

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος

«Διερεύνηση της ανάπτυξης και πορείας της νόσου Covid-19 σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα»

Υπο:

Σπυροπούλου Βασιλεία

Μούση Ιωάννα

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Επίκουρη καθηγήτρια, Μπαστάκη Μαρία

ΗΡΑΚΛΕΙΟ –ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ- 2021

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Μπαστάκη Μαρία καθώς με την εμπιστοσύνη, την καθοδήγηση και τις πολύτιμες οδηγίες της συνέβαλε στην σύνθεση της παρούσης περιγραφικής ανασκόπησης. Επιπλέον, ευχαριστούμε το Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο για την έγκριση αυτής της πτυχιακής εργασίας και για την αρωγή του. Τέλος, οφείλουμε ένα τεράστιο ευχαριστώ στις οικογένειες μας, οι οποίες μας ενθάρρυναν και μας στήριξαν σε όλη την πορεία της ζωής μας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο νέος κορονοϊός SARS-CoV-2, που ορίστηκε ως νόσος COVID-19 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό (ΠΟΥ) στις 11 Φεβρουαρίου 2020, είναι ένας εξαιρετικά παθογόνος β-κορονοϊός, από τον οποίο προσβάλλεται ο ανθρώπινος οργανισμός. Η παγκόσμια εξάπλωση της νόσου COVID-19 σε συνδυασμό με τις σοβαρές αναπνευστικές ασθένειες που προκαλεί είχαν ως αποτέλεσμα στις 12 Μαρτίου 2020 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας να κηρύξει μια νέα πανδημία. Μετά την εμφάνιση του κορονοϊού και την εξάπλωσή του σε κάθε παγκόσμιο επίπεδο, είναι σαφές ότι άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα μπορεί να επηρεαστούν.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η αναζήτηση πληροφοριών σχετικά με την εμφάνιση της νόσου COVID-19 σε ασθενή με αυτοάνοσο νόσημα και πως η κατάσταση αυτή μπορεί να επηρεάσει την πορεία της υγείας του ατόμου.

Μεθοδολογία: Διεξαγωγή περιγραφικής ανασκόπησης στις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων PudMed, IATROTEK και Google Scholar με την χρήση κατάλληλων όρων στα Αγγλικά και στα Ελληνικά.

Συμπεράσματα: Πολλαπλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για να εξεταστεί η επικινδυνότητα που έχει η λοίμωξη από την νόσο COVID-19 για τα άτομα που πάσχουν από αυτοάνοση διαταραχή. Οι έρευνες αυτές υποστηρίζουν ότι η διακοπή χορήγησης των φαρμακευτικών αγωγών των ασθενών δεν θα ήταν ορθή λύση για όλους, ενώ η λήψης της απόφασης πρέπει να γίνεται σε εξατομικευμένο επίπεδο, Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της λοίμωξης από COVID-19, είναι αναγκαίο να γίνεται συστηματική συλλογή των σχετικών δεδομένων, έτσι ώστε οι επιστήμονες να καταλήξουν στην εύρεση των κατάλληλων και αποτελεσματικών θεραπειών αλλά και στην ανάπτυξη στρατηγικών που θα προστατεύουν αποτελεσματικά άτομα που ανήκουν σε ευαίσθητες ομάδες.

Λέξεις κλειδιά: κορονοϊός, αυτοάνοσα νοσήματα , αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος , θεραπεία, εμβόλιο

Abstract

Introduction: The new SARS-CoV-2 coronary virus, defined as COVID-19 by the World Organization (WHO) on February 11, 2020, is a highly pathogenic human beta-coronavirus. The worldwide spread of COVID-19 in combination with the serious respiratory illnesses it causes, on 12 March 2020, the World Health Organization declared a new pandemic. After the occurrence of the coronavirus and its spread to each continent it is clear that people with autoimmune diseases may be affected.

Aim: The purpose of this review is to research information on the relevance of COVID-19 and autoimmune diseases to one patient at the same time and how this condition may affect the course of the individual's health.

Methodology: Conduct a descriptive review of the PubMed, IATROTEK and Google Scholar bibliographical databases using appropriate terms in English and Greek.

Conclusions: Studies have been performed to examine the risk of COVID-19 infection for persons suffering from autoimmune disorder. These studies argue that discontinuation of patients' medications would not be a good solution for everyone and this decision will be taken on whether or not to discontinue treatment on an individual level. However, in view of the severity of COVID-19 infections, it is necessary to collect the relevant data systematically, so that scientists can find appropriate and effective treatments and develop strategies that protect effective individuals they belong to sensitive groups.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, corona virus, autoimmune diseases, autoimmune inflammatory diseases, treatment, COVID-19 vaccine.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Abstract.....	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1 Η ιστορία του ιού SARS-CoV-2.....	7
1.2 Ορισμός και δομή της νόσου COVID-19.....	9
1.2.1 Δομή.....	9
1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	10
1.4 Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου COVID-19.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: COVID-19 ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ.....	15
2.1 Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου COVID-19.....	15
2.2 Αντιμετώπιση των ασθενών με λοίμωξη COVID-19, αρχική εκτίμηση των ασθενών στα ΤΕΠ ή ΚΠΥ.....	15
2.2.1 Εκτίμηση βαρύτητας νόσου.....	15
2.2.2 Νοσηλεία στο νοσοκομείο.....	16
2.2.3 Συστάσεις θρομβοπροφύλαξης.....	16
2.2.4 Αντιμικροβιακή αγωγή για πιθανή βακτηριακή πνευμονία.....	17
2.2.5 Άλλες θεραπευτικές επιλογές.....	17
2.3 Υποστηρικτική θεραπεία σε ασθενείς ΜΕΘ.....	21
2.4 Θεραπεία και ανοσοποιητικό σύστημα.....	22
2.5 COVID-19 και ηλικία.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	27
3.1 Ανοσοποιητικό σύστημα.....	27
3.2 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	28
3.3 Τα αυτοάνοσα νοσήματα και η λειτουργία του οργανισμού.....	31
3.3.1 Τα αυτοάνοσα νοσήματα.....	32
3.3.2 Κλινικά Χαρακτηριστικά των αυτοάνοσων νοσημάτων.....	33
3.4 Οι πιο συχνοί τύποι αυτοάνοσων νοσημάτων.....	35
3.5 Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: COVID-19 ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	40
4.1 COVID-19 και τα αυτοάνοσα νοσήματα.....	40
4.2 Η επίδραση της νόσου COVID-19 στα αυτοάνοσα νοσήματα.....	44
4.3 Αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά τον κορονοϊό και αυτοάνοσα νοσήματα.....	46
4.4 Φαρμακευτική αγωγή των αυτοάνοσων και ανάπτυξη ή εξάλειψη του COVID-19.....	49
Συμπεράσματα.....	54
Βιβλιογραφικές παραπομπές.....	63

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η ιστορία του Sars-Cov-2

Κατά τα τέλη του 2019, ο κόσμος κλήθηκε να παλέψει με μία καινούργια πανδημία, όπως την χαρακτήρισε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), η οποία αποτέλεσε αιτία να αλλάξει η ζωή του καθένα από εμάς. Ο ιός SARS-CoV-2, ο οποίος προκαλεί την νόσο COVID-19 , κατατάσσεται στην κατηγορία των κορονοϊών οι οποίοι συχνά είναι υπεύθυνοι για βαριές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος του ανθρώπου αλλά και των ζώων. Υπολογίζεται ότι 1 στις 3 λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος στους ανθρώπους πιθανότατα είναι αποτέλεσμα κορονοϊού. Ο SARS-CoV-2 αποτελείται από παρόμοιες συνδέσεις με τον SARS (SARS-CoV) κατά 79,6% και κατά 96% μοιάζει με κορονοϊό των νυχτερίδων, πράγμα που μάλλον προδίδει την προέλευσή του από τις νυχτερίδες (Zhou, 2020).

Ο ιός ονομάστηκε έτσι διότι μέσω του μικροσκοπίου μπορεί κανείς να διακρίνει αρκετά εξογκώματα γύρω από τα σωματίδια που μοιάζουν με στέμμα, που στην λατινική γλώσσα λεγόταν «κορόνα» (Λατινικά: corona). Ο καινούργιος κορονοϊός έχει την ονομασία SARS-COV-2 και η νόσος που προκαλείται ονομάζεται COVID-19. Η πρώτη ανίχνευση του ιού πραγματοποιήθηκε τον Δεκέμβρη του 2019 στην Κίνα και πιο συγκεκριμένα στην Wuhan. Ο αριθμός των ανθρώπων που προσβλήθηκαν ήταν σημαντικός, καθώς και τα ποσοστά των θανάτων. Την 31η Ιανουαρίου ανακοινώθηκε από τον ΠΟΥ ότι ο ιός SARS-CoV-2 προκαλεί την έκρηξη και την εξάπλωση του κορονοϊού (2019-2020), συνθήκες που είναι κρίσιμες για την υγεία του δημόσιου τομέα. Έπειτα, στις

11 Μαρτίου του 2020 η τεράστια αυτή έξαρση χαρακτηρίστηκε επίσημα από τον ΠΟΥ ως πανδημία (Zhou, 2020)

Παρά την προέλευση του ιού από τα ζώα, η μετάδοσή του είναι δυνατή και μεταξύ ανθρώπων, ιδιαίτερα μέσω των σταγονιδίων του φτερνίσματος, του βήχα αλλά και της εκπνοής. Σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ η μέση διάρκεια επώασης του ιού είναι 5 έως 6 ημέρες και η μέγιστη διάρκεια 12 ημέρες με αποτέλεσμα να υπολογίζεται η διάρκεια επώασής του έως 14 ημέρες. Όπως είναι φυσικό, η διάρκεια επώασης -ενδιάμεσα της αρχικής μόλυνσης και των πρώτων συμπτωμάτων- δεν είναι η ίδια σε όλους τους ανθρώπους και θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικός συντελεστής για το ζήτημα του SARS-CoV-2. Ακόμη, ορισμένα περιστατικά κρουσμάτων ίσως να μην παρουσιάσουν κάποιο σύμπτωμα. Ο πυρετός, ο βήχας και η δυσκολία στην αναπνοή αποτελούν κάποια από τα συμπτώματα του ιού. Επίσης, ο WHO (2020) τονίζει πως η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου να γευτεί και να οσφριστεί. Επιπλοκή του ιού μπορεί να αποτελεί η πνευμονία καθώς και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Έως τώρα κυκλοφορία εμβολίου για τον ιό δεν ήταν δυνατή, καθώς και οποιαδήποτε εξειδικευμένη θεραπεία ή θεραπευτική αγωγή (στο μεταξύ υπάρχει μεγάλος αριθμός από μελέτες που προχωρούν). Ο ιός εντοπίζεται και ταυτοποιείται μέσω της μοριακής διαδικασίας RT-PCR, που είναι μέθοδος αναφοράς. Το PCR είναι μοριακή μέθοδος ανάλυσης, το οποίο στηρίζεται στην ανίχνευση ικών σωματιδίων. Όταν ανιχνεύεται ένας ορισμένος αριθμός ικών σωματιδίων το τεστ είναι θετικό. Το τεστ δεν μπορεί να προσδιορίσει αντισώματα παρά μόνο αντιγόνο. Συνιστάται στο άτομο όταν πρέπει να τεκμηριωθεί η ενεργή νόσος (World Health Organization, 2020).

Η πανδημία αυτή έγινε αιτία να παρθούν αυστηρά μέτρα σχετικά με τις αποστάσεις τις οποίες πρέπει να διατηρούνται ενώ συχνά υπενθυμίζονται συστάσεις που προτρέπουν τους ανθρώπους να μην έρχονται σε επαφή μεταξύ τους, για την ασφάλεια των ίδιων αλλά και οποιουδήποτε άλλου μπορεί στη συνέχεια να έρθει σε επαφή μαζί τους (Cheater, 2020).

Όσο περισσότερο διαρκέσει μια επαφή, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος μετάδοσης. Τα 15 λεπτά ως χρονική περίοδος αποτελούν αυθαιρεσία η οποία έχει επιλεγεί για λόγους πρακτικούς. Ο εκάστοτε κίνδυνος εκτιμάται και σύμφωνα με αυτό κρίνεται αν είναι αναγκαίο να ιχνηλατηθούν οι επαφές των ανθρώπων και αν προκύψουν άλλες επεκτατικές ενέργειες ανάλογα με την περίπτωση που διερευνάται. Επιπλέον τα άτομα ομαδοποιούνται σε 2 κατηγορίες(ΕΟΔΥ, 2020):

1) Στενές επαφές: τα άτομα αυτά θεωρούνται επαφές υψηλού κινδύνου, εάν υπάρχει πιθανότητα άμεσης επαφής με ένα ή περισσότερα κρούσματα COVID-19 πρόσφατα, γεγονός που μπορεί να έχει συμβεί σε χώρους κλειστούς, όπως σε νοσοκομεία, ιατρεία, σε καμπίνες αεροσκαφών, που ίσως δεν είχαν ληφθεί ειδικά προληπτικά μέτρα κατά του ιού.

2) Τυχαίες επαφές: τα άτομα τα οποία θεωρούνται ήπιου κινδύνου επαφές, εάν έχουν βρεθεί σε κάποιον κλειστό χώρο μαζί με κρούσμα του ιού αλλά για χρονική περίοδο μικρότερη των 15 λεπτών ή / και με αποστάσεις μεγαλύτερες των δύο μέτρων.

1.2 Ορισμός και δομή της νόσου COVID-19

Οι κορονοϊοί αποτελούν μια πολυμελή ομάδα ιών που μπορεί να ευθύνονται για λοιμώξεις ανθρώπων και ζώων. Στο άτομο προξενούν βαριές συνήθως λοιμώξεις του αναπνευστικού όμως το πόσο κρίσιμες μπορεί να είναι αυτές διαφέρει ανάλογα το άτομο, τον οργανισμό του και τις συννοσηρότητες. Από την οικογένεια β-κορονοϊών ο καινούργιος ιός αποτελεί τον έβδομο κατά σειρά κορονοϊό που έχει απομονωθεί. Όπως και οι κορονοϊοί MERS-CoV και SARS-CoV , ο SARS-CoV-2, μπορεί να προκαλέσει βαριά νόσο, αντίθετα με διάφορα άλλα στελέχη της οικογένειας των ιών αυτών, τα οποία έχουν σχέση με ελαφριά συμπτώματα που μπορεί να προκληθούν από ένα συνηθισμένο κρυολόγημα (HKU1, NL63, OC43 και 229E) (Corman et al., 2018). Πρόκειται για την εμφάνιση ενός νέου στελέχους κορονοϊού το οποίο δεν είχε απομονωθεί στο ανθρώπινο γένος έως τώρα (Andersen et al., 2020).

Ποιά είναι όμως η αιτία της εμφάνισης και εξάπλωσης της καινούργιας αυτής μόλυνσης; Η βιβλιογραφία που διατίθεται γνωστοποιεί ότι είναι πολύ πιθανό οι πρώτοι ξενιστές του SARS-CoV-2 να είναι τα παρακάτω θηλαστικά (Andersen et al., 2020):

- 1) Νυχτερίδα
- 2) Μυρμηγκοφάγοι με φολίδες (παγκολίνο)
- 3) Μοσχογαλή

Παράλληλα, ένοχη έχει κριθεί και η εκτροφή άλλων μη εξημερωμένων ζώων (Andersen et al., 2020). Το ζήτημα αυτό ερευνάται στην Αμερική και σύμφωνα με την έρευνα των Zhu et al. (2020) ισχυρίζονται το εξής: «είναι άκρως απίθανο ο SARS-CoV-2

να δημιουργήθηκε σκόπιμα με τη γενετική μηχανική κάποιου εργαστηριακού χειρισμού και αν ληφθεί υπόψη η τεράστια του ομοιότητα με άλλους κορονοϊούς που γνωρίζουμε, οι οποίοι σχετίζονται με νυχτερίδες, είναι σχεδόν βέβαιο ότι προέκυψε από τη φύση». Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι περισσότερα κρούσματα υπήρχαν σε κάθε πυκνοκατοικημένη μεγαλούπολη όπου υπήρχε μεγάλη ρύπανση στην ατμόσφαιρα (Zhu et al., 2020).

1.2.1. Δομή

Οι κορονοϊοί (CoVs) αποτελούν την τάξη Nidovirales, της οικογένειας Coronaviridae, που απαρτίζεται από 2 υποοικογένειες: την Orthocoronavirinae και την Letovirinae (Διεθνής Επιτροπή Ταξινόμησης των ιών). Η ταξινόμηση των CoVs γίνεται, βάσει των φυλογενετικών και των γονιδιωματικών πληροφοριών τους, σε γονότυπα τεσσάρων γενών, δηλαδή (Carlos, 2020, Lei et al., 2018):

- 1) Alpha CoV (a)
- 2) Beta CoV (b)
- 3) Gamma CoV (g)
- 4) Delta CoV (d)

Επιπλέον, υπάρχουν 4 υποδιαίρεσεις ιογενών σειρών του β-κορονοϊού από Α έως D (Li, 2016). Ο κορονοϊός αποτελεί τυλιγμένο και μη τμηματοποιημένο ιό, ενώ διαθέτει μεγάλο μεγέθους μονόκλωνο νήμα ιού από RNA γονιδίωμα (27–32 kb), πολυαδενυλιωμένο και ανώτατο. Ο CoV έχει ακόμη ακίδες που σχηματίζουν κορώνες οι οποίες εξέρχουν από την εξωτερική επιφάνειά του (με μεγέθη 80-160 nm), η οποία αποτελεί και την πηγή προέλευσης της ονομασίας του. Οι γλυκοπρωτεΐνες CoV Spike (S) προσκολλώνται στους υποδοχείς των κυττάρων ξενιστών και στη συνέχεια ο ιός εισβάλλει στο κύτταρο με συνέπειες την παθογένεση και τη μετάδοση ανάμεσα στα είδη (Zhu et al., 2020).

Στο καινούργιο γονιδίωμα RNA του SARS-CoV-2 (nCoV-2019) εμπεριέχονται 29.891 νουκλεοτίδια σε μήκος, μέσω των οποίων γίνεται κωδικοποίηση 9.860 αμινοξέων. Το nCoV-2019 περιλαμβάνει τα εξής δομικά στοιχεία: 2 παράλληλα μη μεταφρασμένα μέρη (UTRs), 1 ανοιχτό ενιαίο πλαίσιο ανάγνωσης (ORF1ab) (7096-aa), 4 πρωτεΐνες

δομικές - Spike (S) (1273-aa), 1 πολυπρωτεΐνη μη δομική (7096-aa), την μεμβράνη (M) (222-aa), Nucleocapsid (N) (419-aa), τον φάκελο (E) (75-aa) και 5 ακόμη πρωτεΐνες βοηθητικές (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 και ORF10) (Phan, 2020).

1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα

Σύμφωνα με τα στοιχεία από το Ευρωπαϊκό Κέντρο για την Πρόληψη και τον Έλεγχο των Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) από τις 31/11/2019 μέχρι και τις 3/5/2020 αναφέρθηκαν 3.388.665 περιπτώσεις κρουσμάτων COVID-19 σε όλον τον κόσμο και οι θάνατοι έφτασαν τους 243.312. Αναφορικά, το ECDC έχει καταγράψει 1.361.853 κρούσματα στην Ευρώπη έως και τις 3/5/2020. Οι 5 πρώτες θέσεις για την καταγραφή του μεγαλύτερου αριθμού κρουσμάτων ανήκουν στις εξής χώρες της Ευρώπης (ECDC, 2020).

Ισπανία	216.582
Ιταλία	209.328
Ηνωμένο Βασίλειο	182.260
Γερμανία	162.496
Γαλλία	130.979

Πίνακας 1: Οι 5 πρώτες θέσεις για την καταγραφή του μεγαλύτερου αριθμού κρουσμάτων ανήκουν στις χώρες της Ευρώπης (ECDC, 2020).

Ακολούθως, τα κρούσματα των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ) ανέρχονταν στα 1.133.069 και αντιστοίχως ο αριθμός των καταγεγραμμένων θανάτων εξαιτίας της COVID-19 φτάνει τους 137.047 στην Ευρώπη, στην οποία τις 5 πρώτες θέσεις για τους περισσότερους θανάτους έχουν οι εξής χώρες (ECDC, 2020):

Ιταλία	28.710
Ηνωμένο Βασίλειό	28.131
Ισπανία	25.100
Γαλλία	24.760
Βέλγιο	7.765

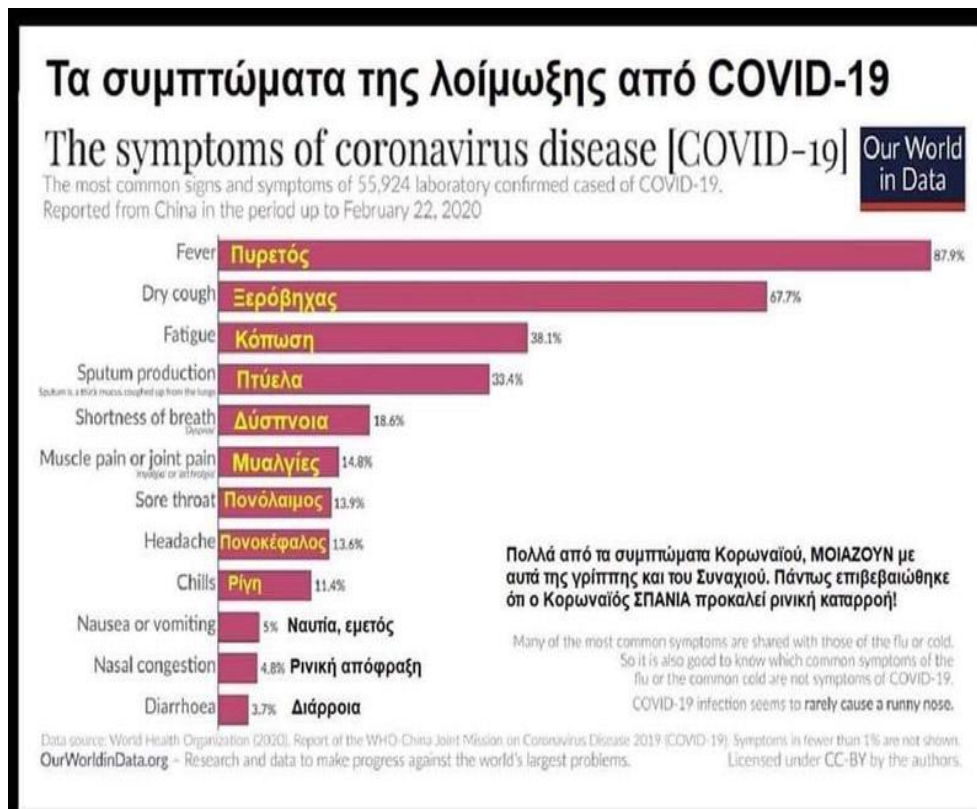
Πίνακας 2: Οι 5 πρώτες θέσεις για τους περισσότερους θανάτους στην Ευρώπη

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως ο αριθμός των θανάτων στις ΗΠΑ, κατά την αντίστοιχη περίοδο, αυξήθηκε εκθετικά στους 66.385. Συγκριτικά, στην Ελλάδα μέχρι και τις 3/5/2020 καταγράφηκαν 2.620 περιστατικά προσβολής από την COVID-19 και οι θάνατοι άγγιξαν τους 143 (ECDC, 2020).

1.4 Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου COVID-19

Τα συνηθέστερα συμπτώματα που περιγράφονται έως σήμερα σε άτομα προσβεβλημένα από την νόσο COVID-19 περιλαμβάνουν τον ξηρό βήχα, τον πυρετό και την δυσκολία στην αναπνοή. Συμπτώματα όπως αυτά του πονοκέφαλου, πονόλαιμου μυαλγίας, διάρροιας και του αισθήματος κόπωσης εμφανίζονται επίσης σε κάποιους ανθρώπους (Hui, 2020). Κατά τα πρώιμα στάδια της ασθένειας ο ασθενής ίσως να παρουσιάζει συμπτώματα του αναπνευστικού και ρίγη μόνο. Παρά την φανερότητα των περισσότερων περιστατικών, καθένας από τους ασθενείς παρουσιάζει νέα πνευμονικά σημάδια ως θολότητα στο πνευμονικό έδαφος στις ακτινογραφίες θώρακος (Holshue, 2020). Τα συμπτώματα σε ασθενείς με ήπια πνευμονία είναι πυρετός, βήχας, πονόλαιμος, κόπωση, πονοκέφαλος ή μυαλγία (Yang, 2020). Δεν εμφανίζουν προφανώς κανένα από τα σοβαρά συμπτώματα ή επιπλοκές. Μερικοί ασθενείς αναφέρθηκε ότι είχαν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (URI), μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή λεμφοκυττάρων και αυξημένη Αμινοτρανσφεράση Αλανίνης, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, Γαλακτική Αφυδρογονάση, Ισοένζυμο κινάσης της κρεατίνης, C αντιδρώσα πρωτεΐνη και Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων σε αυτά τα στάδια μόλυνσης (Zhou, 2020).

Ασθενείς με βαριά πνευμονία αντιμετωπίζουν το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) καθώς και από ανθεκτική υποξαιμία (η συγκέντρωση O₂ στο αρτηριακό αίμα είναι πολύ χαμηλή). Από το γονιδίωμα nCoV-2019 μπορεί να προκληθούν σοβαρές πνευμονικές λοιμώξεις, βλάβη και δυσλειτουργία των οργάνων και αναπνευστική ανεπάρκεια. Εάν υπάρξουν δυσλειτουργίες σε οργανικά συστήματα πέραν του πνευμονικού, για παράδειγμα σε περίπτωση διαταραχών του αιματολογικού και του πεπτικού συστήματος, οι πιθανότητες για σήψη και σηπτικό σοκ μπορεί να αυξηθούν. Τα αποτελέσματα των ερευνών υποστηρίζουν πως η νόσος δεν είναι σοβαρή στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (81%) και συνεπώς κάποιοι μόνο εξ αυτών παρουσιάζουν σοβαρές πνευμονίες, πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάφορες βλάβες ή δυσλειτουργίες διαφορετικών οργάνων με το ποσοστό θνησιμότητας να φτάνει το 2,3%. Τα παιδιά που προσβάλλονται σε γενικές γραμμές παρουσιάζουν αρκετά ελαφρύτερα κλινικά συμπτώματα είτε ίσως να μην εμφανίζουν κανένα σύμπτωμα, συγκριτικά με ενήλικα άτομα. Συμπτώματα της COVID-19 αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (Yang, 2020).



Πίνακας 3: Συμπτώματα της νόσου Covid-19 (Παπαχρήστου & Ζερβού, 2020)

Τα σημεία που προειδοποιούν τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19 τα οποία χρήζουν επείγουσας ιατρικής περίθαλψης αποτελούν τα εξής (Yang, 2020):

- 1) Ύποβληματα κατά την αναπνοή
- 2) Αδυναμία του ασθενή να ανακτήσει την συνείδηση του
- 3) Επίμονος πόνος στο θώρακα
- 4) Κυανό πρόσωπο ή χείλη
- 5) Σύγχυση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΝΟΣΟΣ COVID-19 ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

2.1 Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου COVID-19

Το μεγαλύτερο τμήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης του κορονοϊού αποτελείται από την διαχείριση των συμπτωμάτων και την υποστηρικτική αγωγή. Έως σήμερα, δεν ήταν δυνατή η εύρεση εμβολίου καθώς και οποιαδήποτε θεραπείας κατά του ιού. Παράλληλα πλήθος προκλινικών αλλά και κλινικών ερευνών βρίσκεται σε εξέλιξη. Το ανθελονοσιακό φάρμακο (χλωροκίνη), ο αντι-ικός παράγοντας ρεμδεσιβίρη, η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη αποτελούν αντιρετροϊκούς παράγοντες οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως (περιμένουμε νεότερες πληροφορίες). Από τη στιγμή που δεν εμφανίζονται διαθέσιμα εμβόλια ή ειδικές αντιϊκές αγωγές, τα προληπτικά μέτρα (π.χ. ατομική υγιεινή, κοινωνική αποστασιοποίηση κ.λ.π) είναι ιδιαίτερα σημαντικά (Basileetal., 2020).

2.2 Αντιμετώπιση των ασθενών με λοίμωξη COVID-19, αρχική εκτίμηση των ασθενών στα ΤΕΠ ή ΚΠΥ

2.2.1 Εκτίμηση βαρύτητας νόσου

Η λοίμωξη που μπορεί να προκαλέσει ο COVID-19 θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί με βάση την ένταση των συμπτωμάτων σε (Sheahan, 2020):

Ήπια: στην ήπια μορφή της λοίμωξης, το άτομο είτε δεν εμφανίζει διόλου συμπτώματα είτε δεν εμφανίζουν κλινικά ή στοιχεία απεικόνισης πνευμονίας $SpO_2 \geq 94\%$ σε $FiO_2 21\%$

Μέτρια: οι ασθενείς με μέτρια μορφή της ασθένειας εμφανίζουν κλινικά όπως και απεικονιστικά στοιχεία πνευμονίας και $SpO_2 \geq 94\%$ σε $FiO_2 21\%$.

Σοβαρή: η σοβαρή μορφή της λοίμωξης, θα οδηγήσει τον ασθενή σε εμφάνιση τόσο κλινικών όσο και απεικονιστικών ευρημάτων πνευμονίας σε συνδυασμό με κάποιο από τα ακόλουθα:

1. Διηθήματα $>50\%$ του πνευμονικού παρεγχύματος
2. Αναπνοές $>30/\text{min}$

3. Κρίσιμη: σε αυτή τη μορφή ο ασθενείς εμφανίζει ARDS, σήψη ακόμα και σηπτικό shock

Πάντοτε σε αυτές τις περιπτώσεις δίνεται περισσότερη προσοχή σε περιστατικά ασθενών που ταυτόχρονα πάσχουν από υποκείμενα νοσήματα, κυρίως όταν αυτά σχετίζονται με πνευμονοπάθειες χρόνιων μορφών, καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη, ανοσοανεπάρκεια, ασθενείς HIV λοίμωξη που δεν βρίσκονται σε καλή κατάσταση, άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία (BMI > 40). Η ιατρική παρακολούθηση θα πρέπει πάντα να είναι στενή σε ασθενείς που πάσχουν από κάποιο από τα παραπάνω νοσήματα μέχρι να αναρρώσουν από τη λοίμωξη από COVID-19(Terposetal., 2020).

2.2.2 Νοσηλεία στο νοσοκομείο

Με την άφιξη στο νοσοκομειακό χώρο, ο ασθενείς θα πρέπει να υποβληθεί σε συγκεκριμένες εξετάσεις οι οποίες θα παρέχουν και μια αναλυτική εικόνα σχετικά με την κατάσταση της υγείας του. Οι εξετάσεις αυτές περιλαμβάνουν εργαστηριακές και άλλες εξετάσεις όπως οι ακόλουθες (Basileetal., 2020):

1. Γενική εξέταση αίματος

Αυτή η εξέταση πρόκειται να μας παρέχει στοιχεία σχετικά με τις τιμές των: σάκχαρο, φερριτίνη, ουρία, κρεατινίνη, τροπονίνη, LDH, CK, CRP, HIV, HCV, HBV. Επιπλέον ο έλεγχος περιλαμβάνει έλεγχο πήξη του αίματος, παλμική οξυμετρία, αέρια αίματος, D-dimers.

2. Απεικονιστικές εξετάσεις

Αυτές περιλαμβάνουν συνήθως την ακτινογραφία θώρακος (CXR), το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), αξονική τομογραφία CT, και τον προσδιορισμό QT

3. Επιπλέον εξετάσεις

Οι εξετάσεις που προηγήθηκαν μπορεί ανά περίπτωση να δώσουν την αφορμή για την ολοκλήρωση περαιτέρω εξετάσεων.

2.2.3 Συστάσεις θρομβοπροφύλαξης

Κάθε ασθενής που πάσχει από COVID-19 προστατεύεται κατά τη νοσηλεία με τη χρήση LMWH, τα οποία παρέχονται στην κατάλληλη δοσολογία, ανάλογα με το βάρος

του ασθενούς αλλά και τον χαρακτηρισμό της νεφρικής του λειτουργίας. Αντίστοιχα, στις περιπτώσεις όπου χορηγούταν σε νοσηλευόμενους αντιπηκτική αγωγή, θεωρείται προτιμότερο αυτή να αντικατασταθεί από LMWH. Τέλος, εάν ανιχνευτούν στον νοσηλευόμενο αυξημένοι δείκτες που υποδηλώνουν φλεγμονή (CRP, Ινωδογόνο, D-Dimers) συνίσταται να ενισχυθεί η δόση της θρομβοπροφύλαξης, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν υψηλές πιθανότητες για αιμορραγία, δεν εμφανίζουν σημαντική τιμή στην παράταση PT, APTT ή δεν παρατηρείται βαριά θρομβοπενία (<25K), ενώ παρόλα αυτά παρουσιάζουν αυξημένες τιμές σε δείκτες φλεγμονής και αυξημένες τιμές στα D-Dimers και το ινωδογόνο, τότε συνιστάται να χορηγούνται ουσίες θρομβοπροφύλαξης σε ενδιάμεσες δοσολογίες (Terposetal., 2020).

Η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης συνίσταται να εξακολουθεί για 7 και περισσότερες μέρες μετά του εξιτηρίου. Μάλιστα, σε ιδιαίζουσες περιπτώσεις όπου ο ασθενής παρουσιάζει αυξημένες πιθανότητες για την εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών (εκ των προτέρων γνωστή θρομβοφιλία, αυτοάνοσα, υψηλοί φλεγμονικοί δείκτες, παρατεταμένη νοσηλεία σε ΜΕΘ, ιστορικό VTE και Ca, παχυσαρκία, ακινητοποίηση για μεγάλο χρονικό διάστημα) η χορήγηση μπορεί να εξακολουθήσει για 15 με 45 ημέρες, ξανά με την προϋπόθεση ότι εμφανίζουν χαμηλές πιθανότητες για αιμορραγία (Terpos, etal., 2020).

2.2.4 Αντιμικροβιακή αγωγή για πιθανή βακτηριακή πνευμονία

Στην περίπτωση όπου το προσωπικό θεωρήσει πως ο νοσηλευόμενος εμφανίζει λοιμώξεις που έχουν προκληθεί από βακτήρια, χορηγούνται τα κατάλληλα αντιμικροβιακά φάρμακα, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον τύπο της πνευμονίας (HAP/VAP, πνευμονία της κοινότητας). Ωστόσο, δε συνηθίζεται να εντοπίζονται βακτηριακές επιλοιμώξεις προτού ο νοσηλευόμενος ενταχθεί στη ΜΕΘ (Ji, 2020).

2.2.5 Άλλες θεραπευτικές επιλογές

Ο 2019-nCoV, αποτελεί σημαντική πρόκληση για τον τομέα της υγείας μιας και ο ρυθμός εξάπλωσής του είναι εντυπωσιακός, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει επικίνδυνα χαρακτηριστικά όσο αφορά στην παθολογία της λοίμωξης από τον ιό αυτό. Συνεπώς υπάρχει μεγάλη ανάγκη για την εύρεση και χορήγηση αποτελεσματικών φαρμακευτικών ουσιών. Το ξέσπασμα της πανδημίας του 2019-nCoV την ίδια χρονική περίοδο κατά την οποία βρίσκεται σε έξαρση η εποχική γρίπη, οδήγησε στη δοκιμή χορήγησης εκ του

στόματος ή σε ενδοφλέβια μορφή αντιβιοτικών και αναστολέων της νευραμινιδάσης όπως είναι για παράδειγμα το σκεύασμα oseltamivir. Οι δοκιμές αυτές έλαβαν χώρα κυρίως στην Κίνα (Sheahan, 2020).

Παρόλα αυτά δεν προέκυψαν αρκετά στοιχεία ώστε να φανεί πως το oseltamivir θα μπορούσε να αποτελέσει μια υποσχόμενη θεραπεία από τον συγκεκριμένο κορονοϊό (Sheahan, 2020). Έτσι, έως σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποιο αντικό φάρμακο έναντι της λοίμωξης COVID-19 ενώ φαίνεται ότι θα χρειαστεί αρκετός χρόνος μέχρι να βρεθεί μια ικανοποιητική θεραπεία πλην του αντίστοιχου εμβολίου (Huang, 2020a). Ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται προς το παρόν για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλεί η σοβαρή πνευμονία από τον κορονοϊό είναι τα εξής:

1. Griffithsin που λειτουργεί ως αναστολέας των στελεχών SARS και MERS spike
2. Remdesivir, favipiravir και ribavirin τα οποία αποτελούν ανάλογα των νουκλεοζιτών
3. Lopinavir / ritonavir που έχουν λειτουργία αναστολής πρωτεασών
4. oseltamivir ως αναστολέας της νευραμινιδάσης
5. Διάφορα αντιφλεγμονώδη σκευάσματα
6. Πεπτίδιο EK1 (Xia, 2019)
7. Umifenovir (Abidol) για την εμπόδιση εισόδου του ιού στον ξενιστή (Coleman et al., 2016)
8. Αναστολείς σύνθεσης του RNA TDF, 3TC
9. Κάψουλες με αντιμικροβιακή δράση όπως ShuFeng, JieDu και Lianhua qingwen (Ji, 2020).

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που αναφέρονται παραπάνω, έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τη θεραπεία ασθενών προσβεβλημένων από κορονοϊούς όπως SARS, MERS αλλά και από άλλους ιούς όπως αυτός του Έμπολα, την γρίπης ή ο ιός του AIDS. Ανάμεσα στα φάρμακα με αντική δράση που είναι εγκεκριμένα από το FDA όπως τα ευρέως γνωστά remdesivir και του favipiravir, μονάχα οι ενώσεις χλωροκίνη και remdesivir θεωρούνται φάρμακα με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα έναντι του κορονοϊού. Λοίμωξη SARS-CoV-2, *in vitro*. Η χλωροκίνη επιπλέον, έχει δοκιμαστεί στο παρελθόν για τη δράση της έναντι της ελονοσίας ή αυτοάνοσων νοσημάτων και συνεπώς

υπάρχει κλινικό δυναμικό που μπορεί να υποστηρίξει την εφαρμογή της κατά της λοίμωξης COVID-19 (Savarino, 2006).

Η δράση της χλωροκίνης στηρίζεται στην ανασταλτική δράση που έχει για τον κορονοϊό μέσω της ανεβασμένης τιμής στο ενδοσωματικό pH το οποίο είναι αναγκαίο για να γίνει σύντηξη των ιικών σωματιδίων αφού επιδρά στη γλυκοζυλίωση των κυτταρικών υποδοχέων των SARS-CoV. Επιπλέον, η χλωροκίνη είναι οικονομικό φάρμακο, η χορήγησή του γίνεται εκ του στόματος και έχει την τάση να διαμένει στους πνεύμονες όπου είναι και η εστία μόλυνσης (Wang, 2020). Όσον αφορά στο remdesivir, αυτό έχει παρόμοια δομή με αναστολέα της αντίστροφης μεταγραφάσης του ιού HIV, και αυτό είναι ένα στοιχείο το οποίο συμβάλλει στην εικόνα του σχετικά με την αποτελεσματικότητά του έναντι στον κορονοϊό που είναι RNA ιός. Το σκεύασμα αυτό βρίσκεται σε κλινική φάση δοκιμών έναντι του COVID-19 (Momattin et al., 2019).

Τα αντισώματα που προσδένονται στην “ακανθωτή” πρωτεΐνη (spike protein) θεωρούνται αρκετά σημαντικός αντιγονικός στόχος για τη δημιουργία εμβολίων, και η πρωτεΐνη έχει πρωταρχική λειτουργία στον τρόπο αλληλεπίδρασης μεταξύ του ιού και του υποδοχέα. Παράλληλα, σε δοκιμές φάσης I για την αντιμετώπιση του SARS-CoV αλλά και του HIV έχει χρησιμοποιηθεί το Griffithsin, αγωγή που δρα στους ολιγοσακχαρίτες που μπορούν να εντοπιστούν στην επιφάνεια διάφορων πρωτεϊνών spike (Arabi et al., 2020).

Παρ’ όλα αυτά, πέραν των αναστολέων που δύναται να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση του 2019-nCoV παρατηρείται πληθώρα από μηχανισμούς δράσης για νουκλεοσιδικά ανάλογα (έχουν χρησιμοποιηθεί και για τη θεραπεία της Ηπατίτιδας Β) που αποτελούν παράγωγα είτε της αζωτούχου βάσης γουανίνης είτε της αδενίνης. Κάποιοι από τους μηχανισμούς αυτούς είναι ο πρόωρος τερματισμός της RNA αλυσίδας, η αναστολή της βιοσύνθεσης του RNA καθώς και θανατηφόρος μεταλλαξιγένεση (Arabi et al., 2020). Υπάρχουν επομένως φάρμακα τα οποία σταματούν κάθε σύνθεση του RNA του κορονοϊού δρώντας στην πολυμεράση του RNA που εξαρτάται από αυτό (De Clercq, 2019).

Βασίζομενη στα παραπάνω, η Favipiravir (T-705) αποτελεί μία αγωγή που είναι ανάλογο της γουανίνης και στοχεύει την προαναφερθείσα πολυμεράση ιών όπως η κοινή γρίπη, ο εντεροϊός, οι chikungunya, norovirus, καθώς και ο κίτρινος πυρετός. Μάλιστα, εξετάζεται η αποτελεσματικότητά του αντι-ϊκού φαρμάκου αυτού και έναντι ιών σε

συνθήκες *in vitro* (De Clercq, 2019). Για την καταπολέμηση του 2019-nCoV χρησιμοποιείται oseltamivir, συνήθως μαζί με την χορήγηση ριμπαβιρίνης και fabiravir, ενώ τα IFN-alpha, lopinavir και ritonavir αυτή την στιγμή βρίσκονται στα πρώτα στάδια από τις κλινικές δοκιμές σε πάσχοντες (Bassetti et al., 2020; Lu, 2020). Ακόμα, εάν χρησιμοποιηθούν οι λοπιναβίρη και ριτοναβίρη μαζί με ριμπαβιρίνη, μειώνονται οι πιθανότητες για επιπλοκές που σχετίζονται με το ARDS καθώς και η θνησιμότητα νοσηλευόμενων (Chu, 2004). Ωστόσο στο παρόν στάδιο κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για επιπρόσθετες έρευνες ώστε να φανεί η αποτελεσματικότητα ή μη με την οποία οι παραπάνω αναστολείς μπορούν να απομονώσουν την πρωτεάση παπαΐνη και 3-χυμοτρυψίνη, που συνδέονται άμεσα με τον 2019-nCoV (Huang et al., 2020b).

Το σκεύασμα remdesivir που όπως προαναφέρθηκε έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τη θεραπεία των ασθενών με Έμπολα και έχει δείξει από μελέτες *in vitro* και *in vivo* σε πειραματόζωα ότι μπορεί να αποτελέσει φάρμακο έναντι του MERS / SARS και σχετικών ζωνοσογόνων CoVs νυχτερίδας (Brown, 2019). Το φάρμακο αυτό έχει βρεθεί να μειώνει το ιικό φορτίο σε μολυσμένα ποντίκια από το εν λόγω ιό, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει την κατάσταση της υγείας των πνευμόνων σημαντικά σε σχέση με τα πειραματόζωα όπου τους χορηγείται lopinavir / ritonavir και ιντερφερόνη-β (Sheahan et al., 2020). Πρόσφατα βρέθηκε ότι η δράση του συγκεκριμένου φαρμάκου ενδεχομένως να στηρίζεται στην πρόκληση του πρώιμου τερματισμού της μεταγραφής του ιικού γενετικού υλικού (RNA) (Holshue, 2020. Jordan, 2018). Φυσικά, για να θεωρηθεί το remdesivir κατάλληλο για χορήγηση σε ασθενείς και ικανό για τη θεραπεία τους, απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες ώστε να διαπιστωθεί τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η ασφάλειά του (Agostini, 2018).

Η χρήση κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό με άλλου είδους θεραπείες τελείται στην περίπτωση που ο οργανισμός του ασθενούς εμφανίζει πνευμονία (Li & De Clercq, 2020). Συγκεκριμένα, η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε καθημερινή βάση (40 με 120 mg μεθυλπρεδνιζολόνης) ελαττώνει τη ζημιά στους πνεύμονες που προκαλείται από την αυξημένη παραγωγή κυτοκινών που μπορούν να επιφέρουν οι κοροναϊοί από τα στελέχη SARS-CoV, 2019-nCoV, MERS-CoV (Zhou, 2020). Η λεμφοπενία είναι ένας δείκτης της σοβαρότητας της ασθένειας και του ποσοστού θνησιμότητας από την πνευμονία που προκαλεί ο ιός SARS-CoV-2. Όμως, έχει παρατηρηθεί ότι κάποιοι ασθενείς με SARS/MERS θεωρούν ότι μέσω των κορτικοστεροειδών ουσιών δεν είναι δυνατό να

αποφευχθεί από θάνατος που επιφέρει ο ιός, αλλά γίνεται σχετικά αργή ιογενής κάθαρση. Άλλες θεραπευτικές μέθοδοι που εφαρμόζονται αυτή τη στιγμή σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 είναι η χορήγηση αντιβιοτικών και ιντερφερόνης-α και λοπιναβίρης, αλλά και οι θεραπείες υποστηρικτικού χαρακτήρα όπως η θεραπεία με παροχή οξυγόνου (π.χ. ρινικός σωληνίσκος) και ο μηχανικός αερισμός που προτείνονται ανάλογα με το ποσό υποξαιμίας του ασθενή (Russell et al., 2020).

2.3 Υποστηρικτική θεραπεία σε ασθενείς ΜΕΘ.

Αναπνευστική υποστήριξη που παρέχεται στον ασθενή (WHO, 2021):

1. Όσον αφορά σε ασθενείς με COVID-19 που εμφανίζουν οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια ακόμα και αν έχει προηγηθεί χορήγηση συμβατικής οξυγονοθεραπείας θα πρέπει να ακολουθεί χορήγηση οξυγόνου με ρινικό καθετήρα υψηλής ροής (HFNC).

2. Στους ασθενείς με COVID-19 που εμφανίζουν επιμένουσα υποξαιμία παρά την αύξηση του χορηγούμενου οξυγόνου και δεν έχουν κάποια ένδειξη για διασωλήνωση, θα πρέπει να ακολουθεί δοκιμαστική τοποθέτηση σε πρηνή θέση χωρίς καταστολή.

3. Στους ασθενείς με COVID-19 που εμφανίζουν οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια και δεν παρατηρείται κάποιο δείγμα για ανάγκη διασωλήνωσης ενώ δεν εμφανίζεται η δυνατότητα HFNC θα πρέπει να ακολουθεί μη επεμβατικός αερισμός με θετική πίεση (NIPPV) πάντοτε υπό στενή παρακολούθηση.

4. Στους ασθενείς με COVID-19 που εμφανίζουν επιμένουσα υποξαιμία υπό μηχανικό αερισμό, θα πρέπει να παρέχεται μηχανικός αερισμός ενόσω ο ασθενής βρίσκεται σε πρηνή θέση για 12 έως 16 ώρες καθημερινά.

5. Οι ασθενείς με COVID-19 οι οποίοι εμφανίζουν επιμένουσα υποξαιμία ενώ έχουν προηγηθεί οι διαδικασίες που αναφέρθηκαν προηγουμένως τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να είναι δυνατό να προταθεί ή όχι η παροχή υποστήριξης μέσω εξωσωματικής μεμβρανικής οξυγόνωσης (ECMO).

6. Στους ασθενείς που εμφανίζουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και είναι απαραίτητη η διασωλήνωση και η υποστήριξη μέσω μηχανικού αερισμού, τότε θα πρέπει να παρέχεται αερισμός με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο (VT 6 mL/kg του σωματικού βάρους).

Οξεία Νεφρική Βλάβη και υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας(WHO, 2021):

1. Οι ασθενείς με COVID-19 σε σοβαρή κατάσταση οι οποίοι πάσχουν από οξεία νεφρική βλάβη και έχουν εμφανίσει ενδείξεις για αιμοκάθαρση, θα πρέπει να υποβληθούν σε Θεραπεία Συνεχούς Υποκατάστασης της Νεφρικής Λειτουργίας (CRRT).

2. Στην ίδια περίπτωση όπου όμως η θεραπεία CRRT δεν είναι διαθέσιμη, τότε θα πρέπει να διεξάγεται παρατεταμένη διακοπτόμενη υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας.

Αιμοδυναμική υποστήριξη που παρέχεται στον ασθενή(WHO, 2021):

1. Στην περίπτωση ενήλικων ασθενών με COVID-19 στους οποίους δεν χορηγούνται κορτικοστεροειδή για την θεραπεία από τον ιό και βρίσκονται σε σηπτική καταπληξία που δεν υπάρχει ανταπόκριση, θα πρέπει να πραγματοποιείται χορήγηση θεραπείας κορτικοειδών χρησιμοποιώντας μικρές δοσολογίες (“shock-reversal”).

2. Στους ασθενείς με COVID-19 συνίσταται ως αγγειοσυσπαστικό πρώτης επιλογής η νορεπινεφρίνη.

2.4 Θεραπεία και ανοσοποιητικό σύστημα

Οι έρευνα όσον αφορά στους ιούς έχει διαγράψει σημαντική εξέλιξη, παρέχοντας μας έτσι περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά στην ανοσολογική απόκριση που παρατηρείται κατά τις ιογενείς λοιμώξεις στο άτομο ιδιαίτερα από RNA ιούς. Σε αυτή τη διαδικασία λοιπόν, πραγματοποιούνται αντιδράσεις που θα εξολοθρεύσουν τον ιό και έτσι θα γίνει μείωση στο ιικό φορτίο. Η διαδικασία επισκευής ιστών αποτελεί αποτέλεσμα της προσαρμοστικής επαγωγής της απόκρισης του ανοσοποιητικού για την εξολόθρευση του ιού που έχει προσβάλει τον οργανισμό. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση όμως, μπορεί να αποκτήσει ανεξέλεγκτες διαστάσεις ως απόκριση στη μόλυνση από κορονοϊό, με αποτέλεσμα τον τραυματισμό των ιστών των πνευμόνων. Αυτός ο τραυματισμός με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του οργάνου αλλά και τη μείωση του όγκου του. Η δράση των χημειοτακτικών μορίων που θα καθοδηγήσουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο σημείο της μόλυνσης από τον ιό - που στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι οι πνεύμονες - είναι υψηλής σημασίας για την ορθή λειτουργία του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος έναντι της εισβολής. Συνεπώς είναι φανερό ότι οι

μεταβολές που μπορεί να συμβούν στους χημειοτακτικούς παράγοντες είναι κρίσιμες για την ικανότητα απόκρισης του οργανισμού στον ιό (Guo, 2019).

Η υπερβολική απόκριση του ανοσοποιητικού μπορεί με τη σειρά της να επιφέρει ενεργοποίηση σε έμφυτες και επίκτητες ανοσολογικές αντιδράσεις κατά τη λοίμωξη του ατόμου από κορονοϊό. Ο κορονοϊός, όταν εισέλθει στον ξενιστή, μολύνει τα μακροφάγα μέσω του DPP4 και έτσι τελικά ελευθερώνει το γονιδιώμά του που στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι RNA στο εσωτερικό του κυττάρου. Τα μακροφάγα λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά, παρουσιάζοντας αντιγόνα του ιού στα T λεμφοκύτταρα τα οποία θα επάγουν έντονες αντικές αντιδράσεις. Τα T λεμφοκύτταρα έτσι ενεργοποιούνται ενώ παράγονται υψηλές ποσότητες κυτοκινών οι οποίες συμμετέχουν σε διάφορα μονοπάτια ανοσοαπόκρισης. Οι κορονοϊοί παράλληλα, για να επιβιώσουν επάγουν την παραγωγή διαφόρων μορίων που εμποδίζουν την ενεργοποίηση των κυττάρων φονιάδων NK και των T κυττάρων CD8. Παρόλα αυτά τα CD8 παράγουν σε μεγάλες ποσότητες κυτοκίνες. Τα μονοπάτια σηματοδότησης TLR - 3 που ενεργοποιούνται από την παρουσία dsRNA, IRFs και NF - κB οδηγούν στην παραγωγή και έκκριση του IFN τύπου I και προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Η αυξημένη ποσότητα IFN τύπου I είναι υπεύθυνη για την υψηλή έκφραση εκκρινόμενων πρωτεϊνών με αντικό ρόλο που είναι χρήσιμες για την προστασία των κυττάρων που είναι ακόμα υγιή. Κατά τη φάση της αντιγραφής του γενετικού υλικού του κοροναϊού, οι βοηθητικές του πρωτεΐνες είναι δυνατόν να επιδράσουν στη σηματοδότηση TLR - 3 μέσω της προσάρτησης του dsRNA για να γίνει αναστολή ενεργοποίησής του TLR - 3 και έτσι μπορούν να διαφύγουν της ανοσοαπόκρισης. Επιπλέον, φαίνεται ότι το TLR - 4 έχει τη δυνατότητα αναγνώρισης της S πρωτεΐνης, και έτσι ερεθίζει την ενεργοποίηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών μέσω του MyD88-εξαρτώμενου μονοπατιού. Η αλληλεπίδραση που έχουν ο ξενιστής και ο κοροναϊός, οδηγεί στην παραγωγή μορίων του ανοσοποιητικού που επάγουν την αυξημένη έκφραση χημειόκινών και κυτοκινών όπως οι: IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-β και MCP - 1 από τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί. Τα παραπάνω μόρια βοηθούν έτσι ώστε κύτταρα του ανοσοποιητικού να στρατολογηθούν στη θέση μόλυνσης και να ενεργοποιηθεί η δράση τους (Wu &Zheng, 2020).

Η στοχευμένη θεραπεία είναι μια προσέγγιση που μπορεί να εφαρμοστεί εναλλακτικά για κάποια φάρμακα με αντική δράση που εμφανίζουν μειωμένη θεραπευτική ικανότητα ή να χρησιμοποιηθεί σε συγκεκριμένους ασθενείς που οποίοι

εμφανίζουν αυξημένη αντοχή στα υπόλοιπα φάρμακα. Φυσικά, όσο μεγαλώνει η γνώση μας σε σχέση τόσο με την έμφυτη όσο και με την επίκτητη ανοσολογική απόκριση, τόσο πιο πιθανό είναι να βρεθούν ουσίες και φόρμουλες με ισχυρή αντική δράση που μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στη θεραπεία του ανθρώπου ακόμα και την πρόληψη ιογενών λοιμώξεων (Dyall, 2014).

Η θεραπεία από τον ιό COVID-19 δεν προϋποθέτει μόνο την παροχή κλινών ΜΕΘ που προσφέρουν αναπνευστική υποστήριξη στους ασθενείς που εμφανίζουν βαριά συμπτώματα της νόσου, αλλά χρειάζεται η ψυχολογική στήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους όπως επίσης και στο νοσηλευτικό προσωπικό που βρίσκεται απέναντι σε μια εξαιρετικά απαιτητικά, παγκόσμια κατάσταση. Πολιτικές όπως αυτή του περιορισμού των ατόμων που μπορούν να εισέλθουν στο νοσοκομειακό χώρο θα πρέπει να υποστηρίζονται παράλληλα από πρακτικές κατάλληλες για να διατηρηθεί η οικογενειακή συνοχή. Τέτοιες πρακτικές θα μπορούσαν να είναι οι τηλεφωνικές συνομιλίες ή και οι βιντεοκλήσεις ανάμεσα στα οικογενειακά πρόσωπα και τον νοσηλευόμενο. Συνεπώς, ο νοσοκομειακός χώρος είναι απαραίτητο να είναι εξοπλισμένος με τα αναγκαία τεχνολογικά μέσα τα οποία θα διευκολύνουν αυτές τις διαδικασίες (Σαλαμούρα, 2020).

2.5 COVID-19 και ηλικία

Ο εν λόγω ιός μπορεί να προκαλέσει μόλυνση σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας. Παρόλα αυτά, ορισμένα άτομα κατατάσσονται στις πιο ευάλωτες ομάδες σε σχέση με την μόλυνση από το ιό του κορονοϊού που οδηγεί σε πιο σοβαρά συμπτώματα της νόσου. Στις ευάλωτες αυτές ομάδες ανήκουν άτομα με ηλικία μεγαλύτερα από τα 70 ετών αλλά και άτομα που πάσχουν από ασθένειες όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή άτομα με κάποια νόσο που επιφέρει ανοσοκαταστολή κ.α. Άτομο που πάσχει από μια πιο ήπια μορφή της νόσου μπορεί να αναρρώσει εντός περίπου 2 εβδομάδων. Ο μέσος χρόνος ανάρρωσης για τα άτομα που έχουν νοσήσει σοβαρά από τη μόλυνση από τον συγκεκριμένο ιό είναι 3-6 εβδομάδες (Chen, 2020).

Όπως έχει παρατηρηθεί, τα ποσοστά θνησιμότητας που παρουσιάζουν περιστατικά (CFR) έχουν διαγράψει αύξηση κατά 50% όσον αφορά σε ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών που όμως έχουν εμφανίσει ιστορικό σε χρόνιες παθήσεις όπως είναι για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, αναπνευστικά προβλήματα, προβλήματα του ενδοκρινικού συστήματος, κακοήθειες κ.α. Στα

συγκεκριμένα άτομα, ο θάνατος οφείλεται σε σηπτικό σοκ, ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων ή αναπνευστική ανεπάρκεια (Chen, 2020). Έχει διαπιστωθεί ότι οι υψηλές τιμές στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί παράγοντα που συμμετέχει στην ελάττωση της ανοσίας έναντι του ιού, χαρακτηριστικό της οποίας είναι ο μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων στον ασθενή (λεμφοπενία). Συνεπώς, γίνεται φανερό ότι τα ηλικιωμένα άτομα είναι περισσότερο ευάλωτα στο SARS-CoV-2 διότι δεν υπάρχει ορθή λειτουργία του ανοσοποιητικού του συστήματος (Badawi & Ryou, 2016).

Όσον αφορά στη διασπορά του ιού σε παιδιά, γίνεται φανερό ότι το ικό φορτίο που εντοπίζεται σε παιδιά με ηλικία μικρότερη από αυτή των 12 ετών έχει μέγεθος ίσο με το 1/16 σε σχέση με το ικό φορτίο που μπορεί να εντοπιστεί σε ηλικιωμένους με ηλικίες άνω των 80 ετών. Οι μεγαλύτερες έρευνες σε σχέση με το εν λόγω θέμα συμφωνούν ότι τα παιδιά με ηλικία στα πλαίσια που προαναφέρθηκε, έχουν περιορισμένη ικανότητα μετάδοσης του ιού μιας και εμφανίζουν χαμηλό ικό φορτίο. Αυτό βέβαια οδήγησε τους Ολλανδούς ερευνητές στο συμπέρασμα ότι τα γρήγορα τεστ αντιγόνου (rapid) που εμφανίζουν περιορισμένη ευαισθησία σε σχέση με τα μοριακά τεστ (PCR), είναι τελικά λιγότερο ευαίσθητα και ακριβή όταν αφορούν στην εξέταση σε παιδιά σε σχέση με την αποτελεσματικότητά τους σε δείγματα από ενήλικες (Chen et al., 2020).

Η σχετική προδημοσίευση που έγινε στο medRxiv (έως τώρα δεν έχει υπάρξει κανονική δημοσίευση σε επιστημονικό περιοδικό), δείχνει στοιχεία που προκύπτουν ύστερα από ανάλυση δεδομένων που ελήφθησαν από 18.290 άτομα, από τα οποία τα 238 κάτω των 12 ετών, και έχουν διαγνωστεί με κορονοϊό μέσω ρινοφαρυγγικών και στοματοφαρυγγικών δειγμάτων και μοριακού τεστ, τα οποία εκτελέστηκαν έως το Δεκέμβριο 2020. Η έρευνα εστιάζει στο ικό φορτίο που παρατηρείται σε κάθε άτομο ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα στην οποία το καθένα ανήκει. Τελικά, φάνηκε ότι όντως υπάρχει σχέση ανάμεσα στο ικό φορτίο και την ηλικία του μολυσμένου ατόμου από SARS-CoV-2. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, βρέθηκε ότι τα παιδιά με ηλικία μικρότερη των 12 ετών έχουν σημαντικά χαμηλότερο ικό φορτίο από αυτό των ενηλίκων χωρίς αυτό να σχετίζεται με τη διάρκεια των συμπτωμάτων που τα άτομα παρουσίασαν ή με το φύλο τους (Chen et al., 2020).

Τέλος, όπως παρατηρείται κατά τη φάση του πρώτου και του δεύτερου παγκόσμιου κύματος του COVID-19, τα άτομα που βρίσκονται σε παιδική ηλικία δεν φαίνεται να πλήττονται τόσο έντονα, γεγονός που ερεθίζει το επιστημονικό ενδιαφέρον.

Αναπνευστικές λοιμώξεις όπως αυτή της γρίπης εμφανίζει πολύ μεγαλύτερα ποσοστά κρουσμάτων σε παιδιά σε σχέση με αυτά που προκαλούνται από COVID-19. Η εξήγηση που έχει δοθεί προς το παρόν στο φαινόμενο αυτό είναι ότι η μόλυνση των ανθρώπινων κυττάρων από τον συγκεκριμένο ιό βασίζεται στον υποδοχέα ACE2, ο οποίος εμφανίζεται σε μειωμένη ποσότητα στα κύτταρα των παιδιών ενώ με το πέρασ της ηλικίας αυξάνεται (Chen et al., 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

3.1 Ανοσοποιητικό σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι εκείνο που μας προστατεύει από την προσβολή από διάφορους εξωγενείς παράγοντες όπως είναι μικροοργανισμοί (βακτήρια, μύκητες, παράσιτα, ιοί) ή από ξένα, άβια σώματα. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται μέσω ενός πλήθους διαφορετικών κυτταρικών τύπων οι οποίοι επικοινωνούν μέσω διαφόρων χημικών μορίων αλλά και μέσω άλλων μορίων όπως είναι τα αντισώματα είτε οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Παρόλα αυτά, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να βρεθεί σε παθολογική κατάσταση κατά την οποία αντιμετωπίζει κάποια εαυτά κύτταρα του οργανισμού ως αντιγόνα και προκαλεί ανοσοαντίδραση έναντι σε αυτά καταστρέφοντάς τα. Έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα σε τέτοιες καταστάσεις μπορεί να καταστρέψει ορισμένα κύτταρα, ιστούς ή ακόμα και ολόκληρο όργανο. Η κατάσταση στην οποία κύτταρα του ανοσοποιητικού βρίσκονται συγκεντρωμένα σε μια εστία μόλυνσης ή και σε ένα μέρος του σώματος που προκαλούν αυτοανοσία, ονομάζεται φλεγμονή. Ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά τα οποία έχει το ανοσοποιητικό σύστημα είναι αρχικά η ανάπτυξη μνήμης. Η έκθεση σε ένα αντιγόνο για δεύτερη φορά, έχει βρεθεί ότι προκαλεί πιο γρήγορη και πιο έντονη ανοσοαντίδραση. Ένα άλλο χαρακτηριστικό είναι η ικανότητα εξειδίκευσης: τα κύτταρα που εκτίθενται σε ένα αντιγόνο, μπορούν να αναπτύξουν ακόμα ισχυρότερη εξειδίκευση για το αντιγόνο αυτό από ότι είχαν αρχικά. Το τρίτο γνώρισμα είναι η αυτοανοχή, όταν δηλαδή το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει επιτυχώς τα εαυτά κύτταρα και δεν προκαλεί ανοσολογικές αντιδράσεις έναντι αυτών. Ένα ακόμα σημαντικό χαρακτηριστικό του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ότι μπορεί να δρα συνεργατικά με άλλα συστήματα όπως είναι το νευρικό ή το ενδοκρινικό κ.α. (Rose, 2016).

3.2 Ορισμός αυτοάνοσων νοσημάτων

Τα αυτοάνοσα νοσήματα οφείλονται στην ανικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να διακρίνει ανάμεσα τα εαυτά και τα ξένα αντιγόνα. Τα νοσήματα αυτά ποικίλουν ως προς τα χαρακτηριστικά τους (κλινικά και παθοφυσιολογικά). Ορισμένα χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτοάνοσων νοσημάτων και των στόχων τους είναι τα ακόλουθα (Μουτσόπουλος, 2003; Σκοπούλη, 2003):

1. Σκλήρυνση κατά πλάκας: αντίδραση έναντι του Νευρικού Συστήματος
2. Αρθρίτιδες: το ανοσοποιητικό επιτίθεται σε στους χόνδρους των αρθρώσεων
3. Νόσος του Crohn: αντίδραση εναντίον του εντέρου
4. Ψωρίαση: προσβολή του δέρματος από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού
5. Νεφρωσικό Σύνδρομο: γίνεται προσβολή των νεφρών
6. Ερυθματώδη Λύκο: σε αυτή την περίπτωση μπορεί το ανοσοποιητικό να αντιδρά έναντι των αρθρώσεων, του δέρματος, των πνευμόνων ή των νεφρών
7. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I: προσβολή συμβαίνει στα β κύτταρα του παγκρέατος

Ανάλογα βέβαια με το νόσημα, ο ιστός/όργανο που προσβάλλεται μπορεί να δεχθεί μόνιμη ή παροδική βλάβη (Μουτσόπουλος, 2003; Σκοπούλη, 2003).

3.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Για τα αυτοάνοσα κλινικά νοσήματα, ο ορισμός που έχει δοθεί είναι ο εξής: τα νοσήματα αυτά που παρουσιάζονται κατά την ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας στην οποία συμμετέχουν τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, χωρίς να υπάρχει κάποια λοίμωξη ή κάποια άλλη ανιχνεύσιμη αιτιολογία. Παρά την κοινή τους προέλευση (αδυναμία του ανοσοποιητικού να ξεχωρίσει τα εαυτά κύτταρα), τα αυτοάνοσα νοσήματα εμφανίζουν ετερογενή επιδημιολογία και ποικιλότητα κλινικών εκδηλώσεων γεγονός που κάνει δύσκολο των καθορισμό συγκεκριμένων κριτηρίων με βάση των οποίων ένα νόσημα μπορεί να χαρακτηριστεί ως αυτοάνοσο ή μη. Ωστόσο, τα νοσήματα αυτά μπορούν να διαχωριστούν με βάση το αν το ανοσοποιητικό πλήττει ένα όργανο ή ένα σύστημα οργάνων (Μουτσόπουλος 2006; Zhernakova, 2013). Η ετερογένεια που χαρακτηρίζει τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι ένα χαρακτηριστικό που δυσκολεύει και την ανάλυσή τους σε επιδημιολογικές μελέτες. Σχετικά έγκυρα στοιχεία μπορούν να ληφθούν κυρίως από επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν μόνο κάποιες ομάδες αυτοάνοσων νοσημάτων. Η πρώτη επιδημιολογική έρευνα που πραγματοποιήθηκε ήταν αυτή στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το 1996 στην οποία μπόρεσαν να μελετηθούν 24 αυτοάνοσες διαταραχές και τελικά έδειξε ότι ο επιπολασμός αυτών άγγιζε τα 3,2% και οι πιο συνηθισμένες από αυτές

(90% των ασθενών που συμμετείχαν έπασχαν από τα ακόλουθα αυτοάνοσα νοσήματα) ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, η νόσος του Graves/υπερθυρεοειδισμό, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και τέλος η κακοήθη αναιμία (Cooper et al., 2009).

Όπως φάνηκε σε άλλη σχετική έρευνα που επίσης πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, τα αυτοάνοσα νοσήματα βρίσκονται ανάμεσα στους 10 πιο συχνούς λόγους θανάτου για τις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία (Cooper et al., 2009).

Σύμφωνα με μια έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε πρόσφατα (τύπου βιβλιογραφικής ανασκόπησης), μπορούν να εντοπιστούν 80 διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα με επιπολασμό 4,5% εκ των οποίων το 2,7% αφορά σε άρρενες ενώ το 6,4% στις γυναίκες. Σε αυτή την έρευνα εντοπίστηκαν αυτοάνοσες διαταραχές που είχαν επιπολασμό από 1% έως και 1 ανά 105 άτομα και κοινό στοιχείο για σχεδόν όλα τα νοσήματα αυτά ήταν η εκδήλωσή τους σε ηλικίες 40 με 45 έτη (Scott & Hayter 2012).

Στην Ελλάδα δεν έχουν πραγματοποιηθεί σχετικές έρευνες όσον αφορά στα αυτοάνοσα νοσήματα με εξαίρεση μια επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη από το Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών η οποία φανέρωσε ότι ο επιπολασμός της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στη χώρα μας είναι 0,67%, του συνδρόμου Sjogren 0,15% και του συστηματικού ερυθματώδους λύκου 0,05% (Andrianakos et al. 2003).

Έχει επίσης βρεθεί μια σχέση ανάμεσα στα αυτοάνοσα νοσήματα και στον αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, η οποία προκύπτει από τα ακόλουθα δεδομένα (Scott & Hayter, 2012):

1. Οι καρδιαγγειακές νόσοι εμφανίζουν επιπολασμό σε ασθενείς με ρευματοειδή ή ψωριασική αρθρίτιδα ίσο με 12% και 10% αντίστοιχα (Tracy & Zhu 2012).
2. Η θνησιμότητα που προκαλούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι κατά 50% αυξημένη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με υγιή άτομα και 30% υψηλότερη για τους ασθενείς που πάσχουν από ψωριασική αρθρίτιδα (Avina-Zubiet et al., 2008; Tracy & Zhu, 2012).
3. Ο θάνατος των ασθενών που πάσχουν από συστηματικό ερυθματώδη λύκο οφείλεται στο 25% των περιπτώσεων σε διαταραχές του κυκλοφορικού συστήματος και πιο συχνά σε καρδιαγγειακά νοσήματα (Bernatsky, 2006).

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί από τις παραπάνω έρευνες ότι πολύ συχνά εμφανίζονται στον ίδιο ασθενή αυτοάνοσες διαταραχές όπως αυτές του σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και του θυρεοειδούς Hashimoto.

3.3 Τα αυτοάνοσα νοσήματα και λειτουργία του οργανισμού

Το ανοσοποιητικό σύστημα διακρίνεται σε έμφυτο και επίκτητο. Στο έμφυτο ανήκουν οι φυσικοί φραγμοί όπως είναι το δέρμα, η βλεννογόνος, η μικροχλωρίδα και άλλες εκκρίσεις με αντιμικροβιακή δράση όπως είναι η λυσοζύμη, πρωτεΐνες όπως ιντερφερόνες ή αυτές του συμπληρώματος αλλά και αντιδράσεις όπως ο πυρετός και η φλεγμονή. Επιπλέον, υπάρχει το ειδικό ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο στηρίζεται κυρίως στη δράση των λεμφοκυττάρων και των αντισωμάτων. Η έμφυτη ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή για την προστασία του οργανισμού από βλαβερούς παράγοντες. Έτσι το δέρμα για παράδειγμα δρα σα μηχανικός φραγμός ενώ ουσίες όπως η βλέννα ή το σάλιο μπορούν να εγκλωβίσουν μικροοργανισμούς και να τους καταστρέψουν μέσω αντιμικροβιακών ουσιών που περιέχουν όπως είναι για παράδειγμα η λυσοζύμη. Επίσης, τα κύτταρα της έμφυτης ανοσίας μπορούν να συγκεντρωθούν στην εστία μόλυνσης (η οποία μπορεί να έχει προκληθεί και από καταστροφή ιστών) και να προκαλέσουν την επαγωγή της επούλωσης της πληγής και την ενεργοποίηση της φλεγμονής. Αυτά τα κύτταρα συνήθως έχουν ικανότητα φαγοκυττάρωσης και έτσι μπορούν να φαγοκυτταρώσουν και να καταστρέψουν βλαβερούς παράγοντες που έχουν εισέλθει στον οργανισμό. Σε αυτή τη διαδικασία σημαντική είναι και η δράση των πρωτεϊνών του συμπληρώματος του αίματος (Kastritis, 2020).

Η επίκτητη ανοσία ενεργοποιείται όταν η έμφυτη ανοσία αποτυγχάνει να εξουδετερώσει των βλαβερό παράγοντα που έχει προσβάλει τον οργανισμό. Αυτού του τύπου η ανοσία μπορεί να διαχωριστεί σε κυτταρομεσολαβητική και χημική ανοσία. Κατά την κυτταρομεσολαβητική ανοσία κυρίαρχο ρόλο έχουν τα Τ λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν σηματοδοτικό ρόλο για όλο το ανοσοποιητικό σύστημα, καταστρέφουν ήδη μολυσμένα εαυτά κύτταρα κ.α. Στη χημική ανοσία το βασικότερο ρόλο κατέχουν τα Β λεμφοκύτταρα να οποία παράγουν αντισώματα έναντι του παράγοντα που έχει προσβάλει τον οργανισμό. Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες οι οποίες εγκλωβίζουν τον βλαβερό παράγοντα με αποτέλεσμα να παρεμποδίζουν τη δράση του είτε να επάγουν την φαγοκυττάρωσή του από άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού (Kastritis, 2020).

Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα δεν χαρακτηρίζεται από την ικανότητα να διακρίνει ανάμεσα στους παράγοντες που το προσβάλλουν σε αντίθεση με την επίκτητη ανοσία η οποία χαρακτηρίζεται από την υψηλή ειδικότητά της. Τα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού διακρίνουν ομάδες επιφανειακών μορίων που υπάρχουν σε βακτήρια,

μύκητες, παράσιτα και ιούς και όχι πολύ ειδικά μόρια με αντίθεση με την έμφυτη ανοσία που διακρίνει μόρια με πολύ υψηλή διακριτικότητα. Έτσι, η επίκτητη ανοσία είναι αυτή η οποία εάν δεν λειτουργεί φυσιολογικά, το άτομο οδηγείται σε αυτοάνοσα νοσήματα, ενώ η έμφυτη ανοσία είναι χαρακτηρισμένη από την υψηλή αυτοαναγνώριση. Η αντίδραση του ανοσοποιητικού έναντι των εαυτών κυττάρων τελικά προκαλεί φλεγμονική αντίδραση με αποτέλεσμα την καταστροφή των κυττάρων αυτών ή του ιστού ή ακόμα και του οργάνου που απαρτίζουν (Scott & Hayter 2012).

3.3.1 Τα αυτοάνοσα νοσήματα

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως - η βιβλιογραφία δείχνει ότι έχουν καταγραφεί τουλάχιστον 80 διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα τα οποία εμφανίζουν υψηλή επιδημιολογική και παθοφυσιολογική ετερογένεια και τα κυριότερα/συχνότερα αυτών να αναφέρονται στην ακόλουθη λίστα (Ελληνικό ίδρυμα Ρευματολογίας, 2016):

1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα
2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I
3. Λεύκη
4. Ψωρίαση
5. Συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος
6. Σκλήρυνση κατά πλάκας
7. Νόσος του Crohn
8. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
9. Βαριά μυασθένεια
10. Κακοήθης αναιμία
11. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
12. Νόσος του Still των ενηλίκων
13. Σύνδρομο Sjogren (πρωτοπαθές, δευτεροπαθές)
14. Πέμφιγα
15. Αγγειίτιδες
16. Αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενία
17. Ρευματική πολυμυαλγία
18. Δερματομυοσίτιδα
19. Συστηματική σκλήρυνση ή Σκληρόδερμα
20. Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (πρωτοπαθές, δευτεροπαθές)

21. Σύνδρομο επικάλυψης νοσημάτων του συνδετικού ιστού
22. Πολυμυοσίτιδα – Δερματομυοσίτιδα
23. Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού
24. Μη διαφοροποιημένη νόσος του συνδετικού ιστού
25. Νεανική ιδιόπαθής αρθρίτιδα

Σε κάθε περίπτωση, αφού γίνει η εξέταση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου, για την επιβεβαίωσή της ακολουθεί εργαστηριακός έλεγχος κατά τον οποίο εξετάζεται η ύπαρξη των αυτό-αντισωμάτων σε δείγμα αίματος. Επιπλέον πραγματοποιούνται δοκιμές για τον εντοπισμό φλεγμονής όπως είναι η CRP (δοκιμή C- αντιδραστικής πρωτεΐνης) και η ESR (ερυθροκυτταρικός ρυθμός καθίζησης) αλλά και η ηλεκτροφόρηση πρωτεΐνης/ ηλεκτροφόρηση ανοσοδιέγερσης (Μουτσόπουλος, 2006).

3.3.2 Κλινικά Χαρακτηριστικά των αυτοάνοσων νοσημάτων

Συνεπώς τα αυτοάνοσα νοσήματα εκτός από την ετερογένεια που τα χαρακτηρίζει, μπορούν επίσης να παρατηρηθεί ότι προσβάλλουν διάφορους ιστούς και όργανα του σώματος. Οι διαφορές αυτές στο στόχο της κάθε αυτοάνοσης διαταραχής οφείλεται στο γεγονός ότι η κάθε μια μπορεί να έχει πυροδοτηθεί από κάποιο άλλο ερέθισμα. Για παράδειγμα ο διαβήτης τύπου I είναι μια ασθένεια που προσβάλλει το πάγκρεας ενώ η νόσος του Crohn αποτελεί μια ασθένεια του εντέρου. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αυτοάνοσες διαταραχές οι οποίες μπορούν να επηρεάζουν διάφορα όργανα και ιστούς και αυτά να διαφέρουν ανάμεσα ~ 15 ~ πάσχοντες - ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτών είναι ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Ωστόσο ένα κοινό που μοιράζονται τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι ότι ο ασθενής παρουσιάζει χρόνιες φλεγμονές στο πάσχον σημείο του σώματος. Για παράδειγμα, η ασθένεια του συστηματικού ερυθματώδους λύκου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής σκλήρυνσης κατά πλάκας, το σύνδρομο Sjogren και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα μοιράζονται όλες το κοινό χαρακτηριστικό σύμπτωμα της φλεγμονής στο μυοσκελετικό σύστημα. Παρακάτω υπάρχει μια λίστα στην οποία αναφέρονται τα κλινικά συμπτώματα τα οποία παρατηρούνται στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα λόγω της πρόκλησης της φλεγμονής (Ελληνικό ίδρυμα Ρευματολογίας, 2016):

1. Αίσθημα πόνου σε διάφορα σημεία του μυοσκελετικού συστήματος όπως είναι οι μύες, οι αρθρώσεις, τα οστά, η μέση, ο αυχένας, οι τένοντες και οι ορογόνοι θύλακες. Η ακριβής θέση διαφέρει ανάλογα με το νόσημα.

2. Παρουσίαση οιδήματος σε αρθρώσεις που έχουν πληγεί από τη νόσο
3. Εμφάνιση δυσκαμψίας στις αρθρώσεις κυρίως τις πρωινές ώρες (γνωστή και ως πρωινή δυσκαμψία) ή κατά την ξεκούραση
4. Εκδήλωση πυρετού και αίσθημα εξάντλησης

Επιπλέον συχνά συμπτώματα τα οποία παρουσιάζονται εξωαρθρικά λόγω άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων είναι τα ακόλουθα:

1. Παρουσίαση εξανθημάτων (παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς με ΣΕΛ)
2. Ξηροφθαλμία και εξελκώσεις στο στόμα τα οποία εντοπίζονται συχνά σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren
3. Βήχας και εμφάνιση δύσπνοιας σε πάσχοντες από Σκληρόδερμα ή από ΣΕΛ
4. Σπασμός των αγγείων των άκρων το οποίο ονομάζεται και φαινόμενο Raynaud, το οποίο συνήθως βιώνουν ασθενείς με Σκληρόδερμα ή με σύνδρομο Sjogren (www.elire.gr)
5. Κινητικά προβλήματα και διαταραχές της όρασης παρουσιάζουν τα άτομα που πάσχουν από Σκλήρυνση κατά πλάκας (δεδομένου ότι η νόσος επιτίθεται στο ΚΝΣ).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I είναι από τις πιο συχνές αυτοάνοσες διαταραχές. Αυτή χαρακτηρίζεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα των ασθενών το οποίο έχει κάποια συμπτώματα όπως το συχνό αίσθημα δίψας, η συχνουρία και η κόπωση, ενώ σοβαρά συμπτώματα μπορεί επίσης να προκληθούν όπως είναι η νεφρική ανεπάρκεια και ο ακρωτηριασμός των άκρων και η απώλεια της όρασης (Μουτσόπουλος 2006).

Επιπλέον κατηγορία στην οποία διαχωρίζονται τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι αυτή των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Σε αυτή τη κατηγορία συγκαταλέγονται η νόσος Crohn (CD) και η ελκώδη κολίτιδα. Τα σημαντικότερα/συχνότερα νοσήματα που παρουσιάζουν οι πάσχοντες από ασθένειες αυτής της κατηγορία είναι η διάρροια, ο εμετός, ο πόνος στην κοιλιακή χώρα και οι κράμπες και η ναυτία. Πιο συγκεκριμένα, στη περίπτωση της νόσου του Crohn, οι ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να βιώσουν απώλεια οστικής μάζας και κατάγματα όπως επίσης και συχνές λοιμώξεις. Στην περίπτωση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, αυτοί εμφανίζουν προδιάθεση στην ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (Μουτσόπουλος 2006).

Τέλος, οι διαταραχές του θυρεοειδούς αδένου είναι επίσης μια κατηγορία αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι ασθενείς μπορεί να βιώνουν είτε αυξημένη είτε μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου με αποτέλεσμα την εκδήλωση διάφορων συμπτωμάτων όπως είναι η απώλεια μαλλιών από το τριχωτό της κεφαλής, η μη φυσιολογική αύξηση ή μείωση του σωματικού βάρους, η νευρική κόπωση, το συχνό αίσθημα κόπωσης και η περιορισμένη ανοχή στο ζεστό και στο κρύο (Μουτσόπουλος, 2006).

Ορισμένα χαρακτηριστικά τα οποία ισχύουν για όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι τα ακόλουθα (Μουτσόπουλος, 2006):

1. Είναι πολυπαραγοντικά, δηλαδή μπορεί να οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (γεγονός που κάνει τις αυτοάνοσες ασθένειες να είναι πιο δύσκολο να μελετηθούν ως προς την ακριβή αιτιολογία τους)
2. Δεν είναι κληρονομήσιμα με την γνωστή έννοια της κληρονομικότητας αλλά μεταβιβάζονται από γενιά σε γενιά σαν προδιάθεση
3. Μπορούν να εκδηλωθούν σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα και στα δύο φύλα αλλά εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στις γυναίκες κατά την αναπαραγωγική τους ηλικία. Επίσης εμφανίζουν αύξηση στη συχνότητάς τους με το πέρας της ηλικίας
4. Είναι χρόνια νοσήματα τα οποία δεν θεραπεύονται αλλά οι συνεργασία πολλών επιστημονικών κλάδων μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία μεθόδων που θα μειώνουν τα συμπτώματα (σε πολλές περιπτώσεις σημαντικά)
5. Μπορούν να διαχωριστούν σε οργανοειδικά στα οποία πλήττεται μόνο ένα όργανο του ασθενούς όπως είναι στην περίπτωση της θυρεοειδίτιδα Hashimoto ή του σακχαρώδους διαβήτη τύπου I και σε συστηματικά στα οποία μπορούν να πλήττονται ταυτόχρονα διάφορα όργανα όπως είναι ο ερυθρεματώδης λύκος.

3.4 Οι πιο συχνοί τύποι αυτοάνοσων νοσημάτων

Οι πιο συχνοί τύποι των αυτοάνοσων νοσημάτων θα αναφερθούν περιληπτικά παρακάτω καθώς στο τέταρτο κεφάλαιό θα αναφερθεί πιο εκτεταμένα η φλεγμονώδη ρευματοειδή αρθρίτιδα και οι τρόποι αντιμετώπισής της.

1. Ρευματοειδής αρθρίτιδας

Στους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα παρατηρείται προσβολή των αρθρώσεών τους από το ανοσοποιητικό τους σύστημα. Οι αρθρώσεις που είναι περισσότερο ευάλωτες είναι οι μικρές αρθρώσεις όπως αυτές των δακτύλων των χεριών. Η εκδήλωση της νόσου γίνεται με πόνο στις αρθρώσεις που πλήττονται, πρήξιμο, δυσκαμψία, παραμόρφωση και δυσλειτουργικότητα (LFA, 2014).

2. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Στην περίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, γίνεται καταστροφή των νησίδων Langerhans των β-κυττάρων που παγκρέατος με αποτέλεσμα αυτά να αδυνατούν να παράγουν ινσουλίνη με αποτέλεσμα, ύστερα από κάθε γεύμα, η γλυκόζη να αποθηκεύεται στο αίμα και να μην μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα του σώματος που την έχουν ανάγκη. Έτσι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα που βιώνουν οι ασθενείς με διαβήτη τύπου I είναι η συχνουρία, σε μια προσπάθεια του οργανισμού να αποβάλλει την περίσσεια της γλυκόζης (LFA, 2014).

3. Ερυθματώδης λύκος

Στους ασθενείς με ερυθματώδη λύκο, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει τον συνδετικό ιστό, ο οποίος βρίσκεται εντός και επενδύει τα όργανα του σώματος. Τα βασικά συμπτώματα που βιώνει ο πάσχων είναι το αίσθημα κόπωσης, οι πόνοι στις αρθρώσεις και η εμφάνιση εξανθημάτων κυρίως στα τμήματα του σώματος που είναι εκτεθειμένα στην ηλιακή ακτινοβολία. Σε πιο βαριές περιπτώσεις, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος μπορεί να πλήξει και όργανα όπως οι νεφροί, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος και άλλα. Η διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη μιας και τα συμπτώματα αυτής έχουν πολλά κοινά με άλλες νόσους. Η διάγνωση και η παρακολούθηση των ασθενών απαιτεί τη συνεργασία ιατρικών ειδικοτήτων όπως δερματολογία, η καρδιολογία, η ρευματολογία κ.α. (Sontheimer, 2012). Η θεραπεία της ασθένειας έχει σκοπό να μειωθούν οι φλεγμονές που προκαλεί η νόσος, να γίνει ανοσοκαταστολή και να ελαχιστοποιηθούν οι βλάβες σε όργανα ώστε να εξασφαλιστεί η λειτουργία τους (Hughes, 2009; Ρεντούκας & Λαζαρος, 2007). Οι θεραπείες παρόλα αυτά που είναι διαθέσιμες (δεν επέρχεται ποτέ πλήρης ίαση) μπορούν να επιφέρουν διάφορες παρενέργειες όπως είναι ο υψηλός κίνδυνος λοιμώξεων λόγω της ανοσοκαταστολής, η κατακράτηση υγρών, η απώλεια μαλλιών, η ευερεθιστότητα, οι διαταραχές ύπνου, οι διαταραχές στον εμμηνορροϊκό κύκλο για τις γυναίκες κ.ά. (Ρεντούκας & Λαζαρος, 2007).

4. Σκλήρυνση κατά πλάκας

Το σύστημα το οποίο πλήττεται κατά τη σκλήρυνση κατά πλάκας είναι το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, το ανοσοποιητικό σύστημα καταστρέφει το προστατευτικό που περιβάλλει τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων, δηλαδή τη μυελίνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ικανότητα των νευρικών κυττάρων να μεταβιβάσουν σήματα. Τα πρώτα συμπτώματα τα οποία εκδηλώνεται είναι η δυσκαμψία αρθρώσεων, τα κινητικά προβλήματα, τα προβλήματα όρασης και η ακράτεια ούρων και κοπράνων(LFA, 2014).

5. Θυρεοειδίτιδα

Στην περίπτωση της θυρεοειδίτιδας μπορεί να παρατηρηθεί μείωση ή αύξηση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου με αποτέλεσμα τις εναλλαγές στον μεταβολισμό όπως επίσης και στη διάθεση του ατόμου. Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν ορμονολογικές μεταβολές και διαταραχές ύπνου(LFA, 2014).

6. Λεύκη

Η λεύκη είναι αποτέλεσμα της επίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος στο δέρμα. Πιο συγκεκριμένα, το ανοσοποιητικό σύστημα σε αυτή τη νόσο καταστρέφει τα μελανοκύτταρα με αποτέλεσμα ο ασθενής να παρουσιάζει λευκές κηλίδες στο δέρμα. Η λεύκη είναι μια ασθένεια που μπορεί να υποχωρήσει από μόνη της, να μείνει στάσιμη είτε ακόμα να επεκταθεί σε άλλα τμήματα του σώματος (LFA, 2014).

7. Γυροειδής αλωπεκία

Στην περίπτωση της γυροειδούς αλωπεκίας, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει τα κύτταρα που συνιστούν των θύλακα της τρίχας με αποτέλεσμα τελικά οι τρίχες να πέφτουν. Έτσι, οι ασθενείς εμφανίζουν άτριχες πλάκες στο σώματος κυρίως στο κεφάλι και στα γένια (LFA, 2014).

8. Πέμφιγα

Η πέμφιγα αποτελεί επίσης μια περίπτωση επίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος στο δέρμα όπως είναι και η λεύκη. Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή, ο στόχος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η ακανθωτή στιβάδα του δέρματος, η καταστροφή

της οποίας οδηγεί στην εμφάνιση δερματικών φυσαλίδων (πομφόλυγες) οι οποίες είναι πιθανό να σπάσουν, κάνοντας ευάλωτο το δέρμα σε λοιμώξεις(LFA, 2014).

3.5 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Προηγουμένως αναφέρθηκε ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα προκαλούνται λόγω συνδυασμού περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων όπως επίσης και ψυχολογικών και ορμονικών. Τα άτομα που εμφανίζουν οικογενειακό ιστορικό σε σχέση με κάποιο αυτοάνοσο νόσημα έχουν αυξημένες πιθανότητες να νοσήσουν κατά ίδια. Έχει βρεθεί ότι η γενετική βάση των αυτοάνοσων νοσημάτων σχετίζεται με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (MHC). Παρόλα αυτά, το 50% των περιστατικών δεν μπορεί να αποδοθεί σε κάποια αιτιολογία. Ωστόσο, τόσο το σωματικό όσο και το ψυχικό στρες έχει φανεί ότι έχει σχέση με την ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων ύστερα από τις αντίστοιχες έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα και σε ανθρώπους για την επίδραση διαφόρων στρεσογόνων παραγόντων γενικότερα στην υγεία αλλά πιο συγκεκριμένα και στην ορθή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης, αναδρομικές μελέτες φανέρωσαν ότι έως και το 80% των ατόμων που διαγνώστηκαν με κάποιο αυτοάνοσο νόσημα είχαν αρχικά αναφέρει κάποιο ασυνήθιστο αίσθημα άγχους (Stojanovich & Marisavljevich, 2008).

Όσον αφορά στη διαφορά που παρατηρείται στον επιπολασμό των αυτοάνοσων νοσημάτων ανάμεσα στα δύο φύλα, έχει φανεί ότι περισσότερο ευάλωτες είναι οι γυναίκες στην αναπαραγωγική τους ηλικία. Το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως σε ορμονικούς παράγοντες και μια απόδειξη είναι η ύφεση στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που παρατηρείται στις εγκυμονούσες σε αντίθεση με την έξαρση των συμπτωμάτων της ίδιας νόσου στη φάση της λοχείας. Οι ασθενείς που πάσχουν από κάποια αυτοάνοση διαταραχή, φαίνεται συνήθως να παρουσιάζουν ανωμαλίες στη σχέση του θαλαμοϋποφυσιακού-επινεφριδικού άξονα ενώ οι κυτταροκίνες που εντοπίζονται σε δείγματα που απομονώνονται από αυτούς δεν είναι φυσιολογικά. Όσο για τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με την αιτιολογία εκδηλώσεις κάποιων αυτοάνοσων νοσημάτων αυτοί είναι οι εξής(Stojanovich & Marisavljevich, 2008):

1. Η ηλιακή ακτινοβολία η οποία έχει συσχετιστεί με την έξαρση της νόσου του ερυθρηματώδους λύκου
2. Φαρμακευτικές ουσίες

3. Μικροοργανισμοί όπως είναι για παράδειγμα ο στρεπτόκοκκος ο οποίος σχετίζεται με τον ρευματοειδή πυρετό αλλά και κάποιοι ιοί

Τέλος, όσον αφορά στους ψυχολογικούς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων, κύριος ένοχος θεωρείται το στρες το οποίο μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Σε διάφορα περιστατικά εμφάνισης κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος, ο ασθενής είχε προηγουμένως μειώσει κάποια έντονα αγχωτική κατάσταση. Αυτό είναι και ο λόγος για τον οποίο, οι οδηγίες που δίνονται σε κάθε ασθενή που πάσχει από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα ώστε να αυξηθεί η ποιότητα ζωής του είναι εκτός από τη θεραπευτική αγωγή, η σωστή διατροφή και η άσκηση όπως επίσης και η αποφυγή του στρες (Stojanovich & Marisavljevich, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: COVID-19 ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

4.1 Covid-19 και τα αυτοάνοσα νοσήματα

Το νέο στέλεχος του ιού SARS-CoV-2, ο οποίος κατατάσσεται στην κατηγορία των κορονοϊών είναι σημαντικός κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία δεδομένου ότι είναι ικανός να προκαλέσει πανδημία. Υπάρχουν διάφορες υποκείμενες ασθένειες οι οποίες είναι καθοριστικές για την πρόγνωση που θα έχει ο ασθενής όταν νοσήσει από COVID-19 και τοποθετούν τα άτομα αυτά στις ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει ακόμα αρκετή, επιστημονικά τεκμηριωμένη γνώση, όσον αφορά στη σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην ασθένεια του κορονοϊού και στην ταυτόχρονη ύπαρξη κάποιας αυτοάνοσης διαταραχής (Murtas, et al., 2020).

Ύστερα από την παρατήρησή του στην Κίνα (Δεκέμβριος 2019) την οποία ακολούθησε μια ισχυρή παγκόσμια πανδημία, η νόσος του COVID-19 έχει θεωρηθεί ως infodemic. Τεράστια μάζα ενημερωτικού υλικού το οποίο σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι επιστημονικά έγκυρο, υποστηρίζει διάφορους παράγοντες ως επικίνδυνους για την αύξηση της πιθανότητας λοίμωξης από τον συγκεκριμένο κορονοϊό και καταγράφεται δημοσίως. Εντός αυτής της πληροφορίας, έγινε έντονη αναφορά και στη υψηλή επικινδυνότητα που έχει ο κορονοϊός για τα άτομα τα οποία πάσχουν και από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα. Ένα πολύ βασικό στοιχείο που θα μπορούσε να κατατάσσει τα άτομα με κάποιο αυτοάνοσο νόσημα σε ευπαθείς ομάδες είναι η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών που δέχονται. Όπως φαίνεται μέσα από μια βιβλιογραφική έρευνα, οι άνθρωποι που πάσχουν από το αυτοάνοσο της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας εμφανίζουν μεγαλύτερες πιθανότητες να οδηγηθούν στο θάνατο ύστερα από κάποια λοίμωξη ή και να ταλαιπωρηθούν από μη θανατηφόρες λοιμώξεις σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Επιπλέον, τα άτομα που πάσχουν από Σ.Ε.Α. επίσης έχουν πιο πολλές πιθανότητες να χρειαστούν νοσηλευτική φροντίδα εάν νοσήσουν από κάποια σοβαρή λοίμωξη ενώ εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία σε λοιμώξεις, όπως και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Εν τέλει - όπως είδαμε και προηγουμένως - ο κίνδυνος για λοιμώξεις όπως μια που μπορεί να οδηγήσει στη πνευμονία είναι αυξημένη για τα άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Murtas et al., 2020).

Συνεπώς έως σήμερα δεν έχει διατυπωθεί κάποια σαφή σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη από COVID-19 και τις αυτοάνοσες διαταραχές. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει σημαντική αναφορά ανάμεσα στα αυτοάνοσα νοσήματα και στην ανοσοανεπάρκεια. Στην πρώτη περίπτωση το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ενεργό και θα

μπορούν να χαρακτηριστεί και ως υπερδραστήριο μιας και το ίδιο προκαλεί συνεχώς φλεγμονές ακόμα και χωρίς πραγματικό λόγο. Αντίθετα στην περίπτωση της ανοσοανεπάρκειας, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι αδύναμο και έτσι τα άτομα που πάσχουν από σχετικά νοσήματα δυσκολεύονται να αντιμετωπίσουν ακόμα και τις πιο απλές λοιμώξεις (ICNARC, 2020).

Οι θεραπείες που χορηγούνται σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα έχουν είτε ανοσοτροποποιητική είτε ανοσοκατασταλτική δράση. Τα τελευταία χρόνια, ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τον σκοπό αυτό οι infliximab, etanercept, tocilizumab, adalimumab, κ.α οι οποίες εμφανίζουν υψηλή εξειδίκευση στο στόχο τους σε σχέση με τις φαρμακευτικές ουσίες που συνηθίζονταν να χρησιμοποιούνται τα παλαιότερα χρόνια όπως είναι η κορτιζόνη, η μεθοτρεξάτη και η υδροξυχλωροκίνη. Οι ουσίες που δρουν πιο στοχευόμενα εμφανίζουν σημαντική διαφορά από τις άλλες όσον αφορά στην ικανότητα που έχει τελικά ο οργανισμός του ασθενούς να αντιμετωπίσει κάποια λοίμωξη. Τα φάρμακα που αναφέρθηκαν προηγουμένως να έχουν στοχευόμενη δράση έναντι των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι και αυτά που βρίσκονται αυτή τη στιγμή υπό μελέτη για την αποτελεσματικότητά τους έναντι του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών που μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα που νοσούν από τη λοίμωξη του COVID-19. Το σύνδρομο της απελευθέρωσης κυτταροκινών φαίνεται να αποτελεί την κύρια αιτία που επιφέρει σοβαρές επιπτώσεις κατά την λοίμωξη από COVID-19. Έχουν ήδη πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές σε φάρμακα με ανοσοτροποποιητική δράση όπως είναι για παράδειγμα η υδροξυχλωροκίνη και το tocilizumab τα οποία δρουν προκαλώντας την αναστολή της δράσης της ιντερλευκίνης-6, αλλά έχουν δείξει αντιτιθέμενα αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων αυτών στην αντιμετώπιση των επιπλοκών που επιφέρει η λοίμωξη από COVID-19 στην υγεία. Συνεπώς φαίνεται ότι από τη μια ορισμένα φάρμακα θεωρείται ότι είναι επικίνδυνα για το άτομο όταν χορηγούνται παράλληλα με την ύπαρξη κάποιας λοίμωξης μια και καθιστούν το άτομο πιο ευάλωτο σε αυτή ενώ ταυτόχρονα ορισμένα από αυτά μπορεί να φανούν ιδιαίτερα αποτελεσματικά όσον αφορά στην καταπολέμηση του κορονοϊού (Mathianetal., 2020).

Όπως έδειξε μια σχετική δημοσίευση, υπάρχουν δεδομένα από παρατηρήσεις που έγιναν στη Νέα Υόρκη σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα που παράλληλα είχαν συμπτώματα επιβεβαιωμένα που υποδείκνυαν λοίμωξη είτε συμπτώματα που έδειχναν πιθανότητα λοίμωξης από COVID-19. Ανάμεσα στους εν λόγω ασθενείς, στο 72% αυτών

χορηγούνταν νεότεροι βιολογικοί παράγοντες ενώ η νοσηλεία εν τέλει ήταν απαραίτητη στο 16% των περιστατικών (παρόμοιο ποσοστό με αυτό των ασθενών που ανήκουν στον υγιή κατά τα άλλα πληθυσμό της Νέας Υόρκης). Ανάμεσα στα άτομα όπου η νοσηλεία τους κρίθηκε αναγκαία, συμπεριλαμβάνονταν κυρίως άτομα μεγάλης ηλικίας που έπασχαν από κάποιο υποκείμενο νόσημα όπως είναι ο διαβήτης ή η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Συνεπώς είναι φανερό ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει κάποιο νεότερο βιολογικό παράγοντα δεν χρειάστηκαν σε τόσο μεγάλο ποσοστό νοσηλεία. Το 79% όσων ασθενών χρειάστηκε να νοσηλευτούν έλαβαν εξιτήριο. Επομένως τα αποτελέσματα της έρευνας που παρουσιάστηκε δείχνουν ότι τα άτομα που πάσχουν από κάποια αυτοάνοση διαταραχή και ταυτόχρονα μολυνθούν από τον ιό SARS-CoV-2 δεν έχουν άσχημη εξέλιξη σε σχέση με άλλους κατά τα άλλα υγιείς πολίτες όταν λαμβάνουν κάποιο βιολογικό παράγοντα (ICNARC, 2020).

Μια ακόμα περίπτωση η οποία ενισχύει την εντύπωση ότι τα άτομα που πάσχουν από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα δεν είναι περισσότερο ευαίσθητα στο να μολυνθούν από το κοροναϊό είναι αυτό στη Βόρεια Ιταλία όπου από τους 123 ενήλικες που ελέγχθηκαν για μόλυνση από COVID-19 ενώ όλοι τους έπασχαν παράλληλα από κάποια αυτοάνοση διαταραχή, μόνο ο ένας βρέθηκε να νοσεί από τον κοροναϊό. Συνεπώς ποσοστιαία, η πιθανότητα κάποιος πολίτης με αυτοάνοσο νόσημα να νοσήσει παράλληλα από τον ιό της πανδημίας είναι ίδια με το να νοσήσει κάποιο υγιές κατά τα άλλα άτομο στην περιοχή της Λομβαρδίας όπου ολοκληρώθηκε η μελέτη. Μια ακόμα έρευνα διεξήχθη σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο (17 σε αριθμό) ενώ ορισμένοι έπασχαν παράλληλα και από άλλα υποκείμενα νοσήματα όπως είναι η παχυσαρκία ή κάποια νεφροπάθεια. Οι 16 από τους 17 ασθενείς λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία κατά του ΣΕΛ που περιλάμβανε υδροξυχλωροκίνη αλλά παρόλα αυτά εκδήλωσαν συμπτώματα από λοίμωξη από COVID-19. Τα 13 από τα 17 άτομα εμφάνισαν πνευμονία (76%) και τελικά τα 14 άτομα από τα 17 που έλαβαν μέρος στη μελέτη χρειάστηκε να νοσηλευτούν (82%), με τους 7 να χρειάζονται φροντίδα από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (41%) και οι 5 διασωληνώθηκαν. Τέλος, οι 3 από τα άτομα που νόσησαν εκδήλωσαν συμπτώματα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας 3. Κατά τη διάρκεια της μελέτης έγινε ακριβείς προσδιορισμός της ποσότητας υδροξυχλωροκίνης που υπήρχε στο αίμα των ασθενών που μελετήθηκαν και φάνηκε ότι υπήρχε εντός φυσιολογικών τιμών για τη θεραπεία που λάμβαναν οι ασθενείς. Εν κατακλείδι, οι ερευνητές κατέληξαν σε ένα αρχικό συμπέρασμα σύμφωνα με το οποίο η δραστική ουσία της υδροξυχλωροκίνης δεν είναι αποτελεσματική έναντι της λοίμωξης

από COVID-19, ιδιαίτερα όσον αφορά σε σοβαρά περιστατικά και σε άτομα που νοσούν από ΣΕΛ. Ένα ακόμα συμπέρασμα που προέκυψε από την εν λόγω μελέτη είναι ότι η παρουσία επιπλέον υποκείμενων νοσημάτων που είναι συχνό να παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι ακόμα ένα χαρακτηριστικό που κάνει τα άτομα που πάσχουν από ΣΕΛ πιο ευάλωτα στις βαριές επιπλοκές που μπορεί να επιφέρει η λοίμωξη από COVID-19 (Mathianetal., 2020).

Μια ακόμα έρευνα, στην οποία οι ερευνητικές αναφέρονται θεωρητικά στο θέμα της σχέσης που μπορεί να υπάρχει ανάμεσα στα αυτοάνοσα νοσήματα και την αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης από COVID-19. Ο συγκεκριμένοι ερεύνησαν το πως επιδρούν φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες τόσο στην κλινική εικόνα όπως επίσης και στην έκβαση αυτής στη λοίμωξη από COVID-19. Επιπλέον μελετήθηκε και ο κίνδυνος που παρουσιάζουν οι ασθενείς στους οποίους χορηγούνται βιολογικές θεραπείες σε σχέση με την ιογενή λοίμωξη από τον κορονοϊό. Τελικά, το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγει η εν λόγω έρευνα είναι ότι τα άτομα που πάσχουν από κάποια αυτοάνοση διαταραχή και τους χορηγείται θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες δεν θα πρέπει να κατατάσσονται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου όσον αφορά στη βαριάς μορφής λοίμωξη από τον ιό COVID-19 και επομένως δεν είναι αναγκαίο οι ασθενείς αυτοί να σταματούν να λαμβάνουν την αγωγή τους προληπτικά. Παρόλα αυτά, υπάρχει μια διαφορά για τους ασθενείς των οποίων η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει αναστολείς της τυροσινικής κινάσης JAK, μιας και είναι γνωστό ότι υπάρχει σε αυτή την περίπτωση όντως αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων ιογενούς προέλευσης. Επιπλέον εξαίρεση αποτελεί και η περίπτωση των επαγωγέων αντικών κυτοκινών (type I interferons , IL-2, IL-15, INF- γ κ.α) οι οποίες ρυθμίζονται μέσω του γνωστού μονοπατιού JAK-STAT (ICNARC, 2020).

Επομένως, μέχρι σήμερα οι αντίστοιχες μελέτες έχουν δείξει ότι μια αυτοάνοση διαταραχή από μόνη της δεν θέτει τον ασθενή σε μεγαλύτερο κίνδυνο όσον αφορά στη λοίμωξη από τον κοροναϊό. Παρόλα αυτά τα υποκείμενα νοσήματα από τα οποία μπορεί να πάσχει ένα άτομο που επίσης νοσεί από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα όπως επίσης και η μεγάλη ηλικία είναι δύο βασικά στοιχεία που μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση βαριάς μορφής της ιογενούς λοίμωξης από COVID-19. Επιπρόσθετα η χορήγηση των ανοσοτροποποιητικών φαρμακευτικών ουσιών δε δείχνει να ασκεί κάποια προστατευτική επίδραση στον ασθενή έναντι του ιού της πανδημίας (Mathianetal., 2020).

4.2 Η επίδραση της νόσου COVID-19 στα αυτοάνοσα νοσήματα

Μέχρι στιγμής, με βάση τα πορίσματα της Ελληνική Ρευματολογικής Εταιρείας, οι ειδικοί δεν έχουν συγκλίνει στο αν οι πάσχοντες από διαταραχές ρευματοειδούς φύσης ενδέχεται να νοσούν πιο σοβαρά από τον SARS-CoV-2 συγκριτικά με τον πληθυσμό που δεν νοσεί από κάποιο αυτοάνοσο. Συνήθως, οι ασθενείς που επηρεάζονται περισσότερο από τη νόσο είναι οι μεσήλικες/υπερήλικες, αυτοί που εμφανίζουν υπέρταση, οι άντρες, οι διαβητικοί καθώς και αυτοί που υποφέρουν από νοσήματα που στοχεύουν το πνευμονικό και το καρδιαγγειακό σύστημα ενώ ορισμένες ερευνητικές προσπάθειες για να αποφανθεί το επιστημονικό προσωπικό αν οι καρκινοπαθείς ανήκουν σε «ευπαθή ομάδα» δεν έχουν αποφέρει καρπούς μέχρι στιγμής. Παράλληλα, δεν έχουν υπάρξει στέρεα τεκμήρια που να υποδηλώνουν ότι οι νοσούντες από αυτοάνοσες ασθένειες μπορεί να πληγούν περισσότερο αν νοσούν από κορονοϊό. Λόγω αυτών των ατελέσφορων ερευνητικών εγχειρημάτων, η τοποθέτηση της E.P.E. επί του θέματος είναι ότι νοσούντες από αυτοφλεγμονώδεις ή αυτοάνοσες ασθένειες θα εντάσσονται στις ευπαθείς ομάδες, αφού ληφθεί υπόψη (WHO, 2021):

- Η συγκεκριμένη φύση της ανοσοτροποποιητικής/ανοσοκατασταλτικής αγωγής στην οποία υπόκεινται
- Το είδος της υποκείμενης ρευματικής διαταραχής
- Λοιποί παράγοντες (αδυναμία στο αναπνευστικό ή καρδιαγγειακό σύστημα, ηλικία, υπέρταση, κ.τ.λ.)

Αντίστοιχη έλλειψη ερευνητικού πορίσματος εντοπίζεται και στο ερώτημα σχετικά με το αν και σε τι βαθμό ενδέχεται η λήψη αγωγής κατά της P.A. να σχετίζεται με κρίσιμα λοιμωξιολογικά προβλήματα. Η αδυναμία για τη λήψη κάποιου συμπεράσματος έγκειται, όπως και παραπάνω, στην έλλειψη επαρκούς ποσότητας πειραματικών δεδομένων (WHO, 2021).

Αν και οι οργανισμοί ΕΟΔΥ και ΠΟΥ προτείνουν να αποφεύγονται τα γλυκοκορτικοειδή σε περιπτώσεις όπου οι νοσούντες βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση, μία δημοσίευση από Κινέζους επιστήμονες αναφέρει πως με το να παρέχεται μεθυλπρενιζολόνη σε κατάλληλες ποσότητες, ο ρυθμός θνησιμότητας των νοσούντων παρουσίασε φθίνουσα πορεία (από 62% σε 46%). Τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας έρευνας δεν δύναται να θεωρηθούν επαρκή, ώστε να αντιληφθεί η επιστημονική κοινότητα

αν τα σκευάσματα αυτά μπορούν να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της ασθένειας. Ωστόσο, σχετικές έρευνες μεγαλύτερης κλίμακας είναι ήδη υπό εξέλιξη. Πέραν της μεθυλπρενδιζολόνης, μελετάται η χρησιμότητα και άλλων σκευασμάτων για τον καλύτερο έλεγχο της λοίμωξης που προκαλεί ο κορονοϊός, όπου ενδεικτικά αναφέρονται οι τοκολιζουμάμπη, το IVIG καθώς και η υδροξυχλωροκίνη (WHO, 2021).

Ασθενείς που λαμβάνουν αντιρευματική θεραπεία

Σύμφωνα με τα λεγόμενα της πλειοψηφίας των Διεθνών Ρευματολογικών Εταιρειών, τα φάρμακα κατά των ρευματικών παθήσεων δεν θα έπρεπε να διακόπτονται προληπτικά. Η EPE, ύστερα από μελέτη όσων ερευνητικών δεδομένων υπάρχουν έως σήμερα, υποστήριξε ότι οι θεραπείες με ανοσοκατασταλτική/ανοσοτροποποιητική δράση δεν θα πρέπει να σταματούν να χορηγούνται για προληπτικούς λόγους σε όλους τους ασθενείς. Η απόφαση σχετικά με την διακοπή ή μη της χορήγησης αυτών των θεραπειών θα πρέπει να γίνεται μόνο σε εξατομικευμένο επίπεδο και όχι μαζικά μιας και ο κάθε ασθενής εμφανίζει ετερογενή συμπτώματα και η βαρύτητα της κάθε νόσου μπορεί να ποικίλει, ενώ επίσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η ηλικία του ασθενή, η ύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων, η πιθανότητα που έχει το κάθε άτομο για την έκθεσή του στον ιό της πανδημίας κ.α. (Miculusetal., 2021).

Σχετικά με την περίπτωση όπου απαιτείται οπωσδήποτε η άμεση διακοπή της ανοσοκατασταλτικής/ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, αυτή μπορεί να ανήκει στις ακόλουθες (Miculusetal., 2021):

1. Μόλυνση από τον ιό του SARS-CoV-2
2. Στενή επαφή του ασθενούς με άτομο που έχει επιβεβαιωθεί με νόσο COVID-19
3. Εκδήλωση συμπτωμάτων οξείας πνευμονικής λοίμωξης

Η λοίμωξη που προκαλεί ο νέος κορονοϊός έχει μορφή λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος και μπορεί να υπάρξει έντονη διαβάθμιση στη βαρύτητά της. Ορισμένα άτομα μπορεί να μην παρουσιάσουν καθόλου συμπτώματα (ασυμπτωματικοί φορείς) ενώ άλλοι μπορεί να παρουσιάσουν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: βήχας, πονόλαιμος, βουλωμένη μύτη καταρροή, πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή, ναυτία, πονοκέφαλος, μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις και τέλος ως αποτέλεσμα της μόλυνσης του ανώτερου αναπνευστικού, οι ασθενείς βιώνουν συχνά και

την απώλεια γεύσης και της όσφρησης οι οποίες επανέρχονται ύστερα από τον κύκλο της μόλυνσης (Murtasetal., 2020).

Αντίθετα τα αυτοάνοσα νοσήματα συνήθως προκαλούν συμπτώματα στις περιοχές που πλήττονται από αυτά όπως είναι οι αρθρώσεις, το νευρικό σύστημα, οι μύες, ο συνδετικός ιστός, το πάγκρεας κ.α. Επιπλέον τα συμπτώματα που προκαλούνται από τα αυτοάνοσα νοσήματα μπορεί να μην είναι εμφανή με την έναρξη της νόσου. Ωστόσο με την πρόοδο αυτής συνήθως ο πάσχων αισθάνεται συχνά κόπωση, εμφανίζει πυρετό, βγάζει δερματικά εξανθήματα είτε εκδηλώνει διαταραχές στο γαστρεντερικό του σύστημα ενώ επίσης μπορεί να αισθάνεται πόνο στην περιοχή των αρθρώσεών του. Ένα χαρακτηριστικό καθοριστικό για τις αυτοάνοσες διαταραχές είναι ότι εμφανίζουν περιόδους έξαρσης και ύφεσης και αυτό έχει σχέση με την κατάσταση του ανοσοποιητικού όπως επίσης και με το περιβάλλον του ασθενούς/παράγοντες προδιάθεσης. Τέλος, τα αυτοάνοσα νοσήματα μπορούν να προσβάλλουν περισσότερα του ενός όργανα ή ιστούς όπως συμβαίνει στην περίπτωση του Σ.Ε.Λ. (Murtasetal., 2020).

4.3 Αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά Covid-19 και αυτοάνοσα νοσήματα

Οι παγκόσμιες ανάγκες για ιατροφαρμακευτική περίθαλψη ασκούν πίεση στις μονάδες παραγωγής φαρμάκων για να την αύξηση της αποδοτικότητάς τους μέσω της μείωσης του χρόνου παραγωγής αλλά και την αύξηση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων. Μια λύση που δόθηκε στο πρόβλημα αυτό είναι η χρήση τεχνολογιών τεχνητής νοημοσύνης από τις φαρμακευτικές εταιρείες. Αυτές οι τεχνολογίες μπορούν να μειώσουν το κόστος και τον χρόνο παραγωγής ενώ επίσης μπορούν να αυξήσουν και την ποιότητα των προϊόντων δεδομένου ότι μηδενίζουν την πιθανότητα ανθρώπινων λαθών. Επιπλέον, η είσοδος αυτών των τεχνολογιών στο χώρο της μαζικής παραγωγής φαρμάκων μπορεί να επιτρέψει πιο εύκολα την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών, μια απαιτητική διαδικασία η οποία όμως δίνει λύση σε διάφορα προβλήματα υγείας (Avorn,2020).

Όπως έχει υπολογιστεί, το κόστος που απαιτεί η παραγωγή μιας νέας φαρμακευτικής δραστικής ουσίας, από τον εργαστηριακό χώρο όπου αναπτύσσεται έως και τη στιγμή που θα κυκλοφορήσει στην αγορά είναι περισσότερο από 2,5 δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ ο χρόνος που χρειάζεται για να διανύσει τη διαδρομή αυτή το φάρμακο έως τη στιγμή που θα βγει στην αγορά είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερος από

10 έτη. Το μεγαλύτερο τμήμα δαπάνης χρόνου αλλά και χρημάτων αντιστοιχεί στις πειραματικές φάσεις (ο μεγαλύτερος αριθμός δραστικών ουσιών απορρίπτεται περίπου ενδιάμεσα στην κλινική Φάση I και στην έγκριση που πρέπει να δοθεί από τις αρμόδιες υγειονομικές αρχές. Φυσικά, το υψηλό αυτό κόστος που απαιτεί η διαδικασία αυτή, φτάνει εν τέλει και στον καταναλωτή μέσω των αυξημένων τιμών που δίνονται στα φαρμακευτικά προϊόντα, με αποτέλεσμα πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα να είναι αδύνατο να αγοραστούν από μεγάλο ποσοστό πολιτών κυρίως από λιγότερο εύπορους ή από ανθρώπους που δεν καλύπτονται από κάποιο ασφαλιστικό φορέα (Avoorn,2020).

Η απότομη έξαρση της πανδημίας του κορονοϊού τράβηξε την ενδιαφέρον της έρευνας στον ερευνητικό τομέα της φαρμακευτικής με μεγάλο ενδιαφέρον στην επαναστόχευση φαρμάκων. Πολύ πρόσφατα, οι επιστήμονες κατάφεραν να δημιουργήσουν μια νέα μέθοδο όσον αφορά στην επαναστόχευση φαρμάκων, βάση της οποίας αποτελεί ένα νευρωνικό δίκτυο γραφών (Graph Neural Network – GNN) και παρουσίασαν ένα παράδειγμα της χρήσης της για την εύρεση της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου για την καταπολέμηση του SARS-CoV-2, η οποία έδειξε διάφορα φάρμακα ως πιθανά για επαναστόχευση. Αφενός θα έπρεπε να προσδιοριστούν οι πρωτογενείς επιδράσεις που έχει ο κορονοϊός στους ιστούς του πνεύμονα όπως επίσης και οι σχέση της λοίμωξης από τον συγκεκριμένο ιό με καρδιαγγειακές διαταραχές. Αργότερα φάνηκε ότι ο συγκεκριμένος ιός μπορεί να προσβάλει επιπλέον ιστούς πλην των πνευμόνων και του καρδιαγγειακό και έτσι εν τέλει λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα υπόψη, ερευνήθηκαν 3 διαφορετικές προσεγγίσεις για επαναστόχευση φαρμάκων, μια διαδικασία που ομαδοποίησε όσα φάρμακα βρέθηκαν, με βάση την αποτελεσματικότητα που αυτά είχαν έναντι της νόσου COVID-19. Η επιβεβαίωση της αδιαμφισβήτητης πλέον χρησιμότητας που έχει η μέθοδος που μόλις περιγράφηκε δίνεται από το γεγονός ότι ορισμένα από τα φάρμακα τα οποία είχαν προβλεφθεί μέσω της μεθόδου ως ικανά για τη θεραπεία έναντι του κορονοϊού, αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε κλινικές δοκιμασίες (Gysi et al., 2020).

Η διαδικασία της ανάπτυξης εμβολίου είναι μια διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή πολυπλοκότητα αφενός επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκο και αφετέρου επειδή ο κάθε άνθρωπος έχει συγκεκριμένες ιδιαιτερότητες, ενώ διαφορές μπορούν να εμφανίζουν διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Η χρήση της τεχνητής νοημοσύνης αποτελεί μια πολύ καλή λύση έναντι στην πολυπλοκότητα της διαδικασίας 86 και μπορεί να εφαρμοστεί σε αρκετά διαφορετικά

στάδια κατά την ανάπτυξη των εμβολίων, όπως είναι και η φάση εύρεσης του πιο αποτελεσματικού στόχου για κάθε φαρμακευτική ουσία. Το ανοσοποιητικό μας σύστημα χρησιμοποιεί συγκεκριμένες στρατηγικές για την καταπολέμηση ιογενών λοιμώξεων. Πιο συγκεκριμένα, στη χημική ανοσία, τα Β-λεμφοκύτταρα είναι αυτά τα οποία αφού αναγνωρίσουν το ιικό αντιγόνο με τη βοήθεια άλλων αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων μπορούν να παράξουν τα αντίστοιχα αντισώματα κατά του αντιγόνου αυτού τα οποία τελικά θα το αδρανοποιήσουν και θα το οδηγήσουν στην καταστροφή. Η κυτταρομεσολαβητική ανοσία πραγματοποιείται από τα Τ-λεμφοκύτταρα μπορούν να εξουδετερώσουν άλλα μολυσμένα κύτταρα του οργανισμού, το ίδιο το παθογόνο είτε να λειτουργήσουν σηματοδοτικά ώστε να δημιουργηθεί φλεγμονή. Επιπλέον, τα λεμφοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν κύτταρα μνήμης τα οποία αποθηκεύονται στα λεμφικά όργανα και ενεργοποιούν μια πιο αποτελεσματική ανοσοαπόκριση ύστερα από την πρώτη επαφή με το αντιγόνο. Αυτοί οι μηχανισμοί είναι που δίνουν τη βάση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων (Kaushal & Sarma,2020).

Η αναγνώριση του αντιγόνου από τα λεμφοκύτταρα όπως επίσης και η αυτοαναγνώριση είναι διαδικασία που στηρίζονται σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες οι οποίες ανήκουν στην ομάδα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex - MHC). Η ύπαρξη ορισμένων MHC στην επιφάνεια ενός κυττάρου δηλώνει την προέλευση του ενώ τα μολυσμένα κύτταρα μπορούν να έχουν συνδεδεμένο στον MHC υποδοχέα τους κάποιο αντιγόνο που ανήκει στον μικροοργανισμό που τα έχει προσβάλει ώστε να αναγνωριστούν και να εξοντωθούν από το ανοσοποιητικό. Επιπλέον, κύτταρα του ανοσοποιητικού που έχουν ικανότητα φαγοκυττάρωσης μπορούν να εκθέτουν στους MHC υποδοχείς τους τα αντιγόνα του μικροοργανισμού που φαγοκυττάρωσαν και κατέστρεψαν, έτσι ώστε να ενεργοποιήσουν περαιτέρω ανοσολογικές αποκρίσεις. Οι MHC πρωτεΐνες διαχωρίζονται σε δύο κύριες ομάδες, την I και την II και κωδικοποιούνται από μια συστάδα γονιδίων του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (Human Leukocyte Antigen - HLA), και έχουν διαφορές ανάμεσα στα άτομα. Επομένως, κατά την ανάπτυξη εμβολίων, οι αντιγονικοί επίτοποι που θα επιλεγθούν από το αντιγόνο ενδιαφέροντος για να προκαλέσουν ανοσολογική απόκριση θα πρέπει να μπορούν να παρουσιαστούν από τα αντίστοιχα κύτταρα. Επιπλέον, οι αντιγονικοί επίτοποι που θα επιλεγθούν, θα πρέπει να είναι ικανοί να παρουσιαστούν από

το κύτταρα όσο το δυνατόν μεγαλύτερου ποσοστού του πληθυσμού (Janeway, Travers, & Walport, n.d).

Φυσικά έως σήμερα υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι εμβολίων κατά του SARS-CoV-2. Αυτοί είναι πρώτον τα εμβόλια mRNAτα οποία περιέχουν υλικό από τον ιό και δίνει στα κύτταρα μας οδηγίες για τον τρόπο παραγωγής μιας πρωτεΐνης που είναι μοναδική στον ιό. Δεύτερον είναι τα εμβόλια πρωτεϊνικής υπομονάδας τα οποία περιλαμβάνουν αβλαβή πρωτεΐνες του ιού αντί για ολόκληρο το μικρόβιο και το τελευταίο εμβόλιο είναι τα εμβόλια φορέων τα οποία περιέχουν μια εξασθενημένη έκδοση ενός ζωντανού ιού που ονομάζεται ιικός φορέας. Παρόλα αυτά όμως όπως έχει ειπωθεί και παραπάνω μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επιστημονικά τεκμηριωμένη πληροφορία για το αν ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα έχουν τη δυνατότητα να αναπτύξουν επαρκή ανοσία κατά του ιού,. Επίσης μπορεί να προκαλέσουν έξαρση της υπάρχουσας αυτοάνοσης ρευματικής νόσου.

4.4 Φαρμακευτική αγωγή των αυτοάνοσων και ανάπτυξη ή εξάλειψη του covid-19

Περίπου 7,2 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν βρεθεί θετικοί στον κορονοϊό ενώ περισσότεροι από 410.000 άνθρωποι έχουν πεθάνει από COVID-19 από της 10 Ιουνίου του 2020 και μετά. Ωστόσο, οι μελέτες σε σχέση με τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και τη μόλυνση από COVID-19 παραμένουν λίγες σε αριθμό αν και υπάρχουν πολλά δεδομένα που αποδεικνύουν τη σοβαρότητα της νόσου. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο επιπολασμός των συστηματικών αυτοάνοσων διαταραχών είναι περίπου 2-3% και θεωρώντας ότι η πιθανότητα η λοίμωξη από COVID-19 να αποβεί θανατηφόρα είναι ίδια με αυτή για το γενικό πληθυσμό, τότε θα ήταν αναμενόμενο περίπου 5.000 άνθρωποι που πάσχουν από κάποια αυτοάνοση νόσο να έχουν οδηγηθεί στο θάνατο ως τώρα λόγω του συγκεκριμένου ιού. Τα στοιχεία αυτά θα ήταν καλό να είχαν συλλεχθεί επίσημα και με συστηματικό τρόπο έτσι ώστε να αποτελέσουν τα δεδομένα για διάφορες σχετικές αναλύσεις και προβλέψεις. Επιπλέον, στοιχεία όπως η χορήγηση των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών η οποία είναι λιγότερο συχνά στα ηλικιωμένα άτομα ανάμεσα στους ασθενείς από αυτοάνοσα νοσήματα μιας και η ομάδα αυτή είναι περισσότερο ευάλωτη στη λοίμωξη με βαριά μορφή. Άλλο δεδομένο που είναι άξιο ενδιαφέροντος είναι ότι ο ανδρικός πληθυσμός φαίνεται να είναι περισσότερο ευάλωτος στη λοίμωξη του ιού ενώ ταυτόχρονα, οι γυναίκες είναι αυτές που εμφανίζουν πιο συχνά αυτοάνοσα νοσήματα (κυρίως στην αναπαραγωγική τους ηλικία) (Kastritis et al., 2020).

Η Παγκόσμια Συμμαχία Ρευματολογία ανέλαβε την πρωτοβουλία να ξεκινήσει ένα σύστημα στο οποίο θα συλλέγονται όλα τα στοιχεία από όλο τον κόσμο που προκύπτουν από ασθενείς με ρευματοειδή νοσήματα που μολύνθηκαν από τον ιό της πανδημίας. Πρόσφατα έγινε μια σχετική δημοσίευση από τους ίδιους με ενημερωτικό χαρακτήρα για την οποία είχαν ληφθεί στοιχεία από 600 ασθενείς με κάποιο ρευματικό νόσημα από τους οποίους οι 548 είχαν νοσήσει επιβεβαιωμένα από COVID-19 ενώ οι 52 είχαν πιθανώς νοσήσει από COVID-19. Από τους ασθενείς αυτούς το 38% έπασχε από Ρ.Α, το 20% από SpA, 14% από SLE και από κάποιες ακόμα παθήσεις αφού το 33% έπασχε από κάποια αγγειίτιδα είτε από σύνδρομο Sjogren. Οι φαρμακευτικές αγωγές που λάμβαναν οι ασθενείς αυτοί, περιλάμβαναν csDMARDs στο 48%, bDMARDs στο 29%, γλυκοκορτικοειδή στο 27% και tsDMARDs στο 4%. Όσον αφορά στις νοσηρότητες που εμφάνιζαν οι ασθενείς αυτοί, η πιο συχνή ήταν η υπέρταση καθώς παρατηρήθηκε σε ποσοστό 33% των ασθενών, ύστερα κάποια πνευμονική νόσος στο 21%, σακχαρώδης διαβήτης στο 12% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, κάποια καρδιαγγειακή νόσος στο 11% αυτών και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 7% των ασθενών. Τα αποτελέσματα της λοίμωξης από κορονοϊό ήταν για το 46% να χρειαστεί ιατρονοσηλευτική φροντίδα στο νοσοκομειακό χώρο ενώ το 9% των ασθενών κατέληξαν σε θάνατο. Όπως έδειξε και η ανάλυση πολυμεταβλητής, λογιστικής παλινδρόμησης σε σχέση με τους ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερα από τα 65 έτη (αναλογία πιθανοτήτων - OR 2,56), κάποιες νοσηρότητες από αυτές που αναφέρθηκαν προηγουμένως (υπέρταση ή καρδιαγγειακές παθήσεις, πνευμονική νόσος, διαβήτης και χρόνια νεφρική νόσο, OR 1,86-3,02) και υψηλή δόση γλυκοκορτικοειδών (≥ 10 mg / ημέρα , OR 2.05) φαίνεται να έχουν κάποια σχέση με την αυξημένη ανάγκη των ατόμων αυτών για ιατρονοσηλευτική φροντίδα. Φυσικά η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να είναι αντικειμενική ώστε να γίνει η ορθή χρήση των δεδομένων που προκύπτουν (Kastritis et al., 2020).

Τα Δεδομένα για τα Φάρμακα

Με βάση τα στοιχεία της έρευνας, το 40.6% των πασχόντων λάμβαναν συμβατικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) ή/και ανοσοκατασταλτικά, το 35.7% λάμβανε βιολογικά DMARDs, και το 3.9% έπαιρνε εξατομικευμένα, συνθετικά DMARDs. Υπήρχε και κάποιο ποσοστό ασθενών που δεν λάμβανε καθόλου DMARD ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, το οποίο αντιστοιχεί στο 19.8%. Ωστόσο τα άτομα αυτά λάμβαναν γλυκοκορτικοειδή και τελικά φάνηκε ότι οι ασθενείς που δεν λάμβαναν κάποιο

DMARD παρουσίαζαν διπλάσιες τιμές κινδύνου θανάτου σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς που μελετήθηκαν (111% αυξημένο) (Gorgiev, 2020).

Η χορήγηση ριτουξιμάμπης φαίνεται να προκαλεί αύξηση στις τιμές του κινδύνου θανάτου στο σύνολο των ασθενών της μελέτης (304%), όπως επίσης και συγκεκριμένα για τους ασθενείς με κάποια φλεγμονώδη αρθρίτιδα (442%), ή ρευματοειδή αρθρίτιδα (399%) ή με κάποια διαταραχή του συνδετικού ιστού (272%). Πιθανώς, ο μηχανισμός στον οποίο οφείλονται τα αποτελέσματα αυτά είναι πως υπάρχει σύνδεση στους CD20 υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση των Β-λεμφοκυττάρων το οποίο οδηγεί φυσικά και στη μείωση παραγωγής αντισωμάτων αλλά γενικά στην αδύναμη ανοσολογική απόκριση έναντι του κοροναϊού (Gorgiev, 2020).

Άλλες φαρμακευτικές ουσίες που λαμβάνονται από άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα για τη θεραπεία τους, φαίνεται να έχουν σχέση με την αύξηση του κινδύνου θανάτου για τους ασθενείς αυτούς από COVID-19 και ορισμένα είναι τα ακόλουθα: σουλφασαλαζίνη (260%) και κάποια φάρμακα ανοσοκατασταλτικής δράσης όπως η αζαθειόπρινη, η κυκλοφωσφαμίδη και η μυκοφαινόλη (122%). Η σχέση της σουλφασαλαζίνης με τον αυξημένο κίνδυνο θανάτου από λοίμωξη από COVID-19 δεν ήταν καθόλου αναμενόμενη για τους ειδικούς μιας και το σκεύασμα αυτό είναι ένα ήπιο ανοσοκατασταλτικό. Παρόλα αυτά, από παλαιότερα υπήρχαν δεδομένα που έδειχναν ότι σουλφασαλαζίνη έχει κάποια επίδραση στην ανοσολογική απόκριση στις λοιμώξεις από RNA ιούς. Παρόλα αυτά η σουλφασαλαζίνη είναι γνωστό αντικατάστατο για τη μεθοτρεξάτη ιδιαίτερα όσον αφορά σε ασθενείς με κάποια πνευμονική διαταραχή. Έτσι οι ειδικοί υποστήριξαν πως δεν υπάρχει κάποια σχέση αιτιολογίας όσον αφορά στην σουλφασαλαζίνη και τον θάνατο που προκαλεί η λοίμωξη από τον ιό COVID-19 (Zhangetal., 2020).

Ασθενείς και Παράγοντες Κινδύνου

Όσοι ασθενείς συμμετείχαν στη συγκεκριμένη μελέτη, κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς που πάσχουν από κάποια φλεγμονώδη αρθροπάθεια πλην της Ρ.Α., σε αυτούς που πάσχουν από Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και τέλος σε αυτούς που πάσχουν από κάποια ασθένεια του συνδετικού ιστού όπως είναι οι αγγειίτιδα. Επιπλέον οι περισσότεροι από αυτούς ήταν επιβεβαιωμένοι με COVID-19 ενώ οι 52 από τους 600 ήταν ύποπτοι για μόλυνση. Κατά μέσο όρο η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν περίπου 57 ετών και τα 2/3 εξ αυτών ήταν γυναίκες. Το 70% των συμμετεχόντων είχαν ηλικία κάτω των 65 ετών. το

37,4% των ασθενών που συμμετείχαν, είχαν Ρ.Α., το 14.3% νοσούσε από κάποια πάθηση τους συνδετικού ιστού (εδώ δεν συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς με ΣΕΛ), το 10,5% έπασχε από συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ), το 11.8% είχε ψωριασική αρθρίτιδα, ενώ το 11.6% αυτών έπασχε άλλες σπονδυλοαρθροπάθειες. Τέλος, ένα πολύ μικρό ποσοστό αυτών των ασθενών, έπασχε από κάποια άλλοι ρευματοειδή ασθένεια όπως είναι για παράδειγμα η ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα και αγγειίτιδα (Garibellietal., 2020).

Από τους περισσότερους συμμετέχοντες, οι περισσότεροι είχαν αναφέρει ότι βίωναν τουλάχιστον μια νοσηρότητα λόγω του αυτοάνοσου νοσήματός τους με το πιο συχνό να είναι η υπέρταση στο 35.3%, ύστερα η χρόνια πνευμονική νόσο στο 19.4%, ο διαβήτης (13.6%) και η παχυσαρκία (16.1%). Το 42.7% από τους ασθενείς που κατέληξαν σε θάνατο, είχαν αναφέρει τουλάχιστον 3 νοσηρότητες (Mikulsetal., 2021).

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς είχαν καταγωγή από τη Βόρεια Αμερική είτε από την Ευρώπη και 47,5% περιέγραφαν χαμηλή δραστηριότητα της πάθησής τους πριν μόλυνση από COVID-19, ενώ στο 32,4% των συμμετεχόντων, η νόσος τους βρισκόταν σε φάση ύφεσης. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, σχεδόν το 50% των ασθενών χρειάστηκε να εισαχθεί στο νοσοκομείο για να λάβει την απαραίτητη φροντίδα και το 6,2% τελικά χρειάστηκε να διασωληνωθεί. Από αυτούς τους ασθενείς που κατέληξαν στο θάνατο, οι 40,8% αυτών είχαν δεχθεί διασωλήνωση (Mikulsetal. 2021).

Εν τέλει, ύστερα από τις σχετικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, οι παράγοντες που βρέθηκε να έχουν σχέση με τον αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη λοίμωξη από COVID-19 (πλην της ηλικίας) βρίσκονται στον ακόλουθο πίνακα (Mikulsetal., 2021):

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με παθήσεις του συνδετικού ιστού ή αγγειίτιδα	130%
Καρδιαγγειακή νόσος και υπέρταση	89%
Χρόνιες πνευμονικές παθήσεις	

	68%
Ανδρικό φύλο	46%
Κάπνισμα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα	45%

Συμπεράσματα

Το ξέσπασμα της πανδημίας επέφερε και την εξάπλωση διαφόρων θεωριών οι οποίες σε κάποιες περιπτώσεις επικράτησαν, όπως είναι αυτή της αυξημένης επικινδυνότητας που έχει η λοίμωξη από SARS-CoV-2 για τα άτομα που πάσχουν από κάποια αυτοάνοση διαταραχή. Αυτή η θεωρία δεν θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως παράλογη δεδομένου ότι η θεραπευτικές στρατηγικές που ακολουθούνται συνήθως για την θεραπεία και την ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούν οι αυτοάνοσες διαταραχές περιλαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές και ανοσοτροποποιητικές ουσίες, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του ατόμου που τις λαμβάνει, κάνοντάς το περισσότερο ευάλωτο σε λοιμώξεις, όπως αυτή που προκαλείται από τον COVID-19. Ορισμένες σχετικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για να εξεταστεί το συγκεκριμένο θέμα οι οποίες όμως είναι λίγες σε αριθμό και μικρές σε κλίμακα, γεγονός που καθιστά τα αποτελέσματά τους αδύναμα για να δοθεί μια οριστική απάντηση στο συγκεκριμένο ερώτημα.

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στα αυτοάνοσα νοσήματα που αφορούν σε ρευματικές παθήσεις, οι αντίστοιχοι οργανισμοί στηρίζουν πως η διακοπή χορήγησης των φαρμακευτικών αγωγών των ασθενών δεν θα ήταν ορθή λύση για όλους. Ωστόσο έχει υποστηριχθεί πως μια ενδιάμεση αλλά αρκετά δύσκολη λύση θα ήταν να λαμβάνεται η απόφαση σχετικά με τη διακοπή ή μη της θεραπείας σε εξατομικευμένο επίπεδο, αφού ο ειδικός λάβει υπόψη όλα τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς όπως επίσης και την πιθανότητα επαφής του τελευταίου με τον ιό. Επιπλέον, όσον αφορά στις πιθανές φαρμακευτικές φόρμουλες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία των ασθενών από την λοίμωξη από COVID-19, σχετικές έρευνες βρίσκονται σε εξέλιξη καθώς και αυτές για την ανάπτυξη εμβολίων ενώ παράλληλα δοκιμάζονται και ουσίες οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία κάποιων αυτοάνοσων νοσημάτων.

Ωστόσο λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της λοίμωξης από τον συγκεκριμένο ιο η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή πνευμονία και ανάγκη για νοσηλεία του ασθενούς σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ενώ μπορεί να αποβεί και θανατηφόρος, είναι αναγκαίο να γίνεται συστηματική συλλογή των σχετικών δεδομένων όσο κι εκείνων που σχετίζονται με τη μόλυνση των ατόμων που πάσχουν από αυτοάνοσες διαταραχές, ώστε

να είναι δυνατό να ολοκληρωθούν οι απαραίτητες αναλύσεις και μελέτες και να αποκτήσουμε μια ολοκληρωμένη εικόνα σε σχέση με τη πανδημία που μαστίζει εδώ και ένα χρόνο ολόκληρο τον κόσμο. Έτσι, γνωρίζοντας καλύτερα την επιδημιολογία και παθοφυσιολογία γύρω από την μόλυνση από τον γνωστό κορονοϊό θα μπορέσουν οι επιστήμονες να καταλήξουν στην εύρεση των κατάλληλων και αποτελεσματικών θεραπειών αλλά και στην ανάπτυξη στρατηγικών που θα προστατεύουν αποτελεσματικά άτομα που ανήκουν σε ευαίσθητες ομάδες.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

- Agostini, M. L., Andres, E. L., Sims, A. C., Graham, R. L., Sheahan, T. P., Lu, X., ... & Denison, M. R. (2018). Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio*, *9*(2), e00221-18
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Ian Lipkin, W., Holmes, E. C., Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-COV-2. *Nat Med*; *26*.
- Arabi, Y. M., Asiri, A. Y., Assiri, A. M., Jokhdar, H. A. A., Allothman, A., Balkhy, H. H., ... & Hussein, M. A. (2020). Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*, *21*(1), 1-8.
- Avina-Zubieta, J., A., Choi, A., K. et al., (2008). Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observation studies. *Arthritis Rheum*; *59* (12).
- Basile, C., Combe, C., Pizzarelli, F., Covic, A., Davenport, A., Kanbay, M., ... & Mitra, S. (2020). Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *35*(5), 737-741.
- Badawi, A., & Ryoo, S. G. (2016). Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, *49*, 129-133..
- Bassetti, M., Vena, A., & Giacobbe, D. R. (2020). The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *European journal of clinical investigation*, *50*(3)
- Brown, A. J. (2019). Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral research*, *169*, 104541..
- Ceribelli, A., Motta, F., De Santis, M., Ansari, A. A., Ridgway, W. M., Gershwin, M. E., & Selmi, C. (2020). Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *Journal of autoimmunity*, *109*, 102442..
- Carlos, W. G. (2020). Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *J. Care Med*; *201* (4).
- Cheater, S. (2020) .Health inequalities – Covid-19 will widen the gap. *International Journal of Health Promotion and Education*; *4* (58).
- Chen, Z. (2020). Diagnosis and treatment recommendation for pediatric COVID-19 (the second edition). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*, *49*(2), 139-146.
- Cooper, G. S., Bynum, M. L., & Somers, E. C. (2009). Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *Journal of autoimmunity*, *33*(3-4), 197-207.
- Coleman, C. M. (2016). Οι αναστολείς της κινάσης είναι ισχυροί αναστολείς του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου κορονοϊού και της σύντηξης του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής. *J. Virol*; *90* (19).
- Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D., Drosten, C. (2018). Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res*.
- Chu, C. M. (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, *59*(3), 252-256.
- De Clercq, E. (2019). New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chemistry–An Asian Journal*, *14*(22), 3962-3968.

- ECDC, (2020).Covid-19: Δεδομένα για τον κορονοϊό. Ανασύρθηκε από <http://data.europa.eu/88u/dataset/covid-19-coronavirus-data> στις 20 Φεβρουαρίου 2021.
- EODY, (2020).Therapeytikos algorithmos. Ανασύρθηκε από <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/11/covid-19-therapeutikos-algorithmos.pdf> στις 27 Ιανουαρίου το 2021.
- Ελληνικό ίδρυμα Ρευματολογίας (2016). Ρευματικές παθήσεις Ανασύρθηκε από <http://www.elire.gr/pathiseis.php> στις 15 Μαρτίου το 2021.
- Georgiev, T. (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVIT-19) and anti-rheumatic drug. Rheumatol Int.*; (40).
- Jiang, Y. (2020). Synergism of Multicomponent Catalysis: One-Dimensional Pt-Rh-Pd Nanochain Catalysts for Efficient Methanol Oxidation. *ACS omega*, 5(24), 14805-14813.
- Gysi, M., D. (2020). Network medicine framework for identifying drug repurposing opportunitiew for COVIT-19. *ARXIV*
- Holshue, M. L. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*.
- Huang, C. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Hughes, G. (2009). *The London Lupus Centre. Book of Lupus: A Patients guide*. London: Springer
- Hui, D. S., Azhar, E. I., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., ... & Petersen, E. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*, 91, 264-266.
- ICNARC (2020). Report on 2249 patients critically ill with Covid-19.Ανασύρθηκε από <https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/76a7364b-4b76-ea11>
- Janeway, C. J., Travers, P. & Walport, M. (n.d). *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed., G. Science.
- Ji, D. (2020). Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1393-1399..
- Jordan, P. C. (2018). Initiation, extension, and termination of RNA synthesis by a paramyxovirus polymerase. *PLoS pathogens*, 14(2), e1006889.
- Kaushal, K., & Sharma, (2020). A review on peptide functionalized graphene derivatives as nanotools for biosensing. *Microchimica Acta*, 187(1), 1-15.; 1 (16).
- Rodrigues, J. P., Barrera-Vilarmau, S., Mc Teixeira, J., Sorokina, M., Seckel, E., Kastritis, P. L., & Levitt, M. (2020). Insights on cross-species transmission of SARS-CoV-2 from structural modeling. *PLoS computational biology*, 16(12), e1008449.
- Lei, J., Kusov, Y., & Hilgenfeld, R. (2018). Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral research*, 149, 58-74..
- Li, F. (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual review of virology*, 3, 237-261.
- Li, J., & Fan, J. G. (2020). Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *Journal of clinical and translational hepatology*, 8(1), 13.
- Li, G., & De Clercq, E. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature reviews Drug discovery*, 19(3), 149-150..
- Lu, H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*, 14(1), 69-71.
- Lupus foundation of America (2014). What is Lupus? www.lupus.org/answers/entry/what-is-lupus

- Mathian, A., Mahevaw, M., Rohmer, J. et al. (2020). Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19). In a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquin. *Ann Rheum Dis*; 79.
- Mikuls, T., R., Johnson, S., R., Fraenkel, L., Arasaratnam, R., J., Baden, L., B., Bernas, B., L. et al. (2021). Αμερικάνικο κολλέγιο ρευματολογικής για τη διαχείριση της Ρευματοπάθειας σε Ενήλικες ασθενείς κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19. *Αρθρίτιδα ρευματολογίας*; 3 (73).
- Momattin, H., Al-Ali, A., Y. & Al-Tawfig, J., A. (2019). SARS, MERS and SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment: a patent review. *Expert opinion on therapeutic patents*, 30(8), 567-579.
- Murtas, R., Andreano, A., Gervasi, F., Guido, D., Consolazio, D., Tunesi, S., ... & Russo, A. G. (2020). Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Autoimmunity Highlights*, 11(1), 1-10.
- Μουτσόπουλος, Χ., Μ. (2003). Αυτοάνοσα συστηματικά ρευματικά νοσήματα ερωτήσεις-απαντήσεις. *Κοινωνία & Υγεία*; (3)
- Μουτσόπουλος, Χ., Μ. (2006). Εγκυκλοπαίδεια αυτοάνοσων νοσημάτων. Αθήνα: ΚΑΠΙΟΝ
- Phan, T. (2020). Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infection, Genetics and Evolution*, 79, 104211..
- Παπαχρήστου Π. & Ζερβού Μ. (2020). Διατροφή & Κορονοϊός (Covid-19). Ανασύρθηκε από <https://www.mednutrition.gr/portal/ygeia/alles-pathiseis/16655-diatrofi-koronoios> στις 23 Ιουνίου το 2021.
- Ρεντούκας, Η., & Λαζαρος, Γ. (2007). Συστηματικά ρευματικά νοσήματα και Καρδιαγγειακό Σύστημα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*; 24 (2).
- Rose, N., R. (2016). Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A review and Preview. *Am J Epidemiol*; 185 (5).
- Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*, 395(10223), 473-475..
- Savarino, A. (2006). A historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors. *Expert opinion on investigational drugs*, 15(12), 1507-1522.
- Sheahan, T. P. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications*, 11(1), 1-14.
- Σκοπούλη, Φ., Ν. (2003). Συστηματικός ερυθματώδης λύκος: το πρόσωπο των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων. *Κοινωνία & Υγεία*; (3).
- Stojanovich, L., & Marisavljevich, D. (2008). Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*; 7 (3).
- Σαλαμούρα, Μ. (2020). *Βιόηθικά*. 6 (2)
- Sontheimer, R. D. (2013). How does lupus affect? Lupus Foundation of America Ανασύρθηκε από <http://www.lupus.org/> στις 15 Μαρτίου 2021.
- Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., ... & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*, 95(7), 834-847.
- Wang, M. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.
- World Health Organization, ανασύρθηκε από <https://covid