρβοξυτελικό της άκρο είναι ενδοκυτταρικό. Η υπομονάδα S2 παρέχει δομική υποστήριξη ενώ η υπομονάδα S1 βοηθάει στη δέσμευση του ιού σε υποδοχείς των κυττάρων-ξενιστών [160,164,170]. Άφθονη στο ιοσωμάτιο βρίσκεται η διαμεμβρανική πρωτεΐνη M η οποία συνδέεται και με το νουκλεοκαψίδιο, βοηθώντας στη διατήρηση της καμπυλότητας του περιβλήματος [164]. Η διαμεμβρανική πρωτεΐνη E είναι η μικρότερη δομική πρωτεΐνη. Έχει ζωτικό ρόλο αρχικά στη συναρμολόγηση του κορονοϊού και στη συνέχεια στην απελευθέρωσή του. Επιπλέον λειτουργεί ως διάυλος ιόντων, σημαντικός για την παθογένεση του SARS-CoV και πιθανώς για την παθογένεση του SARS-CoV-2 [164].



Εικόνα 5.2: Σχηματική αναπαράσταση της μορφολογίας των κορωνοϊών [171].

Τα μεγέθη του γονιδιώματος των MERS-CoV, SARS-CoV και SARS-CoV-2 είναι περίπου 30,11 kb, 29,75 kb και 29,9 kb αντίστοιχα [166]. Στα πρώτα 2/3 του γονιδιώματος βρίσκονται τα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης ORF1a και ORF1b τα οποία κωδικοποιούν μια πολυπρωτεΐνη pp1ab [160,172]. Η pp1ab, με τη βοήθεια των πρωτεασών PLpro και Mpro που κωδικοποιούνται από τον ιό, διασπάται σε 16 μη δομικές πρωτεΐνες (nsr1-16) οι οποίες εμπλέκονται στην αντιγραφή/μεταγραφή του ιϊκού RNA και στη διαδικασία συναρμολόγησης των ιών [160,163,172,173]. Το υπόλοιπο 1/3 του γονιδιώματος εκτός από τις δομικές πρωτεΐνες (S, M, E, N) κωδικοποιεί και βοηθητικές πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για την αναπαραγωγή του ιού [163,173]. Η λειτουργία και ο αριθμός των βοηθητικών πρωτεϊνών διαφέρουν στα είδη των κορωνοϊών. Στον SARS-CoV, στον MERS-CoV και SARS-CoV-2 κωδικοποιούνται 8, 5 και 9 βοηθητικές πρωτεΐνες, αντίστοιχα [160,163,173]. Το γονιδίωμα των HCoV υφίσταται συχνά ανασυνδυασμούς που συνδέονται άμεσα με τη δημιουργία νέων θανατηφόρων στελεχών [160,172].

5.2.5 Ο κύκλος ανάπτυξης και ο ρόλος της ακίδας S

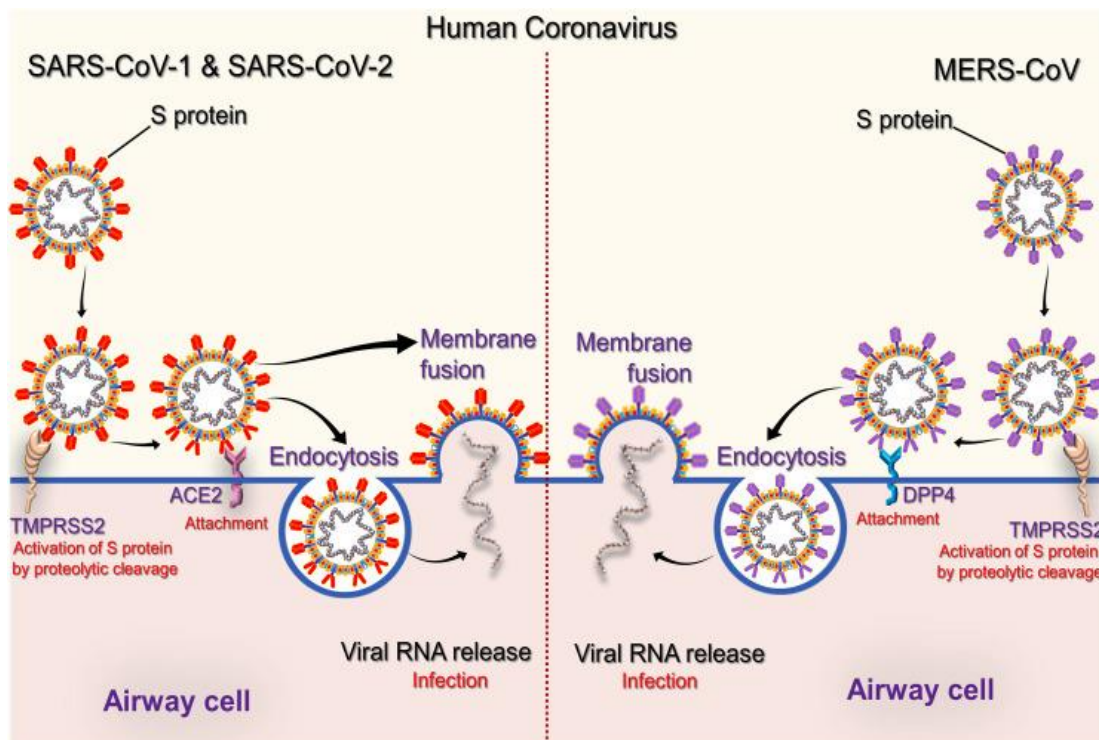
Το αρχικό βήμα της ιογενούς λοιμώξεως είναι η δέσμευση των SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 στον υποδοχέα του κυττάρου-στόχου και καθορίζει την παθογένεια, τη σοβαρότητα της λοίμωξης και τη μεταδοτικότητα του ιού. [160,174]. Η προσκόλληση του ιού στην επιφάνεια του κυττάρου-στόχου επιτυγχάνεται με τη γλυκοπρωτεΐνη S η οποία είναι τύπου I πρωτεΐνη σύντηξης. Η πρωτεΐνη S αποτελείται από τις δύο υπομονάδες S1 και S2. Η υπομονάδα S1 περιέχει την περιοχή σύνδεσης υποδοχέα (RDB) και μετά τη δέσμευση αυτής της περιοχής η υπομονάδα S2 διαμεσολαβεί στη σύντηξη των μεμβρανών του ιού και του κυττάρου-στόχου [158,160,175]. Η περιοχή σύνδεσης του υποδοχέα είναι η πιο μεταβλητή δομή ανάμεσα στους κορονοϊούς [160] και είναι πιθανό στις διαφορές της ακίδας S να οφείλονται οι διαφορές στη μεταδοτικότητα και στον τροπισμό των ιστών [158,162,164]. Ο SARS-CoV και ο SARS-CoV-2 συνδέονται στην επιφάνεια του κυττάρου-στόχου χρησιμοποιώντας ως υποδοχέα το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2). Η δέσμευση της RDB με το ACE2 είναι σταθερότερη για τον SARS-CoV-2 σε σχέση με τον SARS-CoV [158,160,174]. Εναλλακτικός υποδοχέας για τους SARS-CoV και SARS-CoV-2 είναι ο CD209L, όμως η δέσμευσή του σε σχέση με το ACE2 είναι χαμηλότερης μολυσματικότητας [158,160,176]. Ο MERS-CoV εισέρχεται στα ανθρώπινα κύτταρα χρησιμοποιώντας ως υποδοχέα τη διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (DPP4 ή CD26) [158,160,164].

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό που καθορίζει τη μολυσματικότητα και τη μεταδοτικότητα του SARS-CoV-2 σε σύγκριση με άλλους βήτα-κορονοϊούς είναι ότι με τη δράση μιας πρωτεάσης φουρίνης του ξενιστή στην περιοχή ένωσης των υπομονάδων, η πρωτεΐνη S διασπάται στις υπομονάδες S1 και S2 [160,163,162,164,172]. Παρόμοια θέση διάσπασης εντοπίζεται στους SARS-CoV και MERS-CoV [160], αλλά στον SARS-CoV-2 εισάγονται 12 επιπλέον νουκλεοτίδια που κωδικοποιούν την προλίνη με πιθανώς σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση της θέσης διάσπασης [172].

Το ACE2 εκφράζεται στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα [162] και στα κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα τύπου II. Επιπλέον εκφράζεται και σε εντερικά

επιθηλιακά κύτταρα και σε κύτταρα άλλων οργάνων όπως της καρδιάς, των νεφρών και των όρχεων. Τα συμπτώματα που παρατηρούνται σε περιπτώσεις COVID-19 και SARS συμφωνούν με την έκφραση του ACE2 σε διαφορετικούς ιστούς. Η DPP4 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, στα νεφρά στον προστάτη και στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου [158].

Μετά από την επιτυχή προσκόλληση της RDB, η πρωτεΐνη S διασπάται από επιφανειακές πρωτεάσες σερίνης του κυττάρου-ξενιστή (όπως η TMPRSS2) με αποτέλεσμα τη διαμεσολάβηση της υπομονάδας S2 και την άμεση σύντηξη της ιϊκής μεμβράνης και της πλασματικής μεμβράνης του κυττάρου-στόχου [158,160,164,174]. Η απελευθέρωση του ιϊκού γονιδιώματος στο κυτταρόπλασμα μπορεί να επιτευχθεί και με έναν μηχανισμό ενδοκυττάρωσης. Πάλι στον μηχανισμό αυτόν απαιτείται η δέσμευση της ακίδας S στο ACE2 για τους SARS-CoV και SARS-CoV-2 ή στη DPP4 για τον MERS-CoV. Μετά την είσοδο του ισοσμάτιου η πρωτεΐνη S διασπάται από ενδοσωμικές πρωτεάσες όπως η καθεψίνη B και η καθεψίνη L και γίνεται σύντηξη των μεμβρανών του ιού και του ενδοσώματος [160,174].



Εικόνα 5.3: Σχηματική αναπαράσταση για την προσκόλληση και την είσοδο SARS-CoV, SARS-CoV-2 και MERS-CoV στα κύτταρα των αεραγωγών [160].

Τα ριβοσώματα του κυττάρου-ξενιστή μεταφράζουν τα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης ORF1a και ORF1b στις δύο επικαλυπτόμενες πρωτεΐνες pp1a και pp1b, οι οποίες διασπώνται στις μη δομικές πρωτεΐνες nsps1-16. Στη συνέχεια οι nsps μαζί με την πρωτεΐνη N σχηματίζουν ένα πολυπρωτεϊνικό σύμπλεγμα ρεπλικάσης-μεταγραφάσης (RTC) το οποίο διεξάγει την περεταιίρω αντιγραφή και μεταγραφή του ιϊκού γονιδιώματος. Με τη δράση του RCT συντίθενται αρνητικής πολικότητας κλώνοι RNA οι οποίοι αντιγράφονται για να δώσουν τους νέους κλώνους RNA των νέων απογόνων του ιού. Επιπλέον, παράγεται ένα σύνολο μικρότερων μορίων υπογονιδιωματικού mRNA από το τμήμα του ιϊκού γονιδιώματος που βρίσκεται μετά τα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης ORF1a και ORF1b, τα οποία κωδικοποιούν τις δομικές πρωτεΐνες (S, M, E και N) και τις βοηθητικές πρωτεΐνες. Τα νεοσχηματιζόμενα ιϊκά συστατικά συναρμολογούνται με τη μεσολάβηση του ενδοπλασματικού δικτύου και του συμπλέγματος Golgi, και στη συνέχεια απελευθερώνονται τα ώριμα ιϊκά σωματίδια με εξωκυττάρωση [160,162].

5.2.6 Ανοσολογική απόκριση και παθογένεση

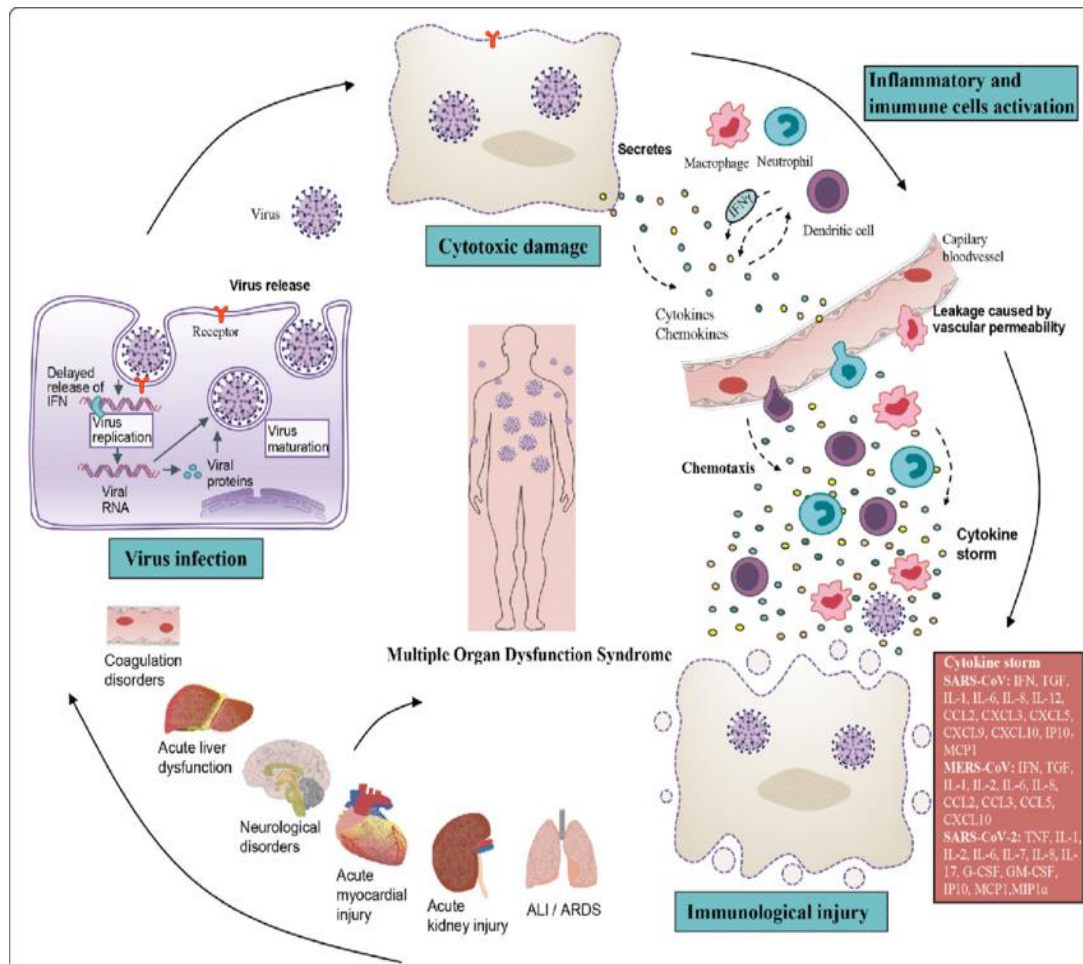
Όταν οι SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 εισέρχονται στα κύτταρα-ξενιστές αρχίζει η έμφυτη ανοσολογική απόκριση με την αναγνώριση μοριακών δομών του ιού από υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) όπως είναι οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs), οι υποδοχείς τύπου NOD (NLRs) και το επαγώγιμο με ρετινοϊκό οξύ γονίδιο I (RIG-I) [174,177]. Η αναγνώριση του ιού από τους PRPs ενεργοποιεί διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης και στη συνέχεια μεταγραφικούς παράγοντες όπως οι ρυθμιστικοί παράγοντες της ιντερφερόνης (IFNs) και του πυρηνικού παράγοντα NF-κB. Η ενεργοποίηση τους επάγει την έκφραση ιντερφερονών (IFN-α, IFN-β, IFN-λ), οι οποίες είναι σημαντικές κυτταροκίνες του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Οι ιντερφερόνες δεσμεύονται στους αντίστοιχους υποδοχείς τους και επάγουν σηματοδότηση με αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων διεγερμένων με IFN (ISGs) (π.χ. MX1, OASL, ISG15) και

προφλεγμονωδών χημειοκινών (CXCL8,CCL2). Οι παραπάνω διαδικασίες αναστέλλουν την ιϊκή αντιγραφή [174].

Η φυσιολογική απόκριση των κυτταροκινών και χημειοκινών είναι απαραίτητη για την εξουδετέρωση των ιών και την επακόλουθη ανάκαμψη. Οι SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 έχουν την ικανότητα να κωδικοποιούν πρωτεΐνες που τους επιτρέπουν να αποφεύγουν την άμυνα του ξενιστή και άλλες που προκαλούν την προσέλκυση από την κυκλοφορία του αίματος και την υπερβολική ενεργοποίηση των φλεγμονοδών κυττάρων (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα). Τελικά η δράση των παραπάνω πρωτεϊνών οδηγεί σε καθυστερημένη απελευθέρωση των ιντερφερονών σε συνδυασμό με μία μαζική έκκριση και υπερβολική ενεργοποίηση των κυτταροκινών και των χημειοκινών (ώστε να επιτευχθούν επαρκώς υψηλές συγκεντρώσεις) [160,166,177]. Αυτή η καταιγίδα κυτταροκινών επάγει την απορρυθμισμένη έμφυτη ανοσολογική απόκριση η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τον σοβαρό τραυματισμό των μολυσμένων ιστών, λόγω της διείσδυσης των ανοσοκυττάρων, και εκδηλώνεται το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) [160,166,174,177].

Τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών στον ορό και η παρατεταμένη τους απόκριση συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα της λοίμωξης από SARS-CoV. Παρόμοια φαινόμενα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μόλυνση από MERS-CoV όπου σε σοβαρές περιπτώσεις οδήγησαν στο θάνατο των ασθενών. Ομοίως, στη λοίμωξη από SARS-CoV-2 η καταιγίδα κυτταροκινών συσχετίζεται με οξεία πνευμονική βλάβη (ALI), με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και με εξωπνευμονική οργανική ανεπάρκεια. Οι επιπλοκές αυτές παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς άνω των 65 ετών. [160,166,177]. Στο 82,1% των ασθενών με COVID-19 παρατηρήθηκε λεμφοπενία στο περιφερικό αίμα, που οδηγεί στην υποψία ότι ο SARS-CoV-2 οδηγεί στην πνευμονική διήθηση λεμφοκυττάρων μέσω απόπτωσης ή πυρόπτωσης [160]. Η μόλυνση από κορονοϊούς μπορεί να βλάψει εκτός από τους πνεύμονες και άλλα όργανα ή ιστούς όπως ο γαστρεντερικός

σωλήνας, ο σπλήνας, οι σκελετικοί μύες, οι λεμφαδένες, ο εγκέφαλος, η καρδιά και ο θυρεοειδής [177].



Εικόνα 5.4: Απεικόνιση του μηχανισμού παθογένεσης της λοίμωξης από SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2, που έχει σαν αποτέλεσμα σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων [166].

5.2.7 Συμπτώματα και παθογένεια της λοίμωξης από τους SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2

Η κλινική εικόνα των ασθενών κυμαίνεται από ασυμπτωματική μέχρι τη σοβαρή εκδήλωση αναπνευστικού συνδρόμου και τον θάνατο. Τα συμπτώματα που εκδηλώνονται είναι παρόμοια και μη ειδικά. Σε αυτά περιλαμβάνονται ο πυρετός ($\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$), ο ξηρός βήχας, ο πονόλαιμος και η δύσπνοια. Άλλα κοινά συμπτώματα είναι η κόπωση, η μυαλγία, το ρίγος και τα γαστρεντερικά συμπτώματα. Σε

ορισμένους ασθενείς τα πρώτα συμπτώματα που εκδηλώνονται είναι γαστρεντερικά (ναυτία, έμετος, διάρροια) ενώ στους περισσότερους ασθενείς η σοβαρή λοίμωξη θα εξελιχθεί σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή σε πολυοργανική ανεπάρκεια ή/και θάνατο [158,166,174,177].

Τα αρχικά συμπτώματα της λοίμωξης από SARS-CoV είναι εκείνα του ήπιου κρουολογήματος και ο πυρετός που εξελίσσονται σε σοβαρή οξεία ανεπάρκεια και τελικά σε πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια [172]. Ο SARS-CoV μπορεί να βλάψει πολλούς ιστούς όμως η κύρια ιστοπαθολογία αφορά τους πνεύμονες. Το κυρίαρχο εύρημα της πνευμονικής παθολογίας κατά την πρώιμη περίοδο είναι η οξεία εξιδρωματική διάχυτη κυψελιδική βλάβη (DAD). Αργότερα στην εξέλιξη της νόσου, ειδικά αν παρατείνεται πάνω από 2-3 εβδομάδες, σπάνια παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά της οξείας διάχυτης κυψελιδικής βλάβης και τη θέση τους παίρνουν τα χαρακτηριστικά του πολλαπλασιαστικού σταδίου της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης (proliferative DAD) [166]. Εκτός της κυψελιδικής βλάβης στους πνεύμονες των ασθενών παρατηρείται αυξημένος αριθμός μακροφάγων, πολλαπλασιασμός επιθηλιακών κυττάρων και αιμοφαγοκυττάρωση. Σε οξείες περιπτώσεις η αναπνευστική δυσχέρεια έχει διάρκεια 5 έως 7 ημέρες και τελικά οδηγεί σε θάνατο. Η μόλυνση από SARS-CoV μπορεί να βλάψει τον γαστρεντερικό σωλήνα, τα νεφρά και το ήπαρ. Ασθενείς με γαστρεντερικά συμπτώματα μπορεί να εμφανίσουν διάρροια και λεμφοπενία. Επιπλέον, μπορεί να προσβάλει μέσω της οσφρητικής οδού το κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλώντας εγκεφαλίτιδα, άλλους τύπους εγκεφαλοπάθειας και νευρωνικό κυτταρικό θάνατο [172].

Τα αρχικά συμπτώματα της λοίμωξης από MERS-CoV είναι ο πυρετός, ο βήχας, ο πονόλαιμος, το ρίγος, η μυαλγία, η αρθραλγία και η δύσπνοια. Μετά την εμφάνισή τους η λοίμωξη εξελίσσεται γρήγορα σε οξεία πνευμονία. Στην παθολογία των πνευμόνων πάλι το κύριο χαρακτηριστικό είναι η διάχυτη κυψελιδική βλάβη. Στα προοδευτικά στάδια της πνευμονίας είναι η αναπνευστική δυσχέρεια, η σήψη, η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, η περικαρδίτιδα και η νεφρική ανεπάρκεια. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι ένα άτυπο σύμπτωμα της λοίμωξης από MERS-CoV,

μοναδικό σε σύγκριση με το SARS, το οποίο εμφανίζεται στις περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις MERS μετά την περίοδο επώασης του ιού. Στο 1/3 των περιπτώσεων που καταλήγουν σε οξεία νεφρική δυσλειτουργία παρατηρούνται σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα [166,172].

Η λοίμωξη από SARS-CoV εκδηλώνεται ασυμπτωματικά ή με ήπια συμπτώματα αλλά και με πιο σοβαρές καταστάσεις όπως η σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Εκτός από τα κοινά συμπτώματα εμφανίζονται και άτυπα συμπτώματα όπως ο πονοκέφαλος, η παραγωγή πτυέλων, η αιμόπτυση και η διάρροια. Επιπλέον εμφανίζεται δύσπνοια, ταχύπνοια και λεμφοπενία. Με τη δέσμευση του SARS-CoV-2 στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού αρχίζει η αναπαραγωγή του και στη συνέχεια η μετανάστευση στους αεραγωγούς και η είσοδος στα κυψελιδικά κύτταρα των πνευμόνων. Η ταχεία αναπαραγωγή στους πνεύμονες μπορεί να προκαλέσει ισχυρή ανοσολογική απόκριση που οδηγεί στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, την κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με COVID-19. Ως κύρια ιστοπαθολογική αλλαγή στους πνεύμονες παρατηρείται η αμφοτερόπλευρη διάχυτη κυψελιδική βλάβη, η οποία σε συνδυασμό με τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη που οδηγεί σε θρομβώσεις στους πνεύμονες, συμβάλει στην ταχεία επιδείνωση της υγείας των ασθενών με COVID-19. Επιπλέον, παρατηρείται εναπόθεση ινικής στους πνεύμονες και σχηματισμός μεμβράνης υαλίνης στα κυψελιδικά τοιχώματα και υπεζωκοτικές βλάβες. Στις επιπλοκές της νόσου COVID-19 περιλαμβάνονται οξεία καρδιακή βλάβη, σηπτικό σοκ, πολλαπλή οργανική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, βλάβες στους λεμφαδένες και στον σπλήνα. Ακόμη μπορεί να επηρεάσει το κεντρικό νευρικό σύστημα είτε με άμεση εισβολή του ιού είτε ως έμμεσο αποτέλεσμα της καταιγίδας κυτταροκινών [159,161,165,166,172].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6.1 Διάγνωση πνευμονίας

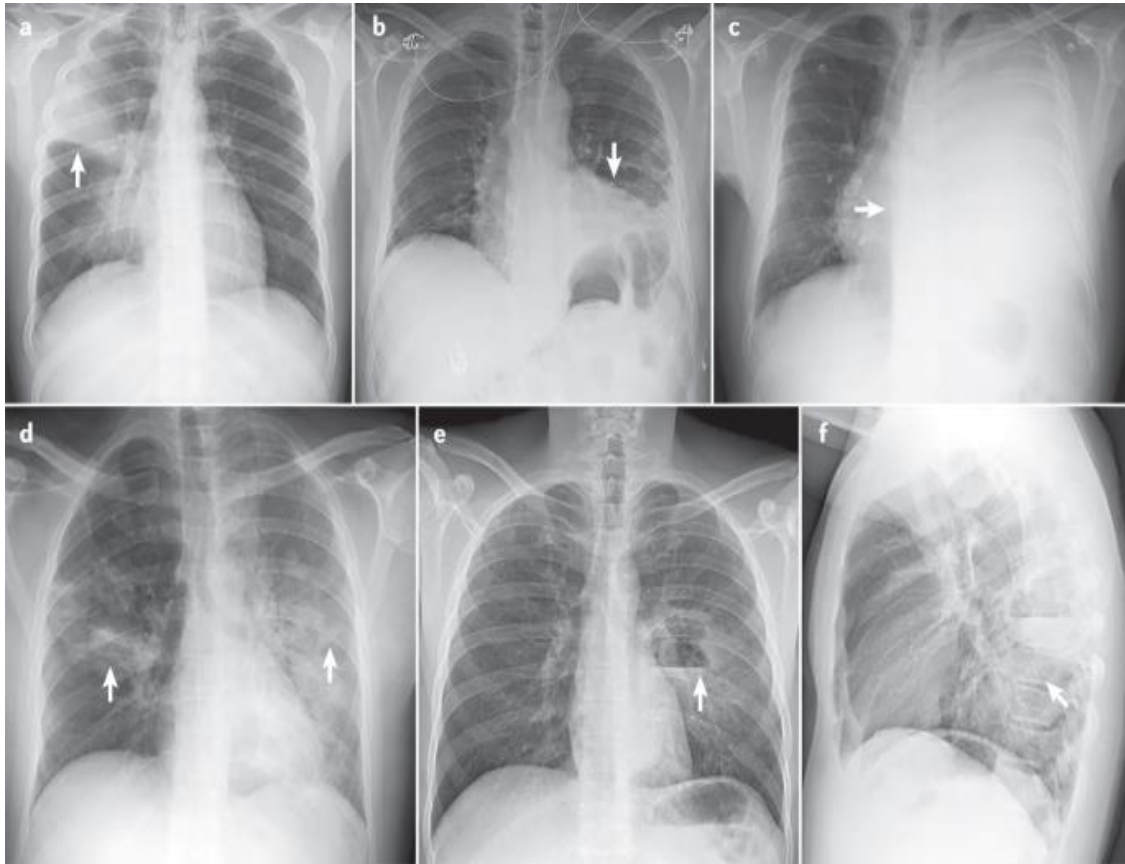
Η διάγνωση της πνευμονίας βασίζεται στο ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς. Επιβεβαιώνεται με τη λήψη ακτινογραφίας θώρακος όπου εντοπίζονται πνευμονικές διηθήσεις ή συλλογή υγρού [48,178,179,180]. Όταν διαπιστωθεί η πνευμονία (CAP) χορηγείται στον ασθενή εμπειρική θεραπεία καθώς ο γιατρός δεν μπορεί να γνωρίζει με βεβαιότητα το παθογόνο που την προκάλεσε. Σε ασθενείς που δε χρήζουν νοσηλείας δε συνίσταται η διενέργεια επιπλέον διαγνωστικών εξετάσεων [47, 181,182]. Για τους ασθενείς που νοσηλεύονται και ειδικά στη ΜΕΘ, η ανίχνευση του αιτιολογικού παράγοντα είναι σημαντική για την επιλογή κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας και τη μείωση της θνητότητας. Ωστόσο, σε μόνο μέχρι 50% των ασθενών επιτυγχάνεται ο προσδιορισμός του παθογόνου με αποτέλεσμα να γίνεται εμπειρική επιλογή αντιβιοτικού προς αποφυγή καθυστερημένης λήψης της θεραπείας. Στην περίπτωση αιτιολογικών παθογόνων που θα άλλαζαν την εμπειρική θεραπεία, όπως σε λοιμώξεις από *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA και από ιούς της γρίπης, η απομόνωση τους έχει τεράστια αξία [1,47,181,183].

Η μικροβιολογική διάγνωση βασίζεται σε μεθόδους όπως η χρώση κατά Gram και η καλλιέργεια πτυέλων, η καλλιέργεια αίματος, ο ορολογικός έλεγχος, η ανίχνευση αντιγόνων στα ούρα και η ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων [179,183,184]. Οι κύριοι λόγοι του προσδιορισμού του μικροβιακού παθογόνου είναι η επιλογή κατάλληλης θεραπείας με στενό φάσμα αντιβιοτικών ώστε να αποφεύγονται η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, οι παρενέργειες και το υψηλό κόστος. Άλλος ένας λόγος είναι ότι η δημόσια υγεία κάποιες φορές επηρεάζεται από την ανίχνευση συγκεκριμένων παθογόνων που προκαλούν λοιμώξεις όπως η φυματίωση, η λεγιονέλλωση και η γρίπη [185].

6.1.1 Μέθοδοι απεικόνισης της πνευμονίας

Ακτινογραφία θώρακος (CXR): Είναι η πιο κοινή και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος απεικόνισης για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της πνευμονίας. Οι ακτινογραφίες θώρακος δεν δείχνουν μόνο την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, αλλά παρέχουν σημαντικές πληροφορίες όπως αν η πνευμονία είναι λοβώδης, διάμεση, μονόπλευρη ή αμφιτερόπλευρη, αν υπάρχει συλλογή υγρού στον υπεζωκότα και σπηλαίωση των πνευμόνων [48,180]. Η παρουσία είτε πολυλοβιακής πνευμονίας είτε υπεζωκοτικού υγρού χρησιμεύουν ως δείκτες βαρύτητας [180]. Η ακτινογραφία θώρακος δεν είναι ειδική για τον προσδιορισμό του αιτιολογικού παράγοντα αλλά μπορεί να παρέχει ενδείξεις για τη διάγνωση άλλων ασθενειών οι οποίες λανθασμένα να εκληφθούν ως πνευμονία, όπως η φυματίωση και η λοίμωξη από *Pneumocystis carinii* [48,183,186].

Η παρουσία νέων πνευμονικών διηθημάτων στην απλή οπισθοπρόσθια απεικόνιση είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της CAP. Επιπλέον, λαμβάνεται και πλευρική (πλάγια) απεικόνιση, η οποία αυξάνει τη διαγνωστική αξία της οπισθοπρόσθιας [180]. Σε βαρέως νοσούντες ή νοσούντες με VAP γίνεται λήψη οπισθοπρόσθιας εικόνας η οποία όμως δεν είναι επαρκώς ειδική και ευαίσθητη. Η ποιότητα της απεικόνισης υποβαθμίζεται περισσότερο σε ασθενείς με αναπνευστική δυσχέρεια και σε παχύσαρκα άτομα [1,180]. Σε περιπτώσεις νοσηλευόμενων ασθενών για τους οποίους η κλινική υποψία πνευμονίας είναι υψηλή αλλά η ακτινογραφία θώρακος αρνητική θα πρέπει η τελευταία να επαναλαμβάνεται εντός 24-48 ωρών και εν τω μεταξύ να χορηγείται εμπειρική αγωγή [48].



Εικόνα 6.1:Ακτινογραφίες θώρακος. (a) πνευμονία στον άνω δεξιό λοβό, (b) υπεζωκοτική διάχυση στην αριστερή πλευρά, (c) μαζική υπεζωκοτική συλλογή στον αριστερό πνεύμονα, (d) αμφοτερόπλευρη πνευμονία, (e) και (f) πρόσθια και πλάγια απεικόνιση πνευμονικού αποστήματος (δημιουργία κοιλότητας που περιέχει πυώδες υγρό και αέρα) στον κάτω αριστερό λοβό [180].

Αξονική τομογραφία (CT): Είναι πιο αξιόπιστη και ακριβής εξέταση σε σχέση με την ακτινογραφία θώρακος, όμως η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω της σχετικά υψηλής έκθεσης των ασθενών σε ακτινοβολία, του υψηλού κόστους καθώς επίσης διότι δεν μπορεί να ερμηνευτεί άμεσα από τους περισσότερους κλινικούς ιατρούς [1, 48]. Σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών με CAP, όπου τα ευρήματα της απλής ακτινογραφίας είναι μη ειδικά ή όταν υπάρχουν πνευμονικές επιπλοκές, απαιτείται η συμπληρωματική χρήση της αξονικής τομογραφίας. Σε πολλούς ασθενείς με COVID-19, πνευμονικές διηθήσεις που δεν παρατηρήθηκαν στην ακτινογραφία ανιχνεύτηκαν στην αξονική τομογραφία [180].

Υπερηχογράφημα: Άλλη μία εναλλακτική μέθοδος απεικόνισης είναι το υπερηχογράφημα των πνευμόνων, που χρησιμοποιείται συχνά σε τμήματα επειγόντων περιστατικών και σε ΜΕΘ καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα χωρίς μετακίνηση του ασθενούς. Σε σχέση με την αξονική τομογραφία πλεονεκτεί λόγω της απουσίας έκθεσης σε υψηλή ακτινοβολία. Χαρακτηρίζεται από διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα, απαιτεί όμως έμπειρους επαγγελματίες και αξιολόγηση των πνευμόνων από πολλαπλές γωνίες. Με τη χρήση του υπερηχογραφήματος γίνεται πιο εύκολα η διάκριση μεταξύ πνευμονικής ενοποίησης και υπεζωκοτικής συλλογής [1,181,187].

6.1.2 Εργαστηριακές τεχνικές διάγνωσης

Γενική αίματος: Είναι μία από τις βασικές εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση και στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της πνευμονίας. Οι τιμές των λευκοκυττάρων είναι ενδεικτικές της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης. Οι σημαντικότερες διαταραχές που παρατηρούνται στη γενική αίματος είναι η λευκοπενία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $< 4000/\mu\text{L}$) και η λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $>11000/\mu\text{L}$). Η λευκοπενία σχετίζεται με κακή πρόγνωση και σημαντικά αυξημένη θνητότητα [188,189].

Βιοχημικός έλεγχος: Στον ορό του αίματος προσδιορίζονται οι συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών, ουρίας, κρεατινίνης, αλκαλικής φωσφαστάσης, αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης, αλβουμίνης κ.ά.. Οι προσδιορισμοί αυτοί γίνονται με σκοπό την αξιολόγηση της βαρύτητας και την ταυτοποίηση σχετιζόμενης με την πνευμονία νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας [178,186,188,190].

Χρώση κατά Gram και καλλιέργεια πτυέλων ή βρογχικών εκκρίσεων: Ο βαθμός χρησιμότητας της χρώσης κατά Gram και της καλλιέργειας πτυέλων είναι αμφιλεγόμενη λόγω της δυσκολίας σωστής λήψης δείγματος, της περιορισμένης ευαισθησίας και της διαφοροποίησης των αποτελεσμάτων μεταξύ των εργαστηρίων. Οι υποστηρικτές της χρησιμότητας της χρώσης και της καλλιέργειας πτυέλων βασίζονται στο ότι η αναγνώριση ενός κυρίαρχου μορφότυπου, με την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι διεθνείς οδηγίες, είναι σημαντική στη χορήγηση στοχευμένης

αντιμικροβιακής θεραπείας μειώνοντας το κόστος και τις παρενέργειες [183,191]. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες η χρώση και η καλλιέργεια πτυέλων συστήνεται: (1) σε ασθενείς με σοβαρή CAP, ειδικά όταν απαιτείται διασωλήνωση, (2) σε ασθενείς που έχουν λάβει εμπειρική θεραπεία για MRSA ή *P. Aeruginosa* λόγω προγενέστερης λοίμωξης (είτε λοίμωξη της αναπνευστικής οδού είτε όχι), (3) σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν και έγινε παρεντερική λήψη αντιβιοτικών εντός των τελευταίων 90 ημερών, εκτός κι αν υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι δεν υπάρχει πιθανότητα λοίμωξης από MRSA ή *P. aeruginosa* [182].

Η συλλογή δείγματος πρέπει να γίνει πριν από τη λήψη αντιμικροβιακής θεραπείας και ο ασθενής θα πρέπει για 1-2 ώρες νωρίτερα να μην έχει λάβει τροφή [178,180,183]. Ο ασθενής μετά από την έκπλυση του στόματος με φυσιολογικό ορό ή νερό ενθαρρύνεται να βήξει βαθιά και να κάνει απόχρεμψη σε αποστειρωμένο δοχείο [183]. Συστήνεται και η εισπνοή υπερτονικού φυσιολογικού ορού για να προκληθεί η απόχρεμψη [192]. Καταλληλότερα δείγματα είναι εκείνα στα οποία ελαχιστοποιείται η πρόσμιξη με σίελο [193]. Στη συνέχεια πρέπει το δείγμα να επεξεργάζεται άμεσα στα εργαστήρια, όπου χρωματίζεται και επιστρώνεται σε αντικειμενοφόρο, και να ερμηνεύεται σύμφωνα με αυστηρά κριτήρια από έμπειρο παρατηρητή [183,193]. Τα δείγματα που γίνονται δεκτά για καλλιέργεια μετά τη χρώση Gram είναι εκείνα στα οποία όταν εξετάζονται υπό χαμηλή ισχύ ο αριθμός των επιθηλιακών κυττάρων είναι μικρότερος από 10 κατά οπτικό πεδίο και τα πολυμορφοπυρηνικά λευκοκύτταρα περισσότερα από 25 κατά οπτικό πεδίο, με την παρουσία ενός κυρίαρχου μορφότυπου στην υπό υψηλή ισχύ εξέταση [183,192,193].

Η παρουσία ενός κυρίαρχου βακτηριακού μορφότυπου στη χρώση Gram κατευθύνει τον αναλυτή στην αναζήτηση του συγκεκριμένου παθογόνου, βελτιώνοντας την ερμηνεία και την απόδοση της καλλιέργειας πτυέλων. Μια καλλιέργεια ενός βακτηριακού είδους που είναι συμβατό με τον κυρίαρχο μορφότυπο που προέκυψε στη χρώση Gram, επιβεβαιώνει την ταυτοποίηση του είδους [183,192,193]. Η διαφωνία του επικρατέστερου μορφότυπου στη χρώση Gram με το αποτέλεσμα της καλλιέργειας μπορεί να οφείλεται στην κυρίαρχη *in vitro*

ανάπτυξη ενός μικροοργανισμού με μικρό συνολικό αριθμό στο δείγμα αλλά καλά προσαρμοσμένου στο εργαστηριακό περιβάλλον, που καλύπτει την παρουσία ενός πιο πολυάριθμου αλλά πιο επιθετικού παθογόνου. Συνεπώς σε αυτήν την περίπτωση τα δύο διαφορετικά αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται ανεξάρτητα μεταξύ τους, ειδικά όταν ένας μικροοργανισμός δεν είναι αποικιστής του στοματοφάρυγγα (όπως το *L. pneumophila* ή το *Mycobacterium tuberculosis*). Στην κλινική υποψία λεγιονέλλωσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην καλλιέργεια εκλεκτικό μέσο ανάπτυξης [183,193]. Η λεγιονέλλα καλλιεργείται σε ρυθμισμένο άγαρ εκχυλίσματος μαγιάς άνθρακα και απαιτούνται 3 έως 5 ημέρες επώασης μέχρι να γίνουν ορατές οι αποικίες. Τα κοινά μέσα καλλιέργειας πτυέλων είναι το άγαρ αίματος, το άγαρ σοκολάτας και το άγαρ MacConkey [193,194].

Σε περιπτώσεις ασθενών με HAP/VAP η άμεση απόχρεμψη πτυέλων μπορεί να μην είναι εφικτή, οπότε σύμφωνα με πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες γίνεται λήψη δείγματος με επεμβατικές μεθόδους. Σε αυτές περιλαμβάνονται η λήψη βρογχικού εκπλύματος (bronchial washing), βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) (με τη χρήση ή χωρίς τη χρήση ινοπτικού βρογχοσκοπίου), ενδοτραχειακών αναρροφήσεων. Επιπλέον μπορεί να γίνει λήψη δειγμάτων με προστατεύομενη ψύκτρα (PSB) και λήψη δείγματος πλευριτικού υγρού με θωρακοκέντηση [180,193,195,196].

Σύμφωνα με την μελέτη των Anevlavis et al, που έγινε με λήψη πτυέλων και χρώση κατά Gram από 1390 ασθενείς, η ευαισθησία προσδιορίστηκε 82% για την πνευμονιοκοκκική πνευμονία, 79% για την πνευμονία από *H. influenzae* και 76% για τη σταφυλοκοκκική πνευμονία με ειδικότητες που κυμαίνονται από 93% έως 96% [197].

Καλλιέργειες αίματος: Οι καλλιέργειες αίματος έχουν πολύ υψηλή ειδικότητα [185], ωστόσο η διαγνωστική απόδοση των καλλιεργειών ρουτίνας στην CAP είναι πολύ χαμηλή με ποσοστό 0-14% [181,198]. Η απόδοση των αιμοκαλλιιεργειών επηρεάζεται έντονα από προηγούμενη λήψη αντιβιοτικής θεραπείας [193], ως εκ τούτου συστήνεται η λήψη δείγματος πριν τη χορήγηση θεραπείας και όσο το δυνατόν

νωρίτερα [185]. Στις επιδημιολογικές μελέτες σοβαρής CAP η απόδοση τους είναι υψηλότερη, γεγονός που δικαιολογείται καθώς η βακτηριαμία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ανεπιθύμητης έκβασης [184,199].

Στο 60% των θετικών καλλιιεργειών εντοπίζεται ο πνευμονιόκοκκος και σε ποσοστά 2% έως 13% εντοπίζεται το *H. Influenzae*. Σε ποσοστά από 14% έως 2% και 1% εντοπίζονται με φθίνουσα σειρά Gram-αρνητικά βακτήρια, στρεπτόκοκκοι (*S. pyogenes* και άλλοι), *S. aureus* και μείγματα μικροοργανισμών [192]. Για τους περισσότερους από τους τελευταίους μικροοργανισμούς που αναφέρθηκαν δεν είναι εύκολο να αποφασιστεί αν όντως υπήρχαν στην κυκλοφορία του αίματος ή αν πρόκειται για μολυσματικές ουσίες του δέρματος που δημιουργούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα οπότε μπορεί να οδηγήσει σε ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών [182,192]. Επιπλέον, η τακτική διενέργεια αιμοκαλλιιεργειών μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας. Το πιθανό όφελος τους αυξάνεται όταν τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα εντός 24-48 ωρών [182]. Η καλλιιεργεια αίματος στο παρελθόν ήταν μια εξέταση ρουτίνας αλλά πλέον έχουν αλλάξει οι κατευθυντήριες οδηγίες εξαιτίας της περιορισμένης χρησιμότητας της σε μη σοβαρή πνευμονία, του γεγονότος ότι σπάνια τα αποτελέσματα της οδηγεί σε αλλαγή εμπειρικής θεραπείας και προς αποφυγή περιττού κόστους [182,198,199]. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες των ATS και IDSA η διενέργεια αιμοκαλλιιεργειας συστήνεται σε ασθενείς με σοβαρή CAP που πρόκειται να νοσηλευτούν ή σε ασθενείς με HAP λόγω αυξημένου κινδύνου βακτηριαμίας, ιδιαίτερα από οργανισμούς που έχουν αναπτύξει αντίσταση στα αντιβιοτικά [182,198].

Αντιγόνα ούρων: Μεταξύ των μεθόδων ανίχνευσης βακτηριακών παθογόνων του αναπνευστικού οι τεχνικές για την ανίχνευση του πνευμονιόκοκκου και του *L. pneumophila* είναι οι πιο ανεπτυγμένες [184]. Αρκετά προτερήματα εμφανίζει η ανίχνευση αντιγόνων των δύο παθογόνων στα ούρα και κυρίως όταν βασίζεται στην ανοσοχρωματογραφία [200,201,202,203]. Οι ATS/IDSA συστήνουν τον τακτικό έλεγχο για πνευμονιοκοκκικό αντιγόνο στα ούρα σε ενήλικες με σοβαρή CAP. Η ίδια σύσταση δίνεται για τον έλεγχο του *L.pneumophila* στα ούρα [182]. Ο έλεγχος των ούρων για

L. pneumophila συστήνεται και σε περιπτώσεις ξεσπάσματος κρουσμάτων με *Legionella* ή σε άτομα που πρόσφατα ταξίδεψαν σε περιοχές που κυριαρχεί το παθογόνο αυτό [182,183].

Η ανίχνευση αντιγόνων στα ούρα χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της ευκολίας λήψης δείγματος και της ταχύτατης εξαγωγής των αποτελεσμάτων [203]. Από τα τέλη του 1990 έγινε διαθέσιμη και χρησιμοποιείται ευρέως μια κάρτα ανίχνευσης αντιγόνων σε ούρα με την ονομασία BinaxNOW. Πρόκειται για μια δοκιμασία ανοσοχρωματογραφίας σε μεμβράνη [200,203,204]. Η λειτουργία της κάρτας BinaxNOW-*Streptococcus pneumoniae* βασίζεται στην ανίχνευση του αντιγόνου C-πολυσακχαρίτη που βρίσκεται στην επιφάνεια των βακτηρίων του πνευμονιόκοκκου και είναι κοινός σε όλους τους ορότυπους. Η χρήση της κάρτας βελτίωσε την αιτιολογική διάγνωση της CAP [200,203,205]. Στα συγκεντρωτικά αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που διεξήχθη από τους Boulware et al υπολογίστηκε για την κάρτα της BinaxNOW 74% ευαισθησία και 94% ειδικότητα [203]. Η λειτουργία της κάρτας BinaxNOW-*Legionella* βασίζεται στην ανίχνευση ενός διαλυτού αντιγόνου και δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα μόνο για την ορομάδα 1 του *L. pneumophila* [184,205]. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της δοκιμασίας υπολογίζονται σε 84% και 99% αντίστοιχα [206].

Πάνω από 10 χρόνια μπορεί να γίνει ταυτόχρονη ανίχνευση αντιγόνων του πνευμονιόκοκκου και της λεγιονέλλας με την ανοσοχρωματογραφική δοκιμασία πλευρικής ροής Immview [186]. Τα αποτελέσματα και των δύο δοκιμασιών (BinaxNOW και Immview) είναι διαθέσιμα εντός 15 λεπτών και εμφανίζουν παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα [203,204].

Ορολογικός έλεγχος αντισωμάτων: Η μέτρηση στον ορό των αντισωμάτων που προέρχονται από την ανοσολογική απόκριση έχει περιορισμένη εφαρμογή στον προσδιορισμό του αιτιολογικού παράγοντα της πνευμονίας επειδή τα διαγνωστικά αποτελέσματα δεν είναι διαθέσιμα για αρκετές εβδομάδες μετά τη μόλυνση. Αξιόπιστα αποτελέσματα που υποδηλώνουν μόλυνση λαμβάνονται με τη λήψη δύο δειγμάτων ορού, ένα κατά την οξεία φάση και ένα κατά τη φάση ανάρρωσης, στα

ποία ανιχνεύεται αύξηση του τίτλου αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης IgG πάνω από 4 φορές. Ωστόσο, αν και λιγότερο ειδική και ευαίσθητη, η ανίχνευση αυξημένου τίτλου αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης IgM σε μία μόνο λήψη δείγματος κατά την οξεία φάση μπορεί να είναι χρήσιμη στην έγκαιρη διάγνωση της πνευμονίας που προκαλείται από τα άτυπα βακτήρια *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. Pneumophila* και *Coxiella burnetii* [150,181,183,184,193]. Η ορολογική ανίχνευση του τίτλου αντισωμάτων σπάνια βοηθάει στη διάγνωση της οξείας ιογενούς πνευμονίας λόγω της καθυστερημένης αύξησης των αντισωμάτων και των πολλαπλών ορότυπων που πρέπει να δοκιμαστούν [193]. Είναι περισσότερο χρήσιμη στη διάγνωση ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού οι οποίες ήταν το έναυσμα για την ανάπτυξη δευτερογενών βακτηριακών πνευμονιών, καθώς οι ιοί μπορεί να μην είναι πλέον ανιχνεύσιμοι στα αναπνευστικά δείγματα [184]. Αναλύσεις ανίχνευσης αντισωμάτων υπάρχουν για τα περισσότερα παθογόνα του αναπνευστικού αλλά είναι πιο χρήσιμες στην αναδρομική διάγνωση και στις επιδημιολογικές μελέτες ενώ έχουν περιορισμένο αντίκτυπο στη λήψη κλινικών αποφάσεων [84,150,184,193]. Επιπλέον, η συλλογή και η σύγκριση ορών οξείας φάσης και φάσης ανάρρωσης μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανακάλυψη νέων παθογόνων [184].

Ανίχνευση αντιγόνου με άμεσο ανοσοφθορισμό: Η οριστική διάγνωση των ιών που προκαλούν αναπνευστικές λοιμώξεις γίνεται με καλλιέργειες ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος ή δείγματος ρινικής πλύσης, όμως τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα μετά από 2 έως 10 ημέρες επώασης. Μια πιο γρήγορη και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι ο άμεσος ανοσοφθορισμός όπου απαιτούνται άθικτα κύτταρα στο δείγμα [193,207]. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός αντισωμάτων (DFA) περιλαμβάνει τη σύζευξη αντισώματος με φθορίζουσα χρωστική πάνω στο οποίο προσκολλάται το αντιγόνο οπότε δημιουργείται ένα φθορίζον σύμπλεγμα το οποίο διακρίνεται με μικροσκόπιο φθορισμού. Τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα εντός 2-4 ωρών [208,209,210]. Στα ιατρικά εργαστήρια διενεργείται ο άμεσος ανοσοφθορισμός λόγω των γρήγορων αποτελεσμάτων και διότι επιτρέπει την ανίχνευση 7 αναπνευστικών ιών, οπότε έχει αντίκτυπο στην άμεση λήψη θεραπευτικών αποφάσεων [211]. Στους ιούς αυτούς περιλαμβάνονται ο RSV, ο ιός της γρίπης (τύπου A και B), της παραγρίπης

(τύπου 1,2,3) [210]. Για τον ιό της γρίπης η ευαισθησία της εξέτασης DFA κυμαίνεται από 70% έως 100% και η ειδικότητα από 80% έως 100% [208]. Για τον RSV η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης είναι 94% και 96% αντίστοιχα [212]. Οι δοκιμές άμεσου ανοσοφθορισμού χρησιμοποιούνται και για μερικά βακτηριακά παθογόνα που προκαλούν πνευμονία όπως το *L. pneumophila*, το *Pneumocystis carinii* κ.ά. [185,193]. Ο DFA είναι ένας γρήγορος και φθηνός προσδιορισμός όμως απαιτεί εξειδικευμένη τεχνογνωσία στη μικροσκοπία φθορισμού [208,210].

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR): Αποτελεί ένα ελκυστικό εργαλείο στον προσδιορισμό του αιτιολογικού παθογόνου της πνευμονίας καθώς μπορεί να ανιχνεύει ελάχιστες ποσότητες νουκλεϊκού οξέος όλων των παθογόνων που δυνητικά προκαλούν πνευμονία [1,181,213]. Δεν εξαρτάται από τη βιωσιμότητα του παθογόνου-στόχου καθώς μπορεί να ανιχνεύσει και νεκρούς μικροοργανισμούς. Παρέχει γρήγορα αποτελέσματα και πιθανώς επηρεάζεται λιγότερο από την προγενέστερη λήψη αντιμικροβιακής θεραπείας σε σχέση με τις κλασικές μεθόδους καλλιέργειας [213]. Οι συμβατικές καλλιέργειες αποτελούν το χρυσό πρότυπο για τον προσδιορισμό της αντοχής στα αντιβιοτικά, ωστόσο με την PCR μπορούν να αναγνωριστούν τα γονίδια στα οποία οφείλεται η αντοχή. [181,214]. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται στην PCR μπορεί να είναι πτύελα, βρογχοκυψελιδικά εκπλύματα (BAL), αίμα, ορός, πλάσμα και ούρα [181,213]. Όπου είναι διαθέσιμες οι διάφορες τεχνικές PCR επιλέγονται σε σχέση με τις συμβατικές μικροβιολογικές δοκιμασίες, λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας και της ταχείας ανίχνευσης. Επιπλέον, μπορούν να ανιχνεύσουν αλληλουχίες νουκλεϊκών οξέων των βακτηρίων και των ιών πριν να είναι δυνατή η ανίχνευση των αντισωμάτων που προκύπτουν μετά τη μόλυνση [181,215]. Μία δυσκολία που προκύπτει από τη λήψη θετικού αποτελέσματος με τη διενέργεια PCR σε αναπνευστικά δείγματα είναι η μη δυνατότητα διάκρισης μεταξύ του αποικισμού ή της παρουσίας παθογόνων στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα που προκαλούν τη μόλυνση, γεγονός που δυνητικά οδηγεί σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα [1,181].

Πλέον έχουν αναπτυχθεί νέες δοκιμασίες multiplexPCR υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, οι οποίες είναι εμπορικά διαθέσιμες και μπορούν να ανιχνεύσουν ταυτόχρονα σε μία μόνο αντίδραση ένα ευρύ φάσμα ιών και βακτηρίων [215,216,217]. Το RespiFinder SMART 22 FAST είναι μία πολλαπλή δοκιμή που βασίζεται στη Real Time PCR με την οποία μπορούν να ανιχνευθούν ταυτόχρονα και να διαφοροποιηθούν 22 παθογόνα του αναπνευστικού. Σε αυτά περιλαμβάνονται 18 ιοί: ιοί της γρίπης (τύπου Α και Β), Η1Ν1, αναπνευστικοί συγκυτιακοί ιοί (τύπου Α και Β), οι ιοί της παραγρίπης (1,2,3 και 4), ρινοϊός, εντεροϊός, κορονοϊοί (229Ε, ΟC43, ΗΚU1, ΝL63), ο hMPV, ο αδενοϊός και ο βοκαϊός, και τα 4 βακτήρια: *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* και *Bordetella pertussis* [216].

Μία ακόμα δοκιμή, εγκεκριμένη από τον FDA, η οποία βασίζεται στη multiplexPCR είναι το πάνελ BioFire FilmArray που χρησιμοποιείται για την ταχεία ανίχνευση ενός ευρέος φάσματος στόχων σε δείγματα πτυέλων και βρογχοκυψελιδικών εκπλυμάτων. Βασίζεται στη Real Time PCR και έχει χρόνο περιστροφικής ανάδευσης περίπου 1 ώρα. Μπορεί να ανιχνεύσει ημιποσοτικά 15 βακτήρια και να βοηθήσει στη διαφοροποίηση μεταξύ αποικισμού και μόλυνσης, ενώ επιπλέον μπορεί να ανιχνεύσει ποιοτικά 3 άτυπα βακτήρια και 8 ιούς. Ακόμη, μπορεί να ανιχνεύσει ορισμένα γονίδια μικροβιακής αντοχής [214,218].

Γενικά η PCR δεν είναι διαθέσιμη για παθογόνα που συνήθως προκαλούν VAP, ωστόσο, πρόσφατα αναπτύχθηκαν νέες multiplexPCR για την ανίχνευση τέτοιων παθογόνων. Ένα από αυτά είναι το Unyvero-multiplexPCR, το οποίο αναγνωρίζει άμεσα 20 βακτήρια και έναν μύκητα. Εκτός της ικανότητας του να ανιχνεύει τα παθογόνα που συχνότερα προκαλούν VAP, μπορεί και να ανιχνεύει και 19 από τους δείκτες αντοχής τους [217].

Η ανάπτυξη μοριακών τεχνικών για τη διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας ήταν αργή καθώς οι στόχοι γονιδίων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μη ειδικοί. Πλέον δοκιμή με αυξημένη ευαισθησία για τη διάγνωση της CAP που προκαλείται από τον πνευμονιόκοκκο είναι η Real Time PCR, που έχει ως ειδικό γονιδιακό στόχο την πνευμονιοκοκκική αυτολυσίνη *lytA* [219,220]. Η χρήση της Real

Time PCR-IgtA σε δείγματα του αναπνευστικού και αίματος έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Ακόμη, σε αναπνευστικά δείγματα έχει δείξει την ικανότητα διάκρισης μεταξύ αποικισμού και μόλυνσης [219].

Η διάγνωση της πνευμονίας από *M. pneumoniae* βασίζεται στις συμβατικές μεθόδους ανίχνευσης (καλλιέργεια και ορολογία) οι οποίες στερούνται ειδικότητας και ευαισθησίας. Μια εναλλακτική καλύτερη μέθοδος ταχείας ανίχνευσης είναι η ποσοτική Real Time PCR όπου στοχεύει στα γονίδια P1, 16SrRNA και Tuf (που κωδικοποιεί τον παράγοντα επιμήκυνσης Tu) [221].

Οι μέθοδοι ανίχνευσης του *L. pneumophila* είναι καλά καθιερωμένες με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ωστόσο, ανιχνεύουν με αξιοπιστία μόνο την ορομάδα 1. Σύμφωνα με πιο πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνεται ότι η PCR σε πτύελα και εκκρίσεις του κατώτερου αναπνευστικού επιτρέπει την ανίχνευση χαμηλού βακτηριακού φορτίου και άλλων ορομάδων [181].

Η πιο ευρέως αποδεκτή χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ανίχνευση των κορονοϊών είναι η ποσοτική Real Time PCR με τη χρήση της αντίστροφης μεταγραφάσης. Είναι μια απλή μέθοδος ποιοτικής ανάλυσης με μεγάλη ειδικότητα, ωστόσο, μπορεί τα δείγματα να διαγνωσθούν λανθασμένα ως ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά [177]. Ο ΠΟΥ συνιστά για τη διάγνωση του COVID-19 τη χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου σε ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα [181] και στη συνέχεια η διάγνωση να συμπληρώνεται με ακτινολογικό και ορολογικό έλεγχο [157].

Γρήγορα διαγνωστικά τεστ γρίπης (RIDTs): πρόκειται για ανοσοδοκιμασίες αντιγόνου διαθέσιμες στο εμπόριο για την ανίχνευση του ιού της γρίπης, με μεγάλη ειδικότητα (90-95%) αλλά χαμηλή ευαισθησία (40-70%). Η απόδοση τους βελτιώνεται αν χρησιμοποιηθούν εντός 48-72 ωρών από την έναρξη της νόσου. Δεν μπορούν όλα τα εμπορικά διαθέσιμα RIDTs να διαφοροποιήσουν τη γρίπη τύπου A από εκείνη τύπου B, ενώ κανένα από αυτά δεν παρέχει πληροφορίες για τους υποτύπους της A [149,181].

Βιοδείκτες: Θεωρούνται τα βιομόρια που μπορούν να μετρηθούν αντικειμενικά και αξιολογούνται ως δείκτες των φυσιολογικών ή παθογόνων διεργασιών ή των αποκρίσεων στη φαρμακευτική θεραπεία. Για τη διάγνωση της CAP, ιδανικός βιοδείκτης είναι το βιομόριο που αυξάνεται μόνο στη βακτηριακή λοίμωξη ώστε να γίνεται διαχωρισμός από άλλες λοιμώξεις (ιογενείς και μυκητιάσεις) και να μη γίνεται αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών που οδηγεί στην αύξηση της πιθανότητας μόλυνσης από οργανισμούς που έχουν αναπτύξει αντοχή στα αντιβιοτικά. Η τιμή του ιδανικού βιοδείκτη θα πρέπει να μειώνεται με την επίλυση της φλεγμονής [222,223]. Επιπλέον, οι ιδανικοί βιοδείκτες πρέπει να ανιχνεύονται ταχέως με απλές δοκιμές οι οποίες δεν έχουν υψηλό κόστος [223]. Οι βιοδείκτες, εκτός του προσδιορισμού της βακτηριακής πνευμονίας, έχουν προγνωστική αξία και χρησιμεύουν στη λήψη αποφάσεων για τον χώρο περίθαλψης και τη διάρκεια της θεραπείας [180,187].

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η προκαλσιτονίνη (PCT) είναι βιομόρια οξείας φάσης και είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες [180,222]. Η CRP προσδιορίζεται στον ορό του αίματος και η αύξηση της είναι υψηλότερη (6 φορές υψηλότερη) σε ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη σε σχέση με ασθενείς με ιογενή λοίμωξη. Στην οξεία φλεγμονή των ιστών διεγείρονται τα ηπατοκύτταρα από την IL-6, την IL-1b και τον TNF-α και συνθέτουν τη CRP [186,222,223]. Συνήθως σε ενήλικα υγιή άτομα η συγκέντρωση της CRP είναι μικρότερη από 5 mg/L [222,223] ενώ συγκέντρωση πάνω από 100 mg/L υποδηλώνει την ύπαρξη οξείας βακτηριακής λοίμωξης και απαιτεί αντιβιοτική θεραπεία [186,222,223]. Η CRP εκκρίνεται σε 4-6 ώρες από τη διέγερση των ηπατοκυττάρων, κάθε 8 ώρες τα επίπεδα της διπλασιάζονται και φτάνει στην μέγιστη τιμή της σε 36-50 ώρες. Στην απουσία του ερεθίσματος διέγερσης τα επίπεδα της CRP αρχίζουν να μειώνονται με χρόνο ημιζωής 19 ωρών [222,223]. Η CRP δεν είναι ειδικός βιοδείκτης για την πνευμονία καθώς αυξάνεται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, κακοήθειες, παγκρεατίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος κ.ά. [222,223,224]. Στις τεχνικές προσδιορισμού της CRP περιλαμβάνονται ραδιοανοσολογικές, ανοσολογικές (π.χ. ELISA), ανοσοφθορισμομετρικές μέθοδοι οι οποίες είναι χρονοβόρες [225]. Επί του παρόντος, τα περισσότερα κλινικά

εργαστήρια βασίζονται σε αυτοματοποιημένες ανοσονεφελομετρικές αναλύσεις για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων της CRP [224,226].

Η PCT παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένος και στα υγιή άτομα η συγκέντρωση της στον ορό είναι πολύ χαμηλή (<0,1 ng/mL) [222,223]. Κατά τη μικροβιακή μόλυνση αυξάνεται η έκφραση του γονιδίου CALC-1 που προκαλεί την απελευθέρωση της PCT από όλους τους παρεγχυματικούς ιστούς (ήπαρ, νεφρός, πνεύμονας) ή από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Η έκφραση του γονιδίου CALC-1 προάγεται είτε από τον λιποπολυσακχαρίτη του βακτηρίου είτε από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-6, IL-1b, TFN-a) της απόκρισης του ξενιστή [186,222,223]. Η απελευθέρωση της PCT γίνεται μέσα σε 2-3 ώρες από τη βακτηριακή μόλυνση, φτάνει στο μέγιστο επίπεδό της σε 12-24 ώρες και έχει χρόνο ημιζωής 22-35 ώρες [180,223]. Στις ιογενείς λοιμώξεις η απελευθέρωση της ιντερφερόνης-γ μειώνει τα επίπεδα της PCT. Σε αντίθεση με την CRP, η απελευθέρωση της PCT δεν επηρεάζεται από τα κορτικοστεροειδή [223]. Τα επίπεδα της PCT αυξάνονται και σε μη λοιμώδεις καταστάσεις (εγκαύματα, καρδιογενές σοκ, χειρουργική επέμβαση, απόρριψη μοσχεύματος κ.ά.). Για τον προσδιορισμό της στην κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται διάφορες αυτοματοποιημένες και ευαίσθητες δοκιμασίες, και είναι σημαντικό ότι μπορεί να ανιχνευθεί στον ορό ή στο πλάσμα σε λιγότερο από 1 ώρα [186,227].

Η CRP και η PCT μπορούν να βοηθήσουν στην κλινική διάγνωση της πνευμονίας αλλά ο ρόλος τους πρέπει να είναι συμπληρωματικός λόγω περιορισμών στη χρήση τους. Μελέτες ασθενών με HAP ή VAP στους οποίους η παρακολούθηση των επιπέδων της CRP ήταν συστηματική πριν ακόμα εκδηλωθεί η λοίμωξη, η σταθερή αύξηση των επιπέδων της CRP αποδεικνύουν ότι σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης VAP. Δεν επιβεβαιώνεται το ίδιο μοτίβο για την PCT και σύμφωνα με διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστάται ο προσδιορισμός των επιπέδων της για την αρχική διάγνωση HAP ή VAP, καθώς από αρκετές μελέτες φαίνεται πως στερείται διαγνωστικής αξίας [180].

6.2 Θεραπεία

6.2.1 Δείκτες βαρύτητας της πνευμονίας

Όταν γίνει η διάγνωση της CAP η θεραπεία και ο χώρος περίθαλψης θα εξαρτηθούν από τη σοβαρότητα της νόσου. Στο παρελθόν η αξιολόγηση ήταν υποκειμενική. Πλέον οι γιατροί διαθέτουν μια σειρά προγνωστικών συστημάτων αξιολόγησης της βαρύτητας της πνευμονίας. Τα κυριότερα συστήματα που χρησιμοποιούνται και συνιστώνται από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των ATS/IDSA είναι ο Δείκτης Σοβαρότητας της Πνευμονίας (PSI) και το CURB-65 [1,47,48,182,228].

Το PSI μπορεί να είναι πιο δυσκίνητο στην εφαρμογή καθώς περιλαμβάνει 20 μεταβλητές οι οποίες βαθμολογούνται και σχετίζονται με δημογραφικά και ιστορικά ευρήματα, φυσικά ευρήματα και εργαστηριακά δεδομένα. Ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία οι ασθενείς κατατάσσονται σε 5 κατηγορίες, η κάθε μια με διαφορετικό εκτιμώμενο κίνδυνο θανάτου. Για ασθενείς που κατατάσσονται στις κατηγορίες I-II δεν απαιτείται ενδονοσοκομειακή νοσηλεία σε αντίθεση με εκείνους που κατατάσσονται στις κατηγορίες IV και V [1,47,48,182,228].

Το CURB-65 είναι πιο εύκολο στη χρήση περιλαμβάνοντας μόνο 5 μεταβλητές [48]:

1. **Confusion** - Σύγχυση
2. **Uremia** – Ουραιμία (άζωτο ουρίας αίματος >20 mg/dL)
3. **Respiratory rate** – αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό
4. **Blood pressure** – συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση <60 mmHg
5. **65** – ηλικία άνω των 65 ετών

Κάθε ένα κριτήριο λαμβάνει ένα βαθμό και η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 5. Βαθμολογία ίση ή μεγαλύτερη από 2 είναι ένδειξη για νοσηλεία ενώ ίση ή μεγαλύτερη από 4 είναι ένδειξη για εισαγωγή στη ΜΕΘ [48].

Και τα δύο συστήματα έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Το PSI είναι πιο ακριβές αλλά το CURB-65 είναι απλουστευμένο και εύχρηστο. Για τους περισσότερους ασθενείς έχουν αρκετά καλή απόδοση όμως κανένα από τα δύο δεν είναι ιδιαίτερα καλό στον προσδιορισμό της ανάγκης για νοσηλεία στη ΜΕΘ. Ο ρόλος τους πρέπει να είναι βοηθητικός στη λήψη απόφασης για το αρχικό σημείο θεραπείας [1,47,182,228].

Για την εισαγωγή στη ΜΕΘ, υπάρχουν κύρια και δευτερεύοντα κριτήρια τα οποία αναφέρονται στον **πίνακα 6.1**. Η παρουσία τουλάχιστον ενός από τα δύο κύρια κριτήρια ή τουλάχιστον τριών από τα δευτερεύοντα υποδηλώνει την ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ [47,182].

Πίνακας 6.1: Μείζονα και ελάχισονα κριτήρια των ATS/IDSA για την ανάδειξη της σοβαρής CAP [182]

<p>Μείζονα κριτήρια</p> <ul style="list-style-type: none">▪ αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί επεμβατικό μηχανικό αερισμό▪ σηπτική καταπληξία που απαιτεί χορήγηση αγγειοσυσπαστικών
<p>Ελάχισονα κριτήρια</p> <ul style="list-style-type: none">▪ αναπνευστική συχνότητα > 30 αναπνοές/λεπτό▪ $PaO_2/FiO_2 \leq 250$▪ διηθήματα σε πολλαπλούς λοβούς▪ σύγχυση/αποπροσανατολισμός▪ ουραιμία (άζωτο ουρίας αίματος ≥ 20 mg/dL)▪ λευκοπενία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων < 4.000/μL)▪ θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000/μL)▪ υποθερμία (θερμοκρασία <36 °C)▪ υπόταση, που απαιτεί άμεση χορήγηση υγρών για αναζωογόνηση

6.2.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Στην περίπτωση ασθενών που δεν απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο, χωρίς υποκείμενα νοσήματα ή παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από παθογόνα με αντίσταση στα αντιβιοτικά συστήνεται η χορήγηση αμοξυκιλλίνης ή δοξυκυκλίνης ή σε περιοχές με πνευμονιοκοκκική αντίσταση στις μακρολίδες < 25% συστήνεται η χορήγηση μακρολιδών (όπως αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη). Επιπλέον, σύμφωνα με στοιχεία είναι αποτελεσματική και η χορήγηση συνδυασμού αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό οξύ [180,182]. Οι παραπάνω θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι εμπειρικές που στοχεύουν στα πιο κοινά βακτηριακά παθογόνα που προκαλούν CAP (πνευμονιόκοκκο, Mycoplasma, Chlamydia και Legionella) και πρέπει να εφαρμόζονται όσο το δυνατόν συντομότερα από την διάγνωση της πνευμονίας [1,47,48,187]. Σε εξωτερικούς ασθενείς με συννοσηρότητες (χρόνιες καρδιακές/ πνευμονικές/ ηπατικές/ νεφρικές παθήσεις, διαβήτη κ.ά.) ή πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών (εντός 90 ημερών) συστήνεται η συνδυαστική χορήγηση β-λακτάμης (αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό οξύ ή κεφαλοσπορίνη) με μακρολίδες ή δοξυκυκλίνη και εναλλακτικά η μονοθεραπεία με νεότερες φθοροκινολόνες (π.χ. λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη) [1,48,180,182]. Η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος απαιτεί την αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους για κάθε άτομο, λαμβάνοντας υπόψιν τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα και συγκεκριμένους ατομικούς παράγοντες κινδύνου αλλεργία σε β-λακτάμη/μακρολίδες, καρδιακή αρρυθμία (αποφυγή χρήσης μακρολιδών), αγγειακή νόσος (αποφυγή χρήσης φθοροκινολονών) και ιστορικό λοίμωξης από Clostridium difficile [182]. Η μονοθεραπεία με φθοροκινολόνες πρέπει να είναι περιορισμένη λόγω πρόσφατων ανησυχιών σχετικά με τις παρενέργειες που προκαλεί και σχετικά με το γεγονός ότι η ευρεία χρήση της μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αντίστασης στις φθοροκινολόνες και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του Clostridium difficile [180,228].

Η εμπειρική θεραπεία που χορηγείται σε νοσηλευόμενους ασθενείς (όχι στη ΜΕΘ) περιλαμβάνει τη μονοθεραπεία με νεότερες φθοροκινολόνες (λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) ή συνδυαστική χορήγηση β-λακτάμης/ δεύτερης ή τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνη με μια μακρολίδη (αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη) [1,48,180,182]. Σύμφωνα με πολλές μελέτες φαίνεται πως ο συνδυασμός μιας μακρολίδης με β-λακτάμη σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό θνητότητας από τη μονοθεραπεία με β-λακτάμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή CAP ή με λοίμωξη από *Legionella spp* [180]. Σε ενήλικες με CAP για τους οποίους δεν ενδείκνυται η χορήγηση μακρολιδών ή φθοροκινολονών συστήνεται η συνδυαστική θεραπεία β-λακτάμης/κεφαλοσπορίνης με δοξυκυκλίνη [182]. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ θα πρέπει να χορηγείται συνδυασμός β-λακτάμης με μια φθοροκινολόνη [47,48,180,182].

Στην περίπτωση που προσδιοριστεί το αιτιολογικό παθογόνο και είναι διαθέσιμα τα δεδομένα ευαισθησίας του θα πρέπει να γίνεται εξορθολογισμός της θεραπείας σε ένα πιο στοχευμένο σχήμα. Βέβαια, στη στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν και η πιθανή ύπαρξη συνπαθογόνων και προφανώς θα εξαρτάται και από την κλινική απόκριση του ασθενούς [47].

Συνιστάται να χορηγείται εμπειρική θεραπεία για MRSA ή για *P. aeruginosa* σε ενήλικες με CAP όταν έχει επικυρωθεί τοπικά πως υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για αυτά τα παθογόνα. Επιτρέπεται η αποκλιμάκωση της εμπειρικής θεραπείας για αυτά τα παθογόνα όταν δεν απομονωθούν στις καλλιέργειες και ο ασθενής παρουσιάζει κλινική βελτίωση στις 48 ώρες [182]. Στην υποψία λοίμωξης από το MRSA η εμπειρική θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει βανκομυκίνη ή λινεζολίδη. Στην υποψία για λοίμωξη από το *P. aeruginosa* χορηγείται συνδυασμός αντιψευδομοναδικής β-λακτάμης με αντιψευδομοναδική φθοροκινολόνη [47,48,182].

Σε εξωτερικούς ή νοσηλευόμενους ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με CAP και ταυτόχρονα είναι θετικοί στη γρίπη πρέπει να χορηγούνται αντιγριπικά φάρμακα μαζί με την τυπική αντιβακτηριακή θεραπεία. Η βακτηριακή πνευμονία μπορεί να

εμφανίζεται ταυτόχρονα ή αργότερα από τη λοίμωξη με τον ιό της γρίπης με αποτέλεσμα να επιδεινώνονται τα συμπτώματα και να αυξάνεται η θνητότητα [182]. Στα αντιγριπικά φάρμακα περιλαμβάνονται οι αναστολείς της νευραμιδάσης και οι αναστολείς της αμανταντίνης. Τα στελέχη της γρίπης H1N1, τα οποία ευθύνονται από το 2009 για τη γρίπη, είναι ανθεκτικά στους αναστολείς της αμανταντίνης οπότε πρέπει πλέον να χορηγούνται οι αναστολείς της νευραμιδάσης (οσελταμιβίρη και ζαναμιβίρη). Η χορήγηση τους πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν συντομότερα και να έχει διάρκεια 5 ημέρες [47,229].

Για την αντιμετώπιση της πνευμονίας που προκαλείται από τους SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 δεν υπάρχουν συγκεκριμένες καθιερωμένες θεραπείες. Συνήθως χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά φάρμακα, αντιϊκά φάρμακα (ριμπαβιρίνη, οσελταμιβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ιντερφερόνες) και κορτικοστεροειδή. Άλλη μια διαθέσιμη θεραπευτική προσέγγιση είναι η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων τα οποία εξουδετερώνουν τις δομικές πρωτεΐνες του ιού. Επιπλέον, μελετάται η ανοσοθεραπεία με χορήγηση πλάσματος από ιαθέντες ασθενείς [158,230,231,232].

Εκτός από τη χορήγηση αντιβιοτικών και αντιϊκών φαρμάκων έχουν αναπτυχθεί υποστηρικτικά μέτρα ως συμπληρωματική θεραπεία της πνευμονίας. Σε αυτά περιλαμβάνονται η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών και η χορήγηση κορτικοστεροειδών [1,47]. Οι ATS/IDSA συστήνουν την χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με CAP στους οποίους εμφανίζεται ως επιπλοκή η σηπτική καταπληξία [182]. Τα κορτικοστεροειδή έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, βοηθούν στην επούλωση τραυματισμένων ιστών του πνεύμονα και μπορούν να μειώσουν τη θνητότητα ασθενών με σοβαρή CAP και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας [1,158]. Επιπλέον, έχει αποδειχτεί η μείωση της θνητότητας και του αριθμού των διασωληνωμένων ασθενών με τη χορήγηση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού συνεχούς θετικής πίεσης ή ρινικής οξυγονοθεραπείας υψηλής ροής [1].

Η επιλογή εμπειρικής αγωγής για ασθενείς με HAP ή VAP θα πρέπει να βασίζεται στα επιδημιολογικά δεδομένα της μικροβιακής αντοχής του κάθε

νοσοκομείου/ΜΕΘ. Όταν τα δεδομένα αυτά δεν είναι άμεσα διαθέσιμα θα πρέπει να επιλέγεται θεραπεία που να καλύπτει το ευαίσθητο στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*, το *Pseudomonas aeruginosa* και άλλους Gram-αρνητικούς βάκιλλους. Εμπειρική θεραπεία που να καλύπτει το ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) δεν απαιτείται για όλους τους ασθενείς με HAP/VAP. Συστήνεται για ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια αντιβιοτικά τις τελευταίες 90 ημέρες ή που νοσηλεύονται σε μονάδα στην οποία το 20% και άνω των απομονωθέντων βακτηρίων *S. aureus* είναι ανθεκτικά στη μεθικιλίνη ή ο επιπολασμός του MRSA είναι άγνωστος ή σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνητότητας [233,234].

Η χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας θα πρέπει να καθοδηγείται από επικυρωμένες κλινικές ενδείξεις σταθερότητας του ασθενούς. Σε ασθενείς με CAP, οι οποίοι δεν εμφανίζουν επιπλοκές, η αγωγή πρέπει να έχει διάρκεια τουλάχιστον 5 ημέρες ενώ για ασθενείς με HAP/VAP προτείνεται αντιμικροβιακή θεραπεία 7 ημερών [1,182,234]. Ενδείκνυται παράταση της θεραπείας για βακτηριακά παθογόνα όπως *P. aeruginosa* (αγωγή για 14-21 ημέρες) ή *S. aureus* (αγωγή για 7-21 ημέρες) ή *Legionella* (αγωγή για 14 ημέρες) και όταν παρουσιάζονται επιπλοκές όπως πνευμονικό απόστημα, εμπύημα και νεκρωτική πνευμονία [178].

6.3 Παράγοντες κινδύνου

Αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν με CAP διατρέχουν τα βρέφη και τα παιδιά μικρότερα των 5 ετών, τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και άτομα με υποκείμενα νοσήματα [1,47,180]. Στα βρέφη και στα παιδιά κύριοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η προωρότητα, ο μη επιτυχημένος θηλασμός, ο υποσιτισμός και ο μη σωστός εξαερισμός της οικίας [180]. Στους ενήλικες αυξάνεται ο κίνδυνος από παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής όπως το κάπνισμα, ο αλκοολισμός, ο χρόνιος υποσιτισμός και η κακή οδοντική υγιεινή [1,47]. Στα υποκείμενα νοσήματα περιλαμβάνονται το άσθμα, οι χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις (π.χ. ΧΑΠ, βρογχεκτασίες), ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος του πνεύμονα, οι χρόνιες καρδιαγγειακές, νεφρικές και ηπατικές παθήσεις. Η άνοια, η επιληψία και το

εγκεφαλικό, πιθανώς λόγω αυξημένου κινδύνου εισρόφησης, αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο νόσησης με πνευμονία [1,47,93,180].

Ο κυριότερος μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η νοσοκομειακή πνευμονία είναι ο στοματοφαρυγγικός μηχανισμός. Συνθήκες που προάγουν την πνευμονική εισρόφηση ή εμποδίζουν τον βήχα αυξάνουν τον κίνδυνο πνευμονίας. Ο μηχανικός αερισμός και η διασωλήνωση αυξάνουν τον κίνδυνο για πνευμονία του αναπνευστήρα. Οι ενδοτραχειακοί σωλήνες χρησιμεύουν ως δεξαμενή για τους παθογόνους μικροοργανισμούς, παρεμβαίνουν στους φυσικούς αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή και επιτρέπουν την άμεση είσοδο των παθογόνων στην κατώτερη αναπνευστική οδό [180].

Η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για λοιμώξεις από παθογόνα που παρουσιάζουν αντίσταση στα αντιβιοτικά είναι πολύ σημαντική για τη διαχείριση ασθενών με HAP/VAP. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες:

1. τοπική επιδημιολογία (π.χ. ΜΕΘ με υψηλά ποσοστά πολυανθεκτικών παθογόνων – MDR)
2. παράγοντες κινδύνου για τον ασθενή (όπως εκείνοι που αναφέρθηκαν στη CAP) σε συνδυασμό με παράγοντες που ευνοούν τις λοιμώξεις από MDR παθογόνα όπως η χρήση αντιβιοτικών ή η νοσηλεία 2 έως 5 ημερών σε διάστημα 90 ημερών από την έναρξη της HAP/VAP, ή σηπτικό σοκ κατά την έναρξη της VAP, ή 5 ημέρες νοσηλείας πριν από την έναρξη της VAP, ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή θεραπεία οξείας νεφρικής υποκατάστασης πριν από την έναρξη της VAP
3. προγενέστερος αποικισμός ή μόλυνση από MDR παθογόνα [1,180,235].

6.4 Πρόληψη

Η πρόληψη της πνευμονίας είναι ζωτικής σημασίας, ειδικά για άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ως προληπτικά μέτρα συστήνονται η διακοπή του καπνίσματος και της χρήσης αλκοόλ, η τήρηση των κανόνων υγιεινής, η βελτίωση

της οδοντικής υγιεινής, η σωματική άσκηση, η καλή διατροφή και η αποφυγή επαφής με παιδιά που νοσούν με λοιμώξεις του αναπνευστικού. Ακρογωνιαίοι λίθοι της πρόληψης της πνευμονίας της κοινότητας που αποκτάται στην κοινότητα είναι ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου και της γρίπης [1,180].

Τα εμβόλια που διατίθενται για την πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας για παιδιά και ενήλικες είναι το 13-δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV13) και το 23-δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPV23) [1,47,180]. Το PCV13 περιέχει πολυσακχαρίτες του ελύτρου από 13 διαφορετικούς ορότυπους του πνευμονιόκοκκου ενώ το PPV23 περιέχει πολυσακχαρίτες από 23 ορότυπους [47]. Το PCV13 προσφέρει μια πιο ισχυρή και μεγαλύτερης διάρκειας ανοσοαπόκριση σε σχέση με το PPV23. Ωστόσο, το PPV23 είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματικότερο στην πρόληψη της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ενήλικες άνω των 65 ετών [1,180]. Ο εμβολιασμός με PCV13 ή PPV23 συνιστάται από τη Συμβουλευτική Επιτροπή για Πρακτικές Ανοσοποίησης (Advisory Committee on Immunization Practices) σε όλους τους ενήλικες άνω των 65 ετών. Σε άτομα μικρότερης ηλικίας οι συστάσεις εξαρτώνται από τους ειδικούς σε κάθε άτομο παράγοντες κινδύνου για πνευμονιοκοκκική νόσο. Τα άτομα μετρίου κινδύνου θα πρέπει να εμβολιάζονται με PPV23 ενώ τα άτομα υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εμβολιάζονται με PCV13 και PPV23 [1]. Το πιο σημαντικό μέτρο για τη μείωση των ποσοστών της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας σε ενήλικες είναι ο εκτεταμένος εμβολιασμός βρεφών και παιδιών καθώς διακόπτει τη μετάδοση και οδηγεί σε προστασία της αγέλης [47,180]. Η ευρεία χρήση των εμβολίων κατά του πνευμονιόκοκκου είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου, που οφείλεται στους ορότυπους των εμβολίων, πάνω από 90% σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες [47].

Η μόλυνση από ιούς που προκαλούν πνευμονία δεν προκαλεί μακροχρόνια ανοσία εξαιτίας ενός εξελεκτικού πλεονεκτήματος των ιών που τους επιτρέπει να ξεφεύγουν από την ανοσολογική άμυνα του ξενιστή μέσω σημειακών μεταλλάξεων στο ιικό γονιδίωμα που έχουν σαν αποτέλεσμα την αντιγονική μεταβολή. Στην

αντιγονική εκτροπή οι σημειακές μεταλλάξεις οδηγούν σε μικρές αλλαγές των αντιγονικών επιτόπων με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων στελεχών. Στον μηχανισμό της αντιγονικής μεταβολής οφείλεται η εμφάνιση νέων στελεχών και είναι η αιτία επιδημιών όπως η επιδημία H1N1 το 2009. Εξαιτίας της αντιγονικής μεταβολής τα αντισώματα του ξενιστή που προέρχονται είτε από φυσική είτε από τεχνητή (εμβολιασμός) ανοσία δεν καλύπτουν τα νέα στελέχη [148].

Αποτέλεσμα όσων αναφέρθηκαν προηγουμένως είναι το γεγονός ότι η πρόληψη της ιογενούς πνευμονίας περιορίζεται στα εμβόλια κατά της γρίπης [25,148]. Τα εμβόλια κατά της γρίπης βασίζονται σε αντιγόνα που διατηρούνται όπως η εξωτερική περιοχή της μεμβρανικής πρωτεΐνης M2 και η εσωτερική μονάδα της διαμεμβρανικής αιμοσυγκολλητίνης [148]. Ο ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός συστήνεται σε όλα τα άτομα άνω των 6 μηνών και ειδικότερα σε ηλικιωμένα άτομα, εγκυμονούσες, ανοσοκατεσταλμένα άτομα, άτομα με συννοσηρότητες και σε εργαζόμενους στον τομέα υγείας [1,180]. Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών της γρίπης, όπως η πνευμονία, συσχετίζεται με μείωση του ποσοστού νοσηλευόμενων ασθενών ή εισαγόμενων ασθενών στη ΜΕΘ και με μείωση της θνητότητας λόγω γρίπης [180].

Οι επιδημίες SARS και MERS οδήγησαν στην έρευνα για την ανάπτυξη εμβολίων με σκοπό την καταστολή τους. Τα εμβόλια που βρίσκονται υπό ανάπτυξη για τον SARS-CoV βασίζονται σε διαφορετικές τεχνολογικές πλατφόρμες και είναι εμβόλια αδρανοποιημένου ή εξασθενημένου ιού, εμβόλια ανασυνδυασμένου φορέα, εμβόλια υπομονάδας και εμβόλια νουκλεϊκού οξέος. Ωστόσο, είναι ακόμα αβέβαια τα αποτελέσματα των εμβολίων αυτών στην προστασία των ανθρώπων από τα κλινικά συμπτώματα και τον τραυματισμό των πνευμόνων. Σε μία μελέτη που έγινε για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας ενός τροποποιημένου εμβολίου, βασισμένο στην πρωτεΐνη ακίδας ή στην πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου, διαπιστώθηκε βλάβη του ηπατικού ιστού όταν εμβολιασμένα κουνάβια ήρθαν σε επαφή με τον SARS-CoV, η οποία ήταν σημαντικά μικρότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε στα μη εμβολιασμένα. Παρόμοιας τεχνολογίας εμβόλια με

εκείνα του SARS-CoV βρίσκονται υπό ανάπτυξη και κατά του MERS-CoV. Μεταξύ αυτών, ένα εμβόλιο υπομονάδας RBD φαίνεται πως είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιήθηκε για την προστασία διαγονιδιακών ποντικών από τον MERS-CoV. Τα περισσότερα εμβόλια κατά των SARS-CoV και MERS-CoV βρίσκονται σε προκλινική φάση και δεν έχουν εγκριθεί ακόμα [158].

Λόγω της επείγουσας κατάστασης με την πανδημία COVID-19 αναπτύχθηκαν πάνω από 100 εμβόλια και 26 από αυτά έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης III [236]. Οι τεχνολογικές πλατφόρμες ανάπτυξης των εμβολίων αυτών είναι παρόμοιες με εκείνες για τους δύο προηγούμενους κορονοϊούς [158]. Αναπτύχθηκαν mRNA εμβόλια, εμβόλια ιϊκού φορέα, εμβόλια εξασθενημένου κορονοϊού και πρωτεϊνικά εμβόλια. Φαίνεται πως τα εμβόλια που έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης III είναι ασφαλή και αποτελεσματικά στην πρόληψη της σοβαρής COVID-19, της νοσηλείας και του θανάτου. Παρά το γεγονός ότι σπάνια καταγράφονται σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες, τα οφέλη του εμβολιασμού κατά το COVID-19 υπερτερούν. Παραμένουν ερωτήματα σχετικά με την αναμνηστική δόση των εμβολίων, τη φθίνουσα ανοσία που προσφέρουν, τη διάρκεια της ανοσίας καθώς και για τα αποτελέσματα ή τους κινδύνους του ετερόλογου εμβολιασμού [236].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο Sir William Osler, το 1918, αναφερόμενος στην πνευμονία και θεωρώντας ως μοναδικό αιτιολογικό της παράγοντα τον πνευμονιόκοκκο, χρησιμοποίησε τη φράση “Captain of the men of death” για να την χαρακτηρίσει ως την πιο διαδεδομένη και θανατηφόρα οξεία ασθένεια [237,238]. Έναν αιώνα μετά, παρά την πρόοδο που έχει γίνει στον προσδιορισμό των αιτιολογικών παραγόντων, στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας [47], στη χρήση αντιβιοτικών θεραπειών και στις μεθόδους πρόληψης μέσω εμβολιαστικών προγραμμάτων, η πνευμονία συνεχίζει να βρίσκεται ανάμεσα στα κύρια αίτια νοσηρότητας, θνητότητας και υψηλού κόστους υγείας παγκοσμίως [1,180,239]. Η πνευμονία ευθύνεται για υψηλή νοσηρότητα σε νεαρά και ηλικιωμένα άτομα των οποίων των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα είναι εξασθενημένο [93]. Είναι η τέταρτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως [1,180], η μεγαλύτερη λοιμώδης αιτία θανάτου στα παιδιά παγκοσμίως [240] και κύρια αιτία θανάτου σε χώρες χαμηλού εισοδήματος [1].

Κατά το γήρας επέρχονται φυσιολογικές δομικές αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα που αυξάνουν την ευαισθησία των ηλικιωμένων στη μόλυνση και την αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή. Οι ηλικιωμένοι βρίσκονται σε μειονεκτική θέση σε περίπτωση μόλυνσης λόγω απώλειας ελαστικότητας του πνεύμονα, δομικών αλλαγών του θωρακικού τοιχώματος και απώλεια της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών. Επιπλέον στους ηλικιωμένους το χαμηλό σωματικό βάρος, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η λήψη πολλών φαρμάκων δυσχεραίνουν την επιλογή κατάλληλων και αποτελεσματικών αντιβιοτικών [35].

Υψηλό ποσοστό εμφάνισης πνευμονίας έχουν οι νοσηλευόμενοι ασθενείς, τα ηλικιωμένα άτομα και οι άνδρες όλων των ηλικιών. Επιπλέον στους προδιαθεσιακούς παράγοντες για την εμφάνιση της πνευμονίας περιλαμβάνονται το κάπνισμα, ο αλκοολισμός, ο διαβήτης, η ΧΑΠ, η καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική νόσος, ο καρκίνος του πνεύμονα και η ιογενής λοίμωξη [93]. Αυξημένα ποσοστά εμφάνισης της CAP έχουν καταγραφεί σε περιόδους έξαρσης του ιού της γρίπης [93,241].

Η πνευμονία είναι μία νόσος η οποία αντιμετωπίζεται συχνά στην κλινική πράξη όμως η ταχεία διάγνωση και η χορήγηση κατάλληλης και έγκαιρης θεραπείας εμποδίζονται από τη μεταβλητότητα της κλινικής εικόνας των ασθενών και του ευρέος φάσματος αιτιολογικών παθογόνων [1]. Επιπλέον, η διαχείριση της πνευμονίας θέτει πολλές προκλήσεις λόγω της ανάπτυξης παθογόνων με ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά και της αύξησης του αριθμού των ηλικιωμένων ασθενών με διάφορες συννοσηρότητες [239]. Η ανίχνευση και η ταυτοποίηση των αιτιολογικών παθογόνων και ο έλεγχος ευαισθησίας/αντοχής τους στα αντιβιοτικά είναι αναμφισβήτητα τα κύρια βήματα στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας, στην πρόληψη εμφάνισης αντιμικροβιακής αντοχής και στη μείωση του κόστους υγείας που σχετίζεται με την πνευμονία [47,239]. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί πρόοδος στις διαγνωστικές τεχνικές, π.χ. PCR, όμως την τελευταία δεκαετία οι συστάσεις για τη διαχείριση και την αντιμικροβιακή θεραπεία της πνευμονίας παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητες και βασίζονται σε γνώμες εμπειρογνομώνων [1,239]. Οι νεότερες διαγνωστικές τεχνικές, κυρίως οι μοριακές, μειώνουν το χρόνο της αιτιολογικής διάγνωσης, βοηθούν στη διάκριση μεταξύ ιογενούς και βακτηριακής λοίμωξης και δίνουν πληροφορίες για την ευαισθησία στα αντιμικροβιακά φάρμακα. Ωστόσο, δεν εφαρμόζονται ακόμα ευρέως στη συνήθη κλινική πρακτική εξαιτίας της δυσκολίας διάκρισης μεταξύ αποικισμού και μόλυνσης. Επιπλέον, πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες για τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των νεότερων τεχνικών ώστε να μπορεί να υποστηριχθεί η εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική [239].

Η βέλτιστη θεραπευτική αγωγή είναι ακόμα αμφιλεγόμενη και απαιτούνται επιπλέον δοκιμές, ιδιαιτέρως σε περιπτώσεις σοβαρής πνευμονίας. Τα στοιχεία που υπάρχουν έως τώρα ευνοούν έναν συνδυασμό β-λακτάμης/μακρολίδης για την αντιμετώπιση της πνευμονίας. Η χρήση κορτικοστεροειδών φαίνεται πως έχει θετική επίδραση σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά, όμως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Έχουν γίνει πολλές έρευνες για την προκαλιτονίνη, όμως ο ρόλος της στη διάγνωση της πνευμονίας παραμένει ασαφής. Ωστόσο, πιθανώς να είναι χρήσιμη στην

καθοδήγηση για τη χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας ώστε να μην υπερβαίνει τη συστηνώμενη διάρκεια [187].

Η πνευμονία που οφείλεται σε άτυπα βακτήρια (*L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) εξακολουθεί να παρουσιάζει διαγνωστικές δυσκολίες λόγω των μη ειδικών κλινικών συμπτωμάτων και ακτινογραφικών απεικονίσεων. Οι δυσκολίες αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα, η άτυπη πνευμονία να υποδιαγιγνώσκεται και να μη γίνεται καταγραφή όλων των περιστατικών. Οι εξελίξεις στις διαγνωστικές τεχνικές θα βοηθήσουν στην ταχύτερη και ακριβέστερη διάγνωση της άτυπης πνευμονίας. Επί του παρόντος, επιλέγεται ως θεραπευτική αγωγή η χορήγηση συνδυασμού μακρολιδών με β-λακτάμες και η μονοθεραπεία με φθοροκινολόνες [127].

Η ιογενής πνευμονία εμφανίζεται συχνά με πιο κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες τον ρινοϊό και τον ιό της γρίπης (H1N1) [152]. Οι φλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις που προκαλεί στον ξενιστή είναι σε μεγάλο βαθμό ακόμη άγνωστες και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη κατανόηση του ρόλου των ιών στην παθογένεση της πνευμονίας [25,148]. Τα φάρμακα που διατίθενται επί του παρόντος έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα [152] και η λεπτομερής κατανόηση της ιογενούς αιτιοπαθογένειας της πνευμονίας θα καθοδηγήσει την ανάπτυξη αντιϊκών φαρμάκων και εμβολίων [25].

Οι συλλοιμώσεις του αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνουν πολύπλοκες λειτουργικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ιών, βακτηρίων και των κυττάρων του ξενιστή. Είναι ένας τομέας όπου απαιτείται προσεκτική έρευνα. Πρέπει να μελετηθούν και να αποκρυπτογραφηθούν οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου και καθορίζονται από βασικές παραμέτρους όπως η φύση και η μικροβιολογία των διαφορετικών παθογόνων που εμπλέκονται καθώς και η χρονική αλληλουχία των λοιμώξεων. Είναι απαραίτητο να συνδυαστούν διαφορετικές τεχνικές ώστε να επιτευχθεί μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για την κατανόηση του ρόλου των συλλοιμώξεων στην επιδείνωση της αναπνευστικής παθολογίας. Η μελέτη αυτή είναι πιθανό να οδηγήσει σε νέες διαγνωστικές τεχνικές,

όπως ο εντοπισμός βιοδεικτών, με αποτέλεσμα τη γρήγορη και αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών. Επιπλέον, θα μπορούσε να οδηγήσει σε καταλληλότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις που δε θα σχετίζονται με εμφάνιση αντοχής σε αντιβιοτικά ή/και αντιϊκά φάρμακα [155].

Η τρέχουσα πανδημία COVID-19 προκαλεί σοβαρές ανησυχίες λόγω της απειλής που αποτελεί για την παγκόσμια δημόσια υγεία [157] και αυξάνει την ευαισθητοποίηση για την ιογενή πνευμονία [152]. Οι ερευνητές εστιάζουν την προσοχή τους σε θεραπείες και διαδικασίες οι οποίες δεν είχαν διερευνηθεί στο παρελθόν, όπως τα στεροειδή, οι συνδυαστικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή ο μη επεμβατικός αερισμός [152]. Τα εμβόλια που είναι διαθέσιμα και χρησιμοποιούνται παγκοσμίως έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης III και στη συνέχεια στις κλινικές μελέτες φάσης IV θα αξιολογηθεί η πραγματική αποτελεσματικότητά τους στο γενικό πληθυσμό [236]. Η διαθεσιμότητα και η αποτελεσματικότητα των αντιϊκών δραστικών ουσιών είναι περιορισμένη έναντι των ιών που προκαλούν πνευμονία οπότε οι ερευνητές ωθούνται να επαναξετάσουν τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε άλλες ιογενείς λοιμώξεις [152].

Στη σύγχρονη παγκόσμια κοινωνία η χρήση των διεθνών υπηρεσιών μεταφοράς επιτρέπει την ταχεία εξάπλωση των ιών. Όπως στο παρελθόν πολλές φορές εμφανίστηκαν πανδημίες ιών έτσι αναμένεται να εμφανίζονται και στο μέλλον πανδημίες νέων ιών, οπότε καθίσταται επιτακτική η ανάγκη εύρεσης ανοσοτροποποιητικών θεραπειών για ασθενείς με ιογενή πνευμονία ώστε να βελτιώνεται η έκβαση της νόσου [148].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):487-501.
2. Πατάκας Δ. Α. *Επίτομη Πνευμονολογία*. Δεύτερη έκδοση. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2006
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111.
4. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Who.int. Accessed February 24, 2022. <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
5. Blasi F, Aliberti S, Pappalettera M, Tarsia P. 100 years of respiratory medicine: pneumonia. *Respir Med.* 2007;101(5):875-881. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.016
6. Macfarlane J. Community-acquired pneumonia. *Br J Dis Chest.* 1987;81(2):116-127. doi:10.1016/0007-0971(87)90128-8
7. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl.* 2002;36:20s-27s. doi:10.1183/09031936.02.00702002
8. Dagan R, de Quadros CA, Garau J, et al. Marking November 12, 2010 - World Pneumonia Day: where are we, where are vaccines? *Hum Vaccin.* 2010;6(11):922-925. doi:10.4161/hv.6.11.13599
9. Tsoucalas G, Sgantzos M. Hippocrates, on the infection of the lower respiratory tract among the general population in ancient Greece. *Gen Med (Los Angel).* 2016;04(05). doi:10.4172/2327-5146.1000272
10. Epifano LD, Brandstetter RD. Historical aspects of pneumonia. In: *The Pneumonias*. Springer New York; 1993:1-14.
11. Yernault JC, Bohadana AB. Chest percussion. *Eur Respir J.* 1995;8(10):1756-1760. doi:10.1183/09031936.95.08101756
12. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clin Med Res.* 2006;4(3):230-235. doi:10.3121/cmr.4.3.230
13. Woodhead M. Pneumonia classification and healthcare-associated pneumonia: a new avenue or just a cul-de-sac? *Thorax.* 2013;68(11):985-986. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204060
14. Sakula A. Joseph Skoda 1805-81: a centenary tribute to a pioneer of thoracic medicine. *Thorax.* 1981;36(6):404-411. doi:10.1136/thx.36.6.404
15. Edwin Klebs (1834-1913), peripatetic bacteriologist. *JAMA.* 1968;204(8):729-730. doi:10.1001/jama.1968.03140210085024

16. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clin Infect Dis*. 1993;17(5):913-924. doi:10.1093/clinids/17.5.913
17. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1905. NobelPrize.org. Accessed February 22, 2022.
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1905/koch/biographical/>
18. Ashurst JV, Dawson A. *Klebsiella Pneumonia*. StatPearls Publishing; 2021.
19. Levin S. The atypical pneumonia syndrome. *JAMA*. 1984;251(7):945. doi:10.1001/jama.1984.03340310059023
20. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. *Lung India*. 2010;27(2):75-85. doi:10.4103/0970-2113.63611
21. Woodhead M. Predicting death from pneumonia. *Thorax*. 1996;51(10):970. doi:10.1136/thx.51.10.970
22. Knittler MR, Sachse K. Chlamydia psittaci: update on an underestimated zoonotic agent. *Pathog Dis*. 2015;73(1):1-15. doi:10.1093/femspd/ftu007
23. Samanta I, Bandyopadhyay S. Infectious Diseases. In: *Pet Bird Diseases and Care*. Springer Singapore; 2017:13-166.
24. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1736-1744. doi:10.1093/cid/cix549
25. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275.
26. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A brief overview. *Anesth Analg*. 2020;131(1):93-96.
27. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza: Continuing challenges in influenza. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1323(1):115-139.
28. Naifeh KH. Basic anatomy and physiology of the respiratory system and the autonomic nervous system. In: *Behavioral and Psychological Approaches to Breathing Disorders*. Springer US; 1994:17-45.
29. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2015;59(9):533-541. doi:10.4103/0019-5049.165849
30. McLafferty E, Johnstone C, Hendry C, Farley A. Respiratory system part 1: pulmonary ventilation. *Nurs Stand*. 2013;27(22):40-47. doi:10.7748/ns2013.01.27.22.40.e4216
31. Sato S, Kiyono H. The mucosal immune system of the respiratory tract. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):225-232. doi:10.1016/j.coviro.2012.03.009
32. Λάζου Α. Φυσιολογία. Πάτρα: Εκδόσεις ΕΑΠ; 2001. 192-195 p.
33. Chaudhry R, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 31, 2021.

34. Brinkman JE, Toro F, Sharma S. Physiology, Respiratory Drive. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482414/>
35. Driver C. Understanding pneumonia: anatomy and pathology. *Nurs Resid Care*. 2014;16(3):136-141. doi:10.12968/nrec.2014.16.3.136
36. Jain V, Bordes S, Bhardwaj A. Physiology, Pulmonary Circulatory System. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 9, 2021.
37. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J*. 2015;45(1):227-243. doi:10.1183/09031936.00039214
38. Hughes JMB. Assessing gas exchange. *Chron Respir Dis*. 2007;4(4):205-214. doi:10.1177/1479972307084446
39. Jain V, Vashisht R, Yilmaz G, et al. Pneumonia Pathology. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526116/>
40. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416.
41. Ottosen J, Evans H. Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. *Surg Clin North Am*. 2014;94(6):1305-1317.
42. Rider AC, Frazee BW. Community-acquired pneumonia. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(4):665-683.
43. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *J Crit Care*. 2015;30(1):40-48. doi:10.1016/j.jcrc.2014.07.011
44. Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes: Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1393-1399.
45. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854-3862.
46. Waterer GW. Health care-associated pneumonia: Is it still a useful concept? *Clin Chest Med*. 2018;39(4):765-773.
47. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med*. 2015;127(6):607-615.
48. Pahal P, Rajasurya V, Sharma S. Typical bacterial pneumonia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021.
49. Stamm DR, Stankewicz HA. Atypical bacterial pneumonia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021.
50. Freeman AM, Leigh TR Jr. Viral Pneumonia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021.

51. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):298-314.
52. Ramsey D, Smithard D, Kalra L. Silent aspiration: what do we know? *Dysphagia.* 2005;20(3):218-225. doi:10.1007/s00455-005-0018-9
53. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-acquired pneumonia in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):136-144. doi:10.2174/1872213X12666180621163821
54. Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new?: Old and new topics in paediatric pneumonia. *Acta Paediatr.* 2010;99(11):1602-1608. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01924.x
55. Man WH, de Steenhuijsen Piters WAA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(5):259-270. doi:10.1038/nrmicro.2017.14
56. Mason CM, Summer WR, Nelson S. Pathophysiology of pulmonary defense mechanisms. *J Crit Care.* 1992;7(1):42-46. doi:10.1016/0883-9441(92)90007-t
57. Welsh DA, Mason CM. Host defense in respiratory infections. *Med Clin North Am.* 2001;85(6):1329-1347. doi:10.1016/s0025-7125(05)70383-7
58. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med.* 1978;64(4):564-568. doi:10.1016/0002-9343(78)90574-0
59. Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI. *Mechanisms of Microbial Disease.* 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins; 1967.
60. Bryant LR, Trinkle JK, Mobin-Uddin K, Baker J, Griffen WO Jr. Bacterial colonization profile with tracheal intubation and mechanical ventilation. *Arch Surg.* 1972;104(5):647-651. doi:10.1001/archsurg.1972.04180050023006
61. Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 2014;18(2):208. doi:10.1186/cc13775
62. Lin Y, Sun Z, Wang H, Liu M. The effects of gastrointestinal function on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Open Med (Warsz).* 2018;13(1):556-561. doi:10.1515/med-2018-0082
63. Busse WW. Pathogenesis and sequelae of respiratory infections. *Rev Infect Dis.* 1991;13 Suppl 6:S477-85. doi:10.1093/clinids/13.supplement_6.s477
64. Twigg HL 3rd. Macrophages in innate and acquired immunity. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(1):21-31. doi:10.1055/s-2004-822302
65. Fokkens WJ, Scheeren RA. Upper airway defence mechanisms. *Paediatr Respir Rev.* 2000;1(4):336-341. doi:10.1053/prrv.2000.0073
66. Bailey MR, Roy M, Annexe E. clearance of particles from the respiratory tract. *Ann ICRP.* 1994;24(1-3):301-413. doi:10.1016/0146-6453(94)90043-4
67. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Cytokines in innate host defense in the lung. *J Clin Invest.* 2002;109(6):699-705. doi:10.1172/JCI15277

68. Sadeghi S, Tapak M, Ghazanfari T, Mosaffa N. A review of Sulfur Mustard-induced pulmonary immunopathology: An Alveolar Macrophage Approach. *Toxicol Lett.* 2020;333:115-129. doi:10.1016/j.toxlet.2020.07.035
69. Bhattacharya J, Westphalen K. Macrophage-epithelial interactions in pulmonary alveoli. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):461-469. doi:10.1007/s00281-016-0569-x
70. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306(8):L709-25. doi:10.1152/ajplung.00341.2013
71. Villard J, Dayer-Pastore F, Hamacher J, Aubert JD, Schlegel-Haueter S, Nicod LP. GRO alpha and interleukin-8 in Pneumocystis carinii or bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1549-1554. doi:10.1164/ajrccm.152.5.7582292
72. Pallmer K, Oxenius A. Recognition and regulation of T cells by NK cells. *Front Immunol.* 2016;7:251. doi:10.3389/fimmu.2016.00251
73. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, et al. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med.* 1990;11(6):467-473. doi:10.1055/s-2007-1024839
74. See DM, Khemka P, Sahl L, Bui T, Tilles JG. The role of natural killer cells in viral infections. *Scand J Immunol.* 1997;46(3):217-224. doi:10.1046/j.1365-3083.1997.d01-121.x
75. Grzela K, Zagórska W, Grzela T. Mechanisms of the innate immunity in the respiratory system. *Cent Eur J Immunol.* 2012;3:280-285. doi:10.5114/ceji.2012.30807
76. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1058-1066. doi:10.1056/NEJM200104053441406
77. Pandya PH, Wilkes DS. Complement system in lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;51(4):467-473. doi:10.1165/rcmb.2013-0485TR
78. Kadioglu A, Andrew PW. The innate immune response to pneumococcal lung infection: the untold story. *Trends Immunol.* 2004;25(3):143-149. doi:10.1016/j.it.2003.12.006
79. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *N Engl J Med.* 2000;343(1):37-49. doi:10.1056/nejm200007063430107
80. Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2004;5(10):971-974. doi:10.1038/ni1004-971
81. Borghesi L, Milcarek C. From B cell to plasma cell: regulation of V(D)J recombination and antibody secretion. *Immunol Res.* 2006;36(1-3):27-32. doi:10.1385/IR:36:1:27
82. Gerritsen J. Host defence mechanisms of the respiratory system. *Paediatr Respir Rev.* 2000;1(2):128-134. doi:10.1053/prrv.2000.0041

83. Miyashita N. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respir Investig*. 2022;60(1):56-67. doi:10.1016/j.resinv.2021.09.009
84. Yu Y, Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. *Biosci Trends*. 2016;10(1):7-13. doi:10.5582/bst.2016.01021
85. Watson A, Madsen J, Clark HW. SP-A and SP-D: Dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties. *Front Immunol*. 2020;11:622598. doi:10.3389/fimmu.2020.622598
86. Ott LW, Resing KA, Sizemore AW, et al. Tumor Necrosis Factor-alpha- and interleukin-1-induced cellular responses: coupling proteomic and genomic information. *J Proteome Res*. 2007;6(6):2176-2185. doi:10.1021/pr060665I
87. McCullers JA. Molecular pathogenesis of pneumococcal pneumonia. *Front Biosci*. 2001;6(1):d877. doi:10.2741/mccullers
88. Franquet T. Imaging of community-acquired pneumonia. *J Thorac Imaging*. 2018;33(5):282-294. doi:10.1097/RTI.0000000000000347
89. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009;374(9700):1543-1556. doi:10.1016/S0140-6736(09)61114-4
90. Modi P, Nagdev TS. *Egophony*. StatPearls Publishing; 2021.
91. Arnold FW, Summersgill JT, Ramirez JA. Role of atypical pathogens in the etiology of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):819-828. doi:10.1055/s-0036-1592121
92. Basarab M, Macrae MB, Curtis CM. Atypical pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(3):247-251. doi:10.1097/MCP.0000000000000048
93. Kim GL, Seon SH, Rhee DK. Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine. *Arch Pharm Res*. 2017;40(8):885-893. doi:10.1007/s12272-017-0933-y
94. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. Pneumococcal capsules and their types: Past, present, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):871-899. doi:10.1128/CMR.00024-15
95. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. Streptococcus pneumoniae: Invasion and inflammation. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2). doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0004-2018
96. Europa.eu. Accessed February 3, 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-pneumococcal-disease>
97. Cooper G, Rosenstein C, Walter A, Peizer L. The further separation of types among the pneumococci hitherto included in Group iv and the development of therapeutic antisera for these types. *J Exp Med*. 1932;55(4):531-554. doi:10.1084/jem.55.4.531
98. Global pneumococcal disease and vaccination. Cdc.gov. Published January 24, 2022. Accessed February 4, 2022. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html>

99. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191-1210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30310-4
100. Mitchell AM, Mitchell TJ. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):411-418. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03183.x
101. Butler DF, Myers AL. Changing epidemiology of Haemophilus influenzae in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):119-128. doi:10.1016/j.idc.2017.10.005
102. Langereis JD, de Jonge MI. Unraveling Haemophilus influenzae virulence mechanisms enable discovery of new targets for antimicrobials and vaccines. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(3):231-237. doi:10.1097/QCO.0000000000000645
103. Ulanova M, Tsang RSW. Haemophilus influenzae serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):70-82. doi:10.1016/S1473-3099(13)70170-1
104. Rao VK, Krasan GP, Hendrixson DR, Dawid S, St. Geme JW III. Molecular determinants of the pathogenesis of disease due to non-typable Haemophilus influenzae. *FEMS Microbiol Rev*. 1999;23(2):99-129. doi:10.1111/j.1574-6976.1999.tb00393.x
105. Moxon ER, Wilson R. The role of Haemophilus influenzae in the pathogenesis of pneumonia. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 6:S518-27. doi:10.1093/clinids/13.supplement_6.s518
106. Wen S, Feng D, Chen D, Yang L, Xu Z. Molecular epidemiology and evolution of Haemophilus influenzae. *Infect Genet Evol*. 2020;80(104205):104205. doi:10.1016/j.meegid.2020.104205
107. Slack MPE. A review of the role of Haemophilus influenzae in community-acquired pneumonia. *Pneumonia (Nathan)*. 2015;6(1):26-43. doi:10.15172/pneu.2015.6/520
108. Kress-Bennett JM, Hiller NL, Eutsey RA, et al. Identification and Characterization of msf, a Novel Virulence Factor in Haemophilus influenzae. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149891. doi:10.1371/journal.pone.0149891
109. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of Staphylococcus aureus. *Virulence*. 2021;12(1):547-569. doi:10.1080/21505594.2021.1878688
110. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. *Yale J Biol Med*. 2017;90(2):269-281.
111. Mehraj J, Witte W, Akmatov MK, Layer F, Werner G, Krause G. Epidemiology of Staphylococcus aureus nasal carriage patterns in the community. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398:55-87. doi:10.1007/82_2016_497

112. Licitra G. Etymologia: Staphylococcus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9). doi:10.3201/eid1909.et1909
113. de Jong NWM, van Kessel KPM, van Strijp JAG. Immune evasion by staphylococcus aureus. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2). doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0061-2019
114. Bubeck Wardenburg J, Schneewind O. Vaccine protection against Staphylococcus aureus pneumonia. *J Exp Med*. 2008;205(2):287-294. doi:10.1084/jem.20072208
115. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):18033. doi:10.1038/nrdp.2018.33
116. He H, Wunderink RG. Staphylococcus aureus pneumonia in the community. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(4):470-479. doi:10.1055/s-0040-1709992
117. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, et al. Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia: Prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):300-309. doi:10.1093/cid/ciw300
118. De la Calle C, Morata L, Cobos-Trigueros N, et al. Staphylococcus aureus bacteremic pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):497-502. doi:10.1007/s10096-015-2566-8
119. Ferry T, Perpoint T, Vandenesch F, Etienne J. Virulence determinants in Staphylococcus aureus and their involvement in clinical syndromes. *Curr Infect Dis Rep*. 2005;7(6):420-428. doi:10.1007/s11908-005-0043-8
120. Parker D, Prince A. Immunopathogenesis of Staphylococcus aureus pulmonary infection. *Semin Immunopathol*. 2012;34(2):281-297. doi:10.1007/s00281-011-0291-7
121. Kern JM, Maass V, Maass M. Molecular pathogenesis of chronic Chlamydia pneumoniae infection: a brief overview. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(1):36-41. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02631.x
122. Krüll M, Bockstaller P, Wuppermann FN, et al. Mechanisms of Chlamydia pneumoniae-mediated GM-CSF release in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;34(3):375-382. doi:10.1165/rcmb.2004-0157OC
123. Krüll M, Maass M, Suttorp N, Rupp J. Chlamydia pneumoniae. Mechanisms of target cell infection and activation. *Thromb Haemost*. 2005;94(2):319-326. doi:10.1160/TH05-04-0261
124. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(4):451-461. doi:10.1128/CMR.8.4.451
125. Grayston JT. Infections caused by Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *Clin Infect Dis*. 1992;15(5):757-761. doi:10.1093/clind/15.5.757
126. Gautam J, Krawiec C. Chlamydia Pneumonia. [Updated 2021 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560874/>

127. Sharma L, Losier A, Tolbert T, Dela Cruz CS, Marion CR. Atypical pneumonia: Updates on Legionella, Chlamydia, and Mycoplasma pneumoniae. *Clin Chest Med.* 2017;38(1):45-58. doi:10.1016/j.ccm.2016.11.011
128. Chifiriuc M, Socolov D, Moshin V, Lazar V, Mihaescu G, Bleotu C. Host immune response to chlamydia infection. In: *Chlamydia*. Intech; 2012.
129. Poddighe D. Extra-pulmonary diseases related to Mycoplasma pneumoniae in children: recent insights into the pathogenesis: Recent insights into the pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(4):380-387. doi:10.1097/bor.0000000000000494
130. Braun GS, Wagner KS, Huttner BD, Schmid H. Mycoplasma pneumoniae: usual suspect and unsecured diagnosis in the acute setting. *J Emerg Med.* 2006;30(4):371-375. doi:10.1016/j.jemermed.2005.07.015
131. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/cmr.17.4.697-728.2004
132. Saraya T. The history of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Front Microbiol.* 2016;7:364. doi:10.3389/fmicb.2016.00364
133. Blasi F, Tarsia P, Aliberti S, Cosentini R, Allegra L. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26(6):617-624. doi:10.1055/s-2005-925525
134. Abdulhadi B, Kiel J. Mycoplasma Pneumonia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022.
135. Youn YS, Lee KY. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Korean J Pediatr.* 2012;55(2):42-47. doi:10.3345/kjp.2012.55.2.42
136. Jiang Z, Li S, Zhu C, Zhou R, Leung PHM. Mycoplasma pneumoniae Infections: Pathogenesis and Vaccine Development. *Pathogens.* 2021;10(2):119. doi:10.3390/pathogens10020119
137. Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae: An update. *Indian J Med Microbiol.* 2016;34(1):7-16. doi:10.4103/0255-0857.174112
138. Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic S, Nikolic D, Lukac M, Djukic S. Mycoplasma pneumoniae as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis. *Ital J Pediatr.* 2014;40(1):104. doi:10.1186/s13052-014-0104-4
139. Kannan TR, Musatovova O, Balasubramanian S, et al. Mycoplasma pneumoniae Community Acquired Respiratory Distress Syndrome toxin expression reveals growth phase and infection-dependent regulation: M. pneumoniae CARDS toxin expression. *Mol Microbiol.* 2010;76(5):1127-1141. doi:10.1111/j.1365-2958.2010.07092.x
140. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet.* 2016;387(10016):376-385. doi:10.1016/S0140-6736(15)60078-2

141. Newton HJ, Ang DKY, van Driel IR, Hartland EL. Molecular pathogenesis of infections caused by *Legionella pneumophila*. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):274-298. doi:10.1128/CMR.00052-09
142. Amodeo MR, Murdoch DR, Pithie AD. Legionnaires' disease caused by *Legionella longbeachae* and *Legionella pneumophila*: comparison of clinical features, host-related risk factors, and outcomes. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(9):1405-1407. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03125.x
143. Chahin A, Opal SM. Severe pneumonia caused by *Legionella pneumophila*: Differential diagnosis and therapeutic considerations. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(1):111-121. doi:10.1016/j.idc.2016.10.009
144. Cianciotto NP. Pathogenicity of *Legionella pneumophila*. *Int J Med Microbiol.* 2001;291(5):331-343. doi:10.1078/1438-4221-00139
145. Oliva G, Sahr T, Buchrieser C. The life cycle of *L. pneumophila*: Cellular differentiation is linked to virulence and metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:3. doi:10.3389/fcimb.2018.00003
146. Harding CR, Schroeder GN, Reynolds S, et al. *Legionella pneumophila* pathogenesis in the *Galleria mellonella* infection model. *Infect Immun.* 2012;80(8):2780-2790. doi:10.1128/IAI.00510-12
147. Pritt BS, Aubry MC. Histopathology of viral infections of the lung. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(6):510-517. doi:10.1053/j.semmp.2017.06.005
148. Darden DB, Hawkins RB, Larson SD, Iovine NM, Prough DS, Efron PA. The clinical presentation and immunology of viral pneumonia and implications for management of Coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(4):e0109. doi:10.1097/CCE.000000000000109
149. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med.* 2018;66(6):957-965. doi:10.1136/jim-2018-000712
150. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(2):143-147. doi:10.1097/QCO.0b013e328328cf65
151. Galván JM, Rajas O, Aspa J. Review of non-bacterial infections in respiratory medicine: Viral pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(11):590-597. doi:10.1016/j.arbr.2015.09.015
152. Pagliano P, Sellitto C, Conti V, Ascione T, Esposito S. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. *Infection.* 2021;49(4):607-616. doi:10.1007/s15010-021-01603-y
153. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.s. adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415-427. doi:10.1056/NEJMoa1500245
154. Figueiredo LTM. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):899-906. doi:10.1590/s1806-37132009000900012
155. Oliva J, Terrier O. Viral and bacterial co-infections in the lungs: Dangerous liaisons. *Viruses.* 2021;13(9):1725. doi:10.3390/v13091725

156. Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(5):385-390. doi:10.1097/MCC.0000000000000435
157. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A review on the novel Coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202. doi:10.3390/v13020202
158. Liu J, Xie W, Wang Y, et al. A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article. *Int J Surg*. 2020;81:1-8. doi:10.1016/j.ijssu.2020.07.032
159. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. 2020;94:44-48. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004
160. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*. 2020;85(104502):104502. doi:10.1016/j.meegid.2020.104502
161. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
162. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):e3303. doi:10.1002/jgm.3303
163. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-1115. doi:10.1016/j.it.2020.10.004
164. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020;28(2):174-184.
165. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):507-535. doi:10.1080/22221751.2021.1898291
166. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res*. 2020;21(1):224. doi:10.1186/s12931-020-01479-w
167. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Who.int. Accessed March 22, 2022. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
168. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. Who.int. Accessed March 21, 2022. <https://covid19.who.int/>
169. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:605-609. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.06.058
170. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1141-1149. doi:10.1038/s41401-020-0485-4

171. Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. *Heliyon*. 2020;6(8):e04743. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04743
172. Krishnamoorthy S, Swain B, Verma RS, Gunthe SS. SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV viruses: an overview of origin, evolution, and genetic variations. *Virusdisease*. 2020;31(4):411-423. doi:10.1007/s13337-020-00632-9
173. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
174. Cao Y, Xu X, Kitanovski S, et al. Comprehensive comparison of RNA-Seq data of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV infections: Alternative entry routes and innate immune responses. *Front Immunol*. 2021;12:656433. doi:10.3389/fimmu.2021.656433
175. Tsai PH, Wang ML, Yang DM, et al. Genomic variance of Open Reading Frames (ORFs) and Spike protein in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Chin Med Assoc*. 2020;83(8):725-732. doi:10.1097/JCMA.0000000000000387
176. Amraei R, Yin W, Napoleon MA, et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2. *bioRxiv.org*. Published online 2021. doi:10.1101/2020.06.22.165803
177. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza A respiratory viruses. *Front Immunol*. 2020;11:552909. doi:10.3389/fimmu.2020.552909
178. Regunath H, Oba Y. Community-Acquired Pneumonia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/>
179. File TM Jr, Tan JS. Incidence, etiologic pathogens, and diagnostic testing of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 1997;3(2):89-97. doi:10.1097/00063198-199703000-00002
180. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25. doi:10.1038/s41572-021-00259-0
181. Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1764-1778. doi:10.1183/13993003.01144-2016
182. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST
183. Carroll KC. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. *J Clin Microbiol*. 2002;40(9):3115-3120. doi:10.1128/JCM.40.9.3115-3120.2002

184. Murdoch DR, O'Brien KL, Driscoll AJ, et al. Laboratory methods for determining pneumonia etiology in children. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 2:S146-52. doi:10.1093/cid/cir1073
185. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1138-1180. doi:10.1183/09031936.05.00055705
186. Rytter H, Jamet A, Coureuil M, Charbit A, Ramond E. Which current and novel diagnostic avenues for bacterial respiratory diseases? *Front Microbiol*. 2020;11:616971. doi:10.3389/fmicb.2020.616971
187. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2017;358:j2471. doi:10.1136/bmj.j2471
188. Shaaban LH, Ahmed Y. Hemogram values in community acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(3):617-623. doi:10.1016/j.ejcdt.2015.04.003
189. Gardner JG, Bhamidipati DR, Rueda AM, Graviss E, Nguyen D, Musher DM. The white blood cell count and prognosis in pneumococcal pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(suppl_1). doi:10.1093/ofid/ofw172.948
190. Jinks MF, Kelly CA. The pattern and significance of abnormal liver function tests in community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2004;15(7):436-440. doi:10.1016/j.ejim.2004.06.011
191. Del Rio-Pertuz G, Gutiérrez JF, Triana AJ, et al. Usefulness of sputum gram stain for etiologic diagnosis in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):403. doi:10.1186/s12879-019-4048-6
192. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6:E1-59. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
193. Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999;20(3):531-548. doi:10.1016/s0272-5231(05)70234-3
194. García-Vázquez E, Marcos MA, Mensa J, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med*. 2004;164(16):1807-1811. doi:10.1001/archinte.164.16.1807
195. Ranzani OT, Senussi T, Idone F, et al. Invasive and non-invasive diagnostic approaches for microbiological diagnosis of hospital-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2019;23(1):51. doi:10.1186/s13054-019-2348-2
196. Baughman RP, Conrado CE. Diagnosis of lower respiratory tract infections. *Chest*. 1998;113(3):219S-223S. doi:10.1378/chest.113.3_supplement.219s

197. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect.* 2009;59(2):83-89. doi:10.1016/j.jinf.2009.05.011
198. Zhang D, Yang D, Makam AN. Utility of blood cultures in pneumonia. *Am J Med.* 2019;132(10):1233-1238. doi:10.1016/j.amjmed.2019.03.025
199. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med.* 2001;95(1):78-82. doi:10.1053/rmed.2000.0977
200. Marcos MA, Jiménez de Anta MT, de la Bellacasa JP, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J.* 2003;21(2):209-214. doi:10.1183/09031936.03.00058802
201. Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. *J Med Microbiol.* 2001;50(6):509-516. doi:10.1099/0022-1317-50-6-509
202. Domínguez J, Galí N, Blanco S, et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest.* 2001;119(1):243-249. doi:10.1378/chest.119.1.243
203. Viasus D, Calatayud L, McBrown MV, Ardanuy C, Carratalà J. Urinary antigen testing in community-acquired pneumonia in adults: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(2):107-115. doi:10.1080/14787210.2019.1565994
204. Badoux P, Kracht-Kosten L, Herpers B, Euser S. Method comparison of the ImmuView L. pneumophila and L. longbeachae urinary antigen test with the BinaxNOW Legionella urinary antigen card for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine. *J Clin Microbiol.* 2020;58(3). doi:10.1128/JCM.01429-19
205. Bellew S, Grijalva CG, Williams DJ, et al. Pneumococcal and Legionella urinary antigen tests in community-acquired pneumonia: Prospective evaluation of indications for testing. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2026-2033. doi:10.1093/cid/ciy826
206. Edelstein PH, Jørgensen CS, Wolf LA. Performance of the ImmuView and BinaxNOW assays for the detection of urine and cerebrospinal fluid Streptococcus pneumoniae and Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in patients with Legionnaires' disease or pneumococcal pneumonia and meningitis. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238479. doi:10.1371/journal.pone.0238479
207. Shetty AK, Treynor E, Hill DW, Gutierrez KM, Warford A, Baron EJ. Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in

- hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(9):789-794.
doi:10.1097/01.inf.0000083823.43526.97
208. Kim DK, Poudel B. Tools to detect influenza virus. *Yonsei Med J.* 2013;54(3):560-566. doi:10.3349/ymj.2013.54.3.560
209. Frank KM. Microbiology in clinical pathology. In: *Pathobiology of Human Disease.* Elsevier; 2014:3237-3268.
210. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Thomas J, Tidwell D, Daly JA. A comparison of Binax NOW to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49(4):265-268. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2004.04.005
211. Perosa AH, Watanabe ASA, Guatura SB, Silva ERM, Granato C, Bellei N. Comparison of the direct fluorescence assay and real-time polymerase chain reaction for the detection of influenza virus A and B in immunocompromised patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(9):1206-1209. doi:10.6061/clinics/2013(09)05
212. Bhandary R, Bloor R. Detection of Respiratory Syncytial Virus using Direct Fluorescent Antibody assay in paediatric patients with Acute Respiratory Tract Infection. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):DC10-2. doi:10.7860/JCDR/2016/17530.8044
213. Murdoch DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1162-1170. doi:10.1086/374559
214. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Dubrovskaya Y, Inghima K, See B, Agüero-Rosenfeld M. Evaluation of a multiplex PCR panel for the microbiological diagnosis of pneumonia in hospitalized patients: Experience from an academic medical center. *Int J Infect Dis.* 2021;104:354-360. doi:10.1016/j.ijid.2021.01.004
215. Miyashita N, Saito A, Kohno S, et al. Multiplex PCR for the simultaneous detection of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2004;98(6):542-550. doi:10.1016/j.rmed.2003.11.012
216. Hattoufi K, Tligui H, Obtel M, El Ftouh S, Kharbach A, Barkat A. Molecular diagnosis of pneumonia using multiplex real-time PCR assay RespiFinder® SMART 22 FAST in a group of Moroccan infants. *Adv Virol.* 2020;2020:6212643. doi:10.1155/2020/6212643
217. Luyt CE, Hékimian G, Bonnet I, et al. Usefulness of point-of-care multiplex PCR to rapidly identify pathogens responsible for ventilator-associated pneumonia and their resistance to antibiotics: an observational study. *Crit Care.* 2020;24(1):378. doi:10.1186/s13054-020-03102-2
218. Lee SH, Ruan SY, Pan SC, Lee TF, Chien JY, Hsueh PR. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from the lower respiratory tract

- specimens of adult patients in intensive care units. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(6):920-928. doi:10.1016/j.jmii.2019.10.009
219. Boix-Palop L, Obradors M, Xercavins M, et al. Improvement of pneumococcal pneumonia diagnosis using quantitative real-time PCR targeting *lytA* in adult patients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(1):138.e1-138.e7. doi:10.1016/j.cmi.2021.05.049
220. Morpeth SC, Deloria Knoll M, Scott JAG, et al. Detection of pneumococcal DNA in blood by polymerase chain reaction for diagnosing pneumococcal pneumonia in young children from low- and middle-income countries. *Clin Infect Dis.* 2017;64(suppl_3):S347-S356. doi:10.1093/cid/cix145
221. Chaudhry R, Sharma S, Javed S, Passi K, Dey AB, Malhotra P. Molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* by quantitative real-time PCR in patients with community acquired pneumonia. *Indian J Med Res.* 2013;138(2):244-251.
222. Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:675753. doi:10.1155/2009/675753
223. Ito A, Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020;8(9):609. doi:10.21037/atm.2020.02.182
224. Drieghe SA, Alsaadi H, Tugirimana PL, Delanghe JR. A new high-sensitive nephelometric method for assaying serum C-reactive protein based on phosphocholine interaction. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(6):861-867. doi:10.1515/cclm-2013-0669
225. Guo L, Yang Z, Zhi S, Feng Z, Lei C, Zhou Y. A sensitive and innovative detection method for rapid C-reactive proteins analysis based on a micro-fluxgate sensor system. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194631. doi:10.1371/journal.pone.0194631
226. Fakanya WM, Tohill IE. Detection of the inflammation biomarker C-reactive protein in serum samples: towards an optimal biosensor formula. *Biosensors (Basel).* 2014;4(4):340-357. doi:10.3390/bios4040340
227. Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, Mueller B. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(6):593-601. doi:10.1080/14737159.2017.1324299
228. Anevlavis S, Bouros D. Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(3):361-374. doi:10.1517/14656560903508770
229. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious disease. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. *Ann Emerg Med.* 2011;58(3):299-303; discussion 303-4. doi:10.1016/j.annemergmed.2011.07.007
230. Nascimento Junior JAC, Santos AM, Quintans-Júnior LJ, Walker CIB, Borges LP, Serafini MR. SARS, MERS and SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment: a patent

- review. *Expert Opin Ther Pat*. 2020;30(8):567-579.
doi:10.1080/13543776.2020.1772231
231. Han YJ, Lee KH, Yoon S, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of in vitro, in vivo, and clinical trials. *Theranostics*. 2021;11(3):1207-1231. doi:10.7150/thno.48342
232. Aleem A, Slenker AK. Monoclonal Antibody Therapy For High-Risk Coronavirus (COVID 19) Patients With Mild To Moderate Disease Presentations. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 25, 2022.
233. Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(10):633-639. doi:10.3949/ccjm.87a.19117
234. File TM. Highlights from the 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society on management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2017;25(1):1-2. doi:10.1097/IPC.0000000000000476
235. Shebl E, Gulick PG. Nosocomial Pneumonia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535441/>
236. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):202-221. doi:10.1016/j.cmi.2021.10.005
237. Bass JB Jr. Lieutenant of the men of death. *Chest*. 1985;88(4):483-484. doi:10.1378/chest.88.4.483
238. Gennaris A, Collet JF. The “captain of the men of death”, Streptococcus pneumoniae, fights oxidative stress outside the “city wall”: A novel antioxidant surface defence. *EMBO Mol Med*. 2013;5(12):1798-1800. doi:10.1002/emmm.201303482
239. Cillóniz C, Menéndez R, García-Vidal C, Péricas JM, Torres A. Defining community-acquired pneumonia as a public health threat: Arguments in favor from Spanish investigators. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1):6. doi:10.3390/medsci8010006
240. Pneumonia. Who.int. Accessed February 4, 2022. <http://who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
241. Mizgerd JP. Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(3):193-197. doi:10.1097/MCP.0000000000000365

ΜΕΡΟΣ Β

ΕΚΛΑΪΚΕΥΜΕΝΑ ΕΠΙΜΟΡΦΩΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ Β΄ ΓΕΝΙΚΟΥ ΛΥΚΕΙΟΥ

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Εισαγωγή

Η πνευμονία είναι μια σοβαρή οξεία λοίμωξη των πνευμόνων και μπορεί να προκληθεί από πληθώρα παθογόνων μικροοργανισμών όπως βακτήρια, ιούς και μύκητες. Η επικράτηση των μικροοργανισμών αυτών μεταβάλλεται γεωγραφικά με αποτέλεσμα τη μεταβλητή επιδημιολογία της νόσου. Η πνευμονία μπορεί να επηρεάσει άτομα όλων των ηλικιών και αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως με σημαντικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας κυρίως σε παιδιά κάτω των πέντε ετών, σε ηλικιωμένους και σε άτομα με χρόνιες παθήσεις. Αποτελεί την τέταρτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, τη μεγαλύτερη λοιμώδη αιτία θανάτου σε παιδιά παγκοσμίως και την κύρια αιτία θανάτου σε χώρες χαμηλού εισοδήματος.

Συνήθως σε άτομα που ήταν πρωτίτερα υγιή η κλινική εμφάνιση της νόσου είναι ήπια και δεν απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο για την αντιμετώπιση της αλλά νοσηλεία κατ' οίκον με τη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, κυρίως σε άτομα ευπαθών ομάδων, απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο ή εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

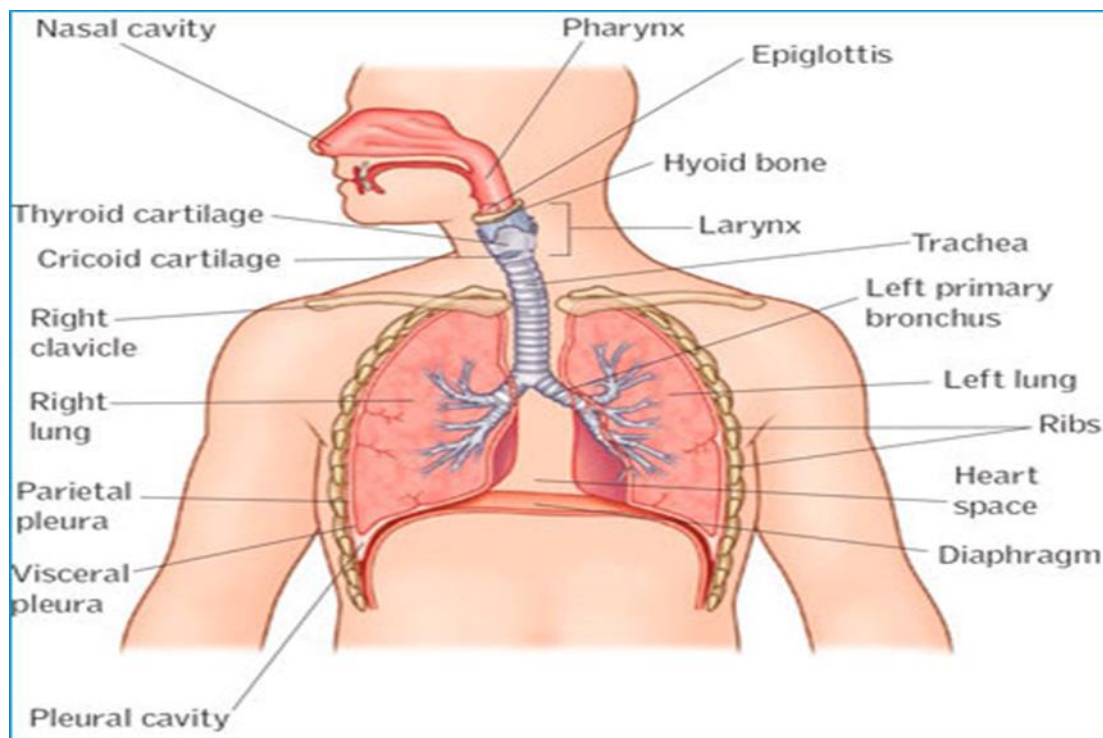
Ο νέος κορονοϊός SARS-CoV-2 είναι υπεύθυνος για την πρόσφατη πανδημία COVID-19. Η πιο σοβαρή επιπλοκή της λοίμωξης που προκαλεί είναι η πνευμονία. Η πανδημία COVID-19 προκαλεί σοβαρές ανησυχίες καθώς είναι πολύ μεταδοτική και απειλεί την παγκόσμια δημόσια υγεία.

Ιστορική αναδρομή

- Η πνευμονία απασχόλησε την πνευμονία από την Αρχαιότητα. Ο Ιπποκράτης (430-370 π.Χ.) στην Αρχαία Ελλάδα δίνει την πρώτη περιγραφή της νόσου.
- Τον 2^ο αιώνα μ.Χ. ο ιατρός Αρεταίος ο Καππαδόκης παρουσίασε αναλυτικά τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου.
- Ο Αυστριακός ιατρός Leopold Auenbrugger (1722-1809) ανακαλύπτει την τεχνική της επικρουστικής διάγνωσης για την εκτίμηση της πυκνότητας των πνευμόνων.
- Ο Γάλλος ιατρός Rene Laennec (1781-1826) μετά την εφεύρεση του στηθοσκοπίου από τον ίδιο, έδωσε πρώτος, το 1830, ακριβείς και τεκμηριωμένες περιγραφές των ακουστικών και επικρουστικών ευρημάτων στα στάδια εξέλιξης της πνευμονίας.
- Το 1875 ο Γερμανός βακτηριολόγος Edwin Klebs απομόνωσε βακτηριακά παθογόνα από τους βρόγχους ασθενών οι οποίοι πέθαιναν από πνευμονία, όμως δεν αναγνώρισε τη σημασία τους.
- Το 1881 ο χημικός Lois Pasteur στη Γαλλία και ο ιατρός George Sternberg στη Νέα Ορλεάνη σε διαφορετικές έρευνες απομόνωσαν και περιέγραψαν ένα διπλόκοκκο βακτήριο στο ανθρώπινο σάλιο, σήμερα γνωστό ως Streptococcus pneumoniae (πνευμονιόκοκκος).
- Το 1882 ο Γερμανός μικροβιολόγος Carl Friedlander απομόνωσε ένα βακτήριο που ονομάστηκε Klebsiella pneumoniae από τους πνεύμονες ασθενών που πέθαιναν από πνευμονία και το 1883 πρότεινε την αιτιολογική σχέση μεταξύ βακτηρίων και πνευμονίας.
- Το 1886 ο Αυστριακός βακτηριολόγος Anton Weichselbaum απέδειξε οριστικά ότι το πιο κοινό αίτιο της πνευμονίας είναι ο πνευμονιόκοκκος.
- Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα και στον 20^ο αιώνα ανακαλύφθηκαν και άλλα βακτηριακά παθογόνα που προκαλούν πνευμονία.

- Το 1933 ανακαλύφθηκε ο ιός της γρίπης, αλλά η αιτιολογική σχέση μεταξύ αναπνευστικών ιών και πνευμονίας τεκμηριώθηκε τη δεκαετία του 1980.
- Κατά τις δεκαετίες 1930/1940 ανακαλύφθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν ευρέως τα αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση της πνευμονίας. Όμως, δε δόθηκε οριστική λύση καθώς αργότερα ανακαλύφθηκαν βακτήρια τα οποία είχαν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά.
- Από το 1983 διατίθεται στο εμπόριο το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου για την πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας. Η χρήση του μείωσε σημαντικά τα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας.

Στοιχεία ανατομίας του αναπνευστικού συστήματος και αναπνοή

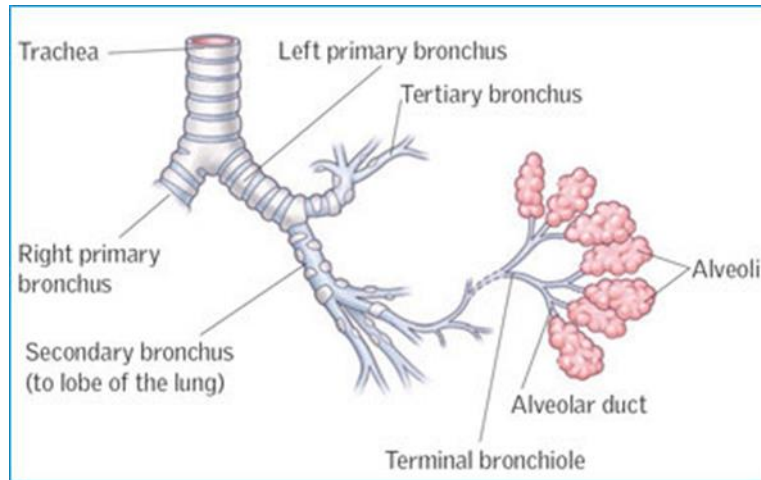


Εικόνα 1: Ανατομία αναπνευστικού συστήματος.

Το αναπνευστικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο σύστημα οργάνων με βασική λειτουργία την πρόσληψη οξυγόνου από τον οργανισμό, το οποίο χρειάζεται για την απελευθέρωση ενέργειας στον οργανισμό, και την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα από το αίμα, το οποίο παράγεται κατά τις μεταβολικές διεργασίες του οργανισμού. Ανατομικά χωρίζεται σε ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Χωρίζονται φυσικά μεταξύ τους από τη γλωττίδα και τα δύο μαζί συνιστούν την αεροφόρα οδό. Το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνει τη μύτη, τον φάρυγγα και τον λάρυγγα. Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνει την τραχεία, τους βρόγχους, τα βρογχιόλια και τους πνεύμονες.

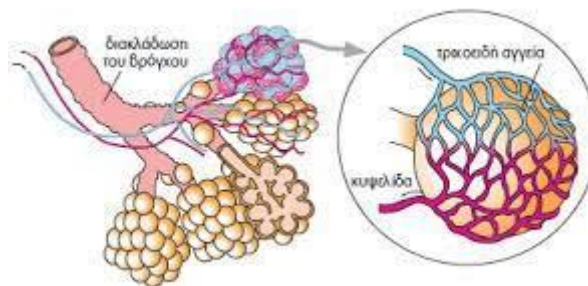
Μέρος της ρινικής κοιλότητας καθώς και οι εσωτερικές επιφάνειες της τραχείας και των βρόγχων καλύπτονται από τον αναπνευστικό βλεννογόνο ο οποίος αποτελείται από κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα και από εκκριτικά κύτταρα που παράγουν βλέννα. Ο εισπνεόμενος αέρας από τη μύτη θερμαίνεται και υγραίνεται ενώ με τη βοήθεια του αναπνευστικού βλεννογόνου φιλτράρεται ώστε να μη φτάσουν βλαβεροί μικροοργανισμοί και σκόνη στους πνεύμονες. Ο αέρας που εισέρχεται από τη ρινική και στοματική κοιλότητα ακολουθεί την αεροφόρα οδό για να φτάσει στους πνεύμονες.

Οι δύο πνεύμονες έχουν περίπου κωνική μορφή, βρίσκονται εντός της θωρακικής κοιλότητας και η βάση τους στηρίζεται στο διάφραγμα. Μεταξύ των πνευμόνων και της θωρακικής κοιλότητας παρεμβάλλεται ο υπεζωκότας. Οι πνεύμονες είναι ασύμμετροι μεταξύ τους καθώς ο δεξιός πνεύμονας αποτελείται από τρεις λοβούς (άνω, μεσαίο και κάτω λοβό) ενώ ο αριστερός μόνο από δύο λοβούς (άνω και κάτω λοβό).



Εικόνα 2: Βρογχικό δέντρο.

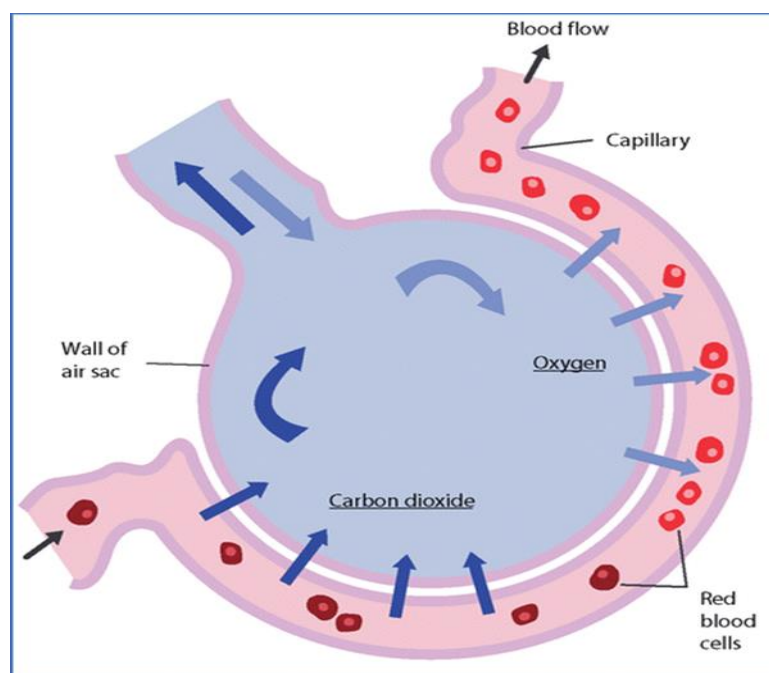
Η τραχεία χωρίζεται σε δύο βρόγχους και ο ένας εισέρχεται στο δεξιό πνεύμονα και ο άλλος στον αριστερό. Κάθε βρόγχος διακλαδίζεται συνεχώς σε μικρότερους με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των βρογχιολίων και τις τελικές διακλαδώσεις των βρογχιολίων που ονομάζονται αναπνευστικά βρογχιόλια. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια καταλήγουν στους κυψελιδικούς πόρους οι οποίοι οδηγούν στις κυψελίδες. Οι κυψελίδες είναι πολύ μικρές αεροφόρες κοιλότητες, τα τοιχώματά τους επενδύονται με πεπλατυσμένα επιθηλιακά κύτταρα (πλακώδες επιθήλιο) και περιβάλλονται από τριχοειδή αγγεία. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια, οι κυψελιδικοί πόροι και οι κυψελίδες συνιστούν το πνευμονικό παρέγχυμα.



Εικόνα 3: Απεικόνιση κυψελίδων που περιβάλλονται από τα τριχοειδή αγγεία.

Η ανταλλαγή αερίων (O_2 και CO_2) λαμβάνει χώρα στις κυψελίδες. Ο εισπνεόμενος αέρας που φτάνει στις κυψελίδες είναι πλούσιος σε O_2 . Τα τριχοειδή αγγεία που περιβάλλουν τις κυψελίδες είναι οι διακλαδώσεις της πνευμονικής

αρτηρίας που εισέρχεται σε κάθε πνεύμονα. Περιέχουν αίμα που μεταφέρεται σε αυτά από τη δεξιά κοιλία της καρδιάς φτωχό σε O_2 και πλούσιο σε CO_2 . Τα πολύ λεπτά τοιχώματα των κυψελίδων και των τριχοειδών αγγείων επιτρέπουν την ανταλλαγή των αερίων. Συγκεκριμένα το αίμα προσλαμβάνει O_2 και αποβάλλει CO_2 . Μετά την ανταλλαγή, το εμπλουτισμένο σε οξυγόνο αίμα επιστρέφει στον αριστερό κόλπο της καρδιάς μέσω της πνευμονικής φλέβας ενώ το εμπλουτισμένο σε CO_2 αέριο αποβάλλεται μέσω της αεροφόρου οδού κατά την εκπνοή.



Εικόνα 4: Ανταλλαγή αερίων στις κυψελίδες.

Τι είναι η πνευμονία και πως ταξινομείται;

Η πνευμονία ορίζεται ως η οξεία λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος, δηλαδή του τμήματος του πνεύμονα που αναλαμβάνει την ανταλλαγή αερίων. Κατά την πνευμονία οι κυψελίδες γεμίζουν με πύον και υγρό, γεγονός που κάνει επώδυνη την αναπνοή περιορίζοντας την πρόσληψη οξυγόνου.

Η πνευμονία μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας μόλυνσης ή το αποτέλεσμα μιας δευτερογενούς μόλυνσης ως επακόλουθο άλλης ασθένειας όπως η γρίπη ή η

ιλάρá. Ακόμη, η πνευμονία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μόλυνσης από κάποιο παθογόνο εντός του νοσοκομειακού περιβάλλοντος μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή μεταμοσχεύσεις ή μετά την εφαρμογή μηχανικού αερισμού. Κατά συνέπεια η πνευμονία γενικά ταξινομείται σε δύο διακριτές ομάδες:

- Πνευμονία της κοινότητας: πρόκειται για την πνευμονία που αποκτά ο ασθενής στο κοινοτικό περιβάλλον.
- Νοσοκομειακή πνευμονία: πρόκειται για την πνευμονία που αποκτά ο ασθενής εντός του νοσοκομείου και εκδηλώνεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή του σε αυτό.

Ποια είναι τα συμπτώματα της πνευμονίας;

Στα κυριότερα και συχνότερα συμπτώματα της πνευμονίας περιλαμβάνονται:

- πυρετός (συνήθως υψηλός),
- ρίγη,
- βήχας,
- δύσπνοια,
- παραγωγή πτυέλων (μερικές φορές αιμόφυρτα),
- οξύς πλευριτικός πόνος (εξαιτίας επέκτασης της λοίμωξης στον υπεζωκότα και συλλογή πλευριτικού υγρού).

Εκτός από τα παραπάνω κλασικά συμπτώματα πνευμονίας, λιγότερο συχνά αναφέρονται μη αναπνευστικά συμπτώματα όπως πονοκέφαλος, αρθραλγία, μυαλγία, ανορεξία, νοητική σύγχυση και γαστρεντερικά συμπτώματα.

Ποιες είναι οι επιπλοκές της πνευμονίας;

Η πνευμονία μπορεί να παρουσιάσει σοβαρές επιπλοκές όπως πλευρίτιδα (φλεγμονή του υπεζωκότα και συλλογή πλευριτικού υγρού), πνευμονικό απόστημα (κοιλότητα με πυώδες υγρό εντός του παρεγχύματος), οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, σήψη, πολυοργανική ανεπάρκεια και καρδιαγγειακές παθήσεις.

Ποια άτομα κινδυνεύουν περισσότερο;

Συνήθως πιο βαριά κλινική εικόνα της πνευμονίας εκδηλώνουν:

- άτομα με ηλικία άνω των 65 ετών,
- καπνιστές,
- αλκοολικοί,
- άτομα με ανοσολογική ανεπάρκεια,
- άτομα με υποκείμενα νοσήματα όπως Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνιες καρδιαγγειακές/νεφρικές/ηπατικές παθήσεις και καρκίνος του πνεύμονα.

Ποια είναι τα μικροβιολογικά αίτια της πνευμονίας;

Η πνευμονία προκαλείται από πληθώρα μικροοργανισμών όπως βακτήρια, ιούς και μύκητες. Τα βακτήρια χωρίζονται σε τυπικά και άτυπα. Για τα τυπικά βακτήρια, αντιθέτως με τα άτυπα, είναι εύκολη η καλλιέργεια τους με συνηθισμένα μέσα ανάπτυξης και η ανίχνευση τους με χρώση κατά Gram. Θεωρείται ότι η κλασική κλινική εικόνα της πνευμονίας οφείλεται στα τυπικά βακτήρια ενώ η μη κλασική εικόνα (συνήθως εμφανίζονται μη αναπνευστικά συμπτώματα) οφείλεται στα άτυπα βακτήρια.

Τα πιο κοινά τυπικά βακτήρια που προκαλούν πνευμονία είναι:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*

Τα πιο κοινά άτυπα βακτήρια που προκαλούν πνευμονία είναι:

- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*

Οι πιο κοινοί ιοί που προκαλούν πνευμονία είναι:

- οι ιοί της γρίπης
- ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (το πιο κοινό αιτιολογικό ιικό παθογόνο σε παιδιά)
- οι ρινοϊοί
- οι ιοί της παραγρίπης
- οι κορονοϊοί
- οι αδενοϊοί

Η πνευμονία προκαλείται από βακτήρια σε ποσοστό 60-80%, από άτυπα παθογόνα σε ποσοστό 10-20% και από ιούς σε ποσοστό 10-15%. Ο πνευμονιόκοκκος είναι το κυρίαρχο αιτιολογικό παθογόνο της πνευμονίας και ακολουθούν άλλοι μικροοργανισμοί όπως ο ανθρώπινος ρινοϊός, οι ιοί της γρίπης, το *L. pneumophila*, το *M. Pneumoniae* και το *C. pneumoniae*. Οι μύκητες (π.χ. *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*) σπάνια προκαλούν πνευμονία στους ξενιστές τους, εκτός αν αυτοί διαθέτουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (όπως άτομα με λοίμωξη HIV). Ωστόσο, σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν προσδιορίζεται το παθογόνο μικροβιολογικό αίτιο.

Η εγκατάσταση, ο πολλαπλασιασμός, η μολυσματικότητα των μικροβίων και η πρόκληση φλεγμονής σχετίζονται κυρίως με τις ενδοτοξίνες που βρίσκονται στο κυτταρικό τους τοίχωμα, τις εξωτοξίνες που εκκρίνουν και τον κύκλο ζωής τους.

Ποιοι είναι οι τρόποι μετάδοσης των μικροοργανισμών που προκαλούν πνευμονία;

- Η εισπνοή αερογενώς μεταφερόμενων μολυσμένων σταγονιδίων.
- Ο συγχρωτισμός πολλών ατόμων.
- Η επαφή με μολυσμένες επιφάνειες.

Ποιους μηχανισμούς άμυνας διαθέτει το αναπνευστικό σύστημα και πως προκαλείται η πνευμονία;

Η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος προϋποθέτει την είσοδο των παθογόνων μικροοργανισμών σε αυτό και παρακάτω αναφέρονται οι κυριότεροι μηχανισμοί:

- Εισρόφηση στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων μετά τον αποικισμό της ανώτερης αναπνευστικής οδού από παθογόνους μικροοργανισμούς. Αυτός είναι ο πιο κοινός τρόπος εισόδου για τα περισσότερα τυπικά βακτήρια.
- Άμεση είσοδος στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα μέσω της αεροφόρου οδού με εισρόφηση αερομεταφερόμενων μικροοργανισμών. Αυτός είναι ο πιο κοινός τρόπος εισόδου για τους ιούς και τα άτυπα βακτήρια.
- Αιματογενής διασπορά από απομακρυσμένες εστίες λοιμώξεως μέσω του αγγειακού συστήματος.

Η εξέλιξη της μόλυνσης εξαρτάται από την εγκατάσταση των μικροβίων στο κατώτερο αναπνευστικό, το μέγεθος του μικροβιακού φορτίου, τη λοιμογόνο δράση των μικροβίων και την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή.

Το αναπνευστικό σύστημα λόγω της βασικής του λειτουργίας έρχεται αντιμέτωπο με πλήθος παθογόνων μικροοργανισμών. Ωστόσο, είναι σχεδιασμένο ώστε να δυσκολεύει την είσοδό τους στο κατώτερο αναπνευστικό και στις κυψελίδες. Αυτό επιτυγχάνεται με τους μηχανισμούς ειδικής και μη ειδικής άμυνας που διαθέτει.

Στους μηχανισμούς μη ειδικής άμυνας περιλαμβάνονται οι μηχανικοί μηχανισμοί οι οποίοι εμποδίζουν την είσοδο των μικροοργανισμών στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και οι μηχανισμοί (κυτταρικοί παράγοντες) οι οποίοι αντιμετωπίζουν τους μικροοργανισμούς αν τελικά εισέλθουν σε αυτό. Οι μηχανικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τον αναπνευστικό βλεννογόνο, το αντανακλαστικό του βήχα και τη λειτουργία της γλωττίδας (μέσω του μηχανισμού κλεισίματος της). Οι μικροοργανισμοί που εισέρχονται στην αναπνευστική οδό παγιδεύονται στη βλέννα

και στη συνέχεια με συντονισμένες κινήσεις των βλεφαρίδων του κροσσωτού επιθηλίου απομακρύνονται.

Αν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί διαφύγουν των φυσικών μηχανικών φραγμών και διεισδύσουν στις πνευμονικές κυψελίδες, έρχονται αντιμέτωποι με τους κυτταρικούς παράγοντες που συμμετέχουν σε πολύ καλά οργανωμένους μηχανισμούς μη ειδικής άμυνας. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η φαγοκυττάρωση, η φλεγμονώδης αντίδραση και οι ουσίες με αντιμικροβιακή δράση (π.χ. συμπλήρωμα, ιντερφερόνες).

Οι πρώτοι κυτταρικοί αμυντικοί μηχανισμοί που αντιμετωπίζουν οι μικροοργανισμοί μόλις εισέλθουν στις κυψελίδες είναι τα μακροφάγα που βρίσκονται και ονομάζονται κυψελιδικά μακροφάγα. Αυτά μέσω της φαγοκυττάρωσης καταστρέφουν τους μικροοργανισμούς και κανονικά θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν μικρού μεγέθους μικροβιακό φορτίο λιγότερο μολυσματικών παθογόνων. Αν το μικροβιακό φορτίο είναι μεγάλο και μολυσματικό, εκδηλώνεται φλεγμονώδης αντίδραση που προκαλείται από τα ίδια τα κυψελιδικά μακροφάγα και σε αυτή οφείλονται τα ιστοπαθολογικά και κλινικά ευρήματα που παρατηρούνται στην πνευμονία. Η φαγοκυττάρωση των παθογόνων έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση εξειδικευμένων πρωτεϊνών (π.χ. ιντερλευκίνες) μέσω των οποίων επιστρατεύονται στις κυψελίδες ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα που διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Επιπλέον, τα μακροφάγα όταν καταστρέψουν τον μικροοργανισμό εκθέτουν στην επιφάνεια τους τμήματά του (αντιγόνα) τα οποία ενεργοποιούν τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα. Τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα, τα Β-λεμφοκύτταρα και τελικά σχηματίζονται αντισώματα έναντι των παθογόνων. Τα παραπάνω γεγονότα προκαλούν φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος με τη διαρροή εκκρίματος από τα τριχοειδή αγγεία και σχηματισμό ινώδους στον κυψελιδικό χώρο όταν περιορίζεται η αιμάτωση. Η φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό πνευμονικού οιδήματος ή συλλογή πλευριτικού υγρού στον υπεζωκότα.

Οι παραπάνω αλλαγές έχουν σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη ανταλλαγή αερίων και οι συνέπειες της εξαρτώνται από την έκταση της βλάβης του πνευμονικού ιστού και την υποκείμενη υγεία των πνευμόνων του ασθενή πριν από τη λοίμωξη. Η φλεγμονή δεν έχει μόνο σαν αποτέλεσμα το μειωμένο οξυγόνο που φτάνει στα ζωτικά όργανα του ασθενή αλλά και τη διαταραχή της φυσιολογίας του καθώς η αναπνευστική προσπάθεια θα αυξάνεται με κάθε αναπνοή. Ο καρδιακός και αναπνευστικός ρυθμός αυξάνονται ως αποτέλεσμα της πτώσης των επιπέδων O_2 και της αύξησης των επιπέδων του CO_2 .

Πως γίνεται η διάγνωση της πνευμονίας;

Η υποψία πνευμονίας με βάση τα κλινικά συμπτώματα και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με ακτινογραφία θώρακος. Κατά την ακρόαση εντοπίζονται μη μουσικοί ρόγχοι, ήχοι τριβής, αύξηση των φωνητικών δονήσεων, βρογχική αναπνοή και αμβλύτητα κατά την επίκρουση. Σε ασθενείς που εισάγονται για νοσηλεία λαμβάνεται δείγμα πτυέλων στο οποίο γίνεται χρώση κατά Gram και στη συνέχεια καλλιέργεια πτυέλων. Επιπλέον, λαμβάνεται αίμα για διενέργεια καλλιέργειας και γενικής αίματος. Οι καλλιέργειες πτυέλων και αίματος διενεργούνται με σκοπό τον προσδιορισμό του αιτιολογικού παθογόνου. Η γενική αίματος χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της σοβαρότητας της πνευμονίας. Όταν τα αποτελέσματα των καλλιεργιών είναι αρνητικά θα πρέπει να γίνεται αντιγονικός έλεγχος στα ούρα για το *S. pneumoniae* και το *L. pneumophila*. Ακόμη, αν είναι διαθέσιμες, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ελέγχου αναπνευστικών ιών σε ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα με μοριακές μεθόδους.

Πως αντιμετωπίζεται η πνευμονία;

Τα ήπια περιστατικά ατόμων που δεν ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες συνήθως αντιμετωπίζονται με νοσηλεία κατ' οίκον και άμεση χορήγηση εμπειρικής θεραπείας με πιθανότερη εξέλιξη την πλήρη ίαση. Τα πιο βαριά περιστατικά απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο ή την εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η κλινική απόφαση για τον τρόπο νοσηλείας λαμβάνεται με την αξιολόγηση της κατάστασης

του ασθενούς από τους κλινικούς ιατρούς και τη βοηθητική χρήση της κλίμακας CURB-65, η οποία διευκολύνει τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου θνητότητας.

Σύστημα αξιολόγησης βαρύτητας της πνευμονίας CURB-65

1. **Confusion** - Σύγχυση
2. **Uremia** – Ουραιμία (άζωτο ουρίας αίματος >20 mg/dL)
3. **Respiratory rate** – αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό
4. **Blood pressure** – συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση <60 mmHg
5. **65** – ηλικία άνω των 65 ετών

Πίνακας 1: Τα πέντε κριτήρια του συστήματος CURB-65.

Η αιτιολογική διάγνωση είναι συνήθως καθυστερημένη ή σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι εφικτή χορηγείται εμπειρική θεραπεία που συνήθως περιλαμβάνει το συνδυασμό αντιβιοτικών β-λακτάμης και μακρολιδών ή τη μονοθεραπεία με φθοροκινολόνες. Στην περίπτωση που προσδιοριστεί το αιτιολογικό παθογόνο η θεραπευτική αγωγή, αν απαιτείται, τροποποιείται. Η χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας συνήθως έχει διάρκεια 5-7 ημέρες. Ως συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθούν υποστηρικτικά μέσα όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, η χορήγηση κορτικοστεροειδών και ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός.

Υπάρχουν μέτρα πρόληψης της πνευμονίας;

Η πρόληψη της πνευμονίας είναι ζωτικής σημασίας, ειδικά για άτομα που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες. Ως προληπτικά μέτρα συστήνονται η διακοπή του καπνίσματος και της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ, η σωστή διατροφή, η τήρηση των κανόνων προσωπικής υγιεινής και η αποφυγή χώρων μεγάλου συνωστισμού. Πιο δραστικά μέτρα πρόληψης είναι ο εμβολιασμός. Ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου συστήνεται σε βρέφη και ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών) και η ευρεία χρήση του μείωσε τα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας της

πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας. Ο εμβολιασμός κατά του ιού της γρίπης συστήνεται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα, ανοσοκατεσταλμένα άτομα, εγκυμονούσες και σε εργαζόμενους στον τομέα υγείας. Πλέον λόγω της πανδημίας COVID-19 προτείνεται ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2.

ΣΧΕΔΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

Πληθυσμός-στόχος: Μαθητές Β΄ τάξης Γενικού Λυκείου

Υλικό: τυπωμένο υλικό και παρουσίαση power point

Διάρκεια: 2 διδακτικές ώρες (90 min)

Τίτλος: Πνευμονία

Σκοπός:

Σκοπός της διδασκαλίας αυτής της ενότητας είναι οι μαθητές να κατανοήσουν τι είναι η πνευμονία, πως προκαλείται, ποιες αλλαγές παρατηρούνται στο πνευμονικό παρέγχυμα και που οφείλονται. Η διδακτέα ύλη της Βιολογίας γενικής παιδείας Β΄ τάξης ασχολείται με τους μικροοργανισμούς, τους τρόπους μετάδοσης και αντιμετώπισή τους και τους μηχανισμούς άμυνας του ανοσοποιητικού. Μέσα από τη διδασκαλία αυτής της ενότητας οι μαθητές μπορούν να αντιληφθούν πως όσα διδάχθηκαν συσχετίζονται μεταξύ τους μέσα από την ολοκληρωμένη μελέτη μιας νόσου, στη συγκεκριμένη περίπτωση της πνευμονίας.

Διδακτικοί στόχοι:

Οι μαθητές θα πρέπει να μπορούν:

- Να περιγράψουν τη διαδοχή των ιστορικών δεδομένων για την πνευμονία.
- Να γνωρίζουν την ανατομία του αναπνευστικού συστήματος.
- Να περιγράψουν τον μηχανισμό ανταλλαγής αερίων.
- Να δίνουν τον ορισμό της πνευμονίας και πως ταξινομείται.
- Να γνωρίζουν τα συμπτώματα της πνευμονίας.
- Να αναφέρουν τις πιθανές επιπλοκές της πνευμονίας.
- Να γνωρίζουν ποιες ομάδες ατόμων έχουν αυξημένο κίνδυνο για πνευμονία.
- Να γνωρίζουν τα κυριότερα αιτιολογικά παθογόνα.
- Να αναφέρουν τους τρόπους μετάδοσης.
- Να περιγράψουν τους τρόπους εισόδου των παθογόνων στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα.
- Να γνωρίζουν τους μηχανισμούς άμυνας που συμμετέχουν στην αντιμετώπιση των παθογόνων.
- Να γνωρίζουν την παθοφυσιολογία της πνευμονίας.
- Να γνωρίζουν τους τρόπους διάγνωσης, αντιμετώπισης και πρόληψης της νόσου.

Περιγραφή διδασκαλίας:

α/α	Υποενότητα διδασκαλίας/εκπαιδευτική τεχνική	Διάρκεια
1	Αφήγηση εισαγωγής και ιστορικών δεδομένων	10 min
2	Παρουσίαση της ανατομίας και της λειτουργίας της αναπνοής με τη χρήση power point και εικόνων. Συζήτηση	15 min
3	Αφήγηση και επεξήγηση του ορισμού της πνευμονίας και πως ταξινομείται. Συζήτηση	10 min
4	Παρουσίαση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών της πνευμονίας. Ενθάρρυνση των μαθητών να αναφέρουν με βάση τις γνώσεις και τις εμπειρίες τους ποια άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο για πνευμονία. Συζήτηση των παραγόντων κινδύνου	10 min
5	Παρουσίαση με χρήση power point των παθογόνων μικροοργανισμών που προκαλούν πνευμονία. Συζήτηση των τρόπων μετάδοσης των παθογόνων.	10 min
6	Αφήγηση και επεξήγηση των τρόπων εισόδου των παθογόνων- τους μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού έναντι των παθογόνων- τους μηχανισμούς πρόκλησης της πνευμονίας. Συζήτηση και επίλυση αποριών.	20 min
7	Παρουσίαση των τρόπων διάγνωσης και αντιμετώπισης της πνευμονίας. Ενθάρρυνση των μαθητών να προτείνουν με βάση τις εμπειρίες τους μέτρα πρόληψης-Συζήτηση.	10 min
8	Ατομική αξιολόγηση με συμπλήρωση φυλλαδίου εργασιών- Ασκήσεις συμπλήρωσης κενών, αντιστοίχισης, πολλαπλής επιλογής.	5 min

«Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον»

Δέσποινα Κροκίδα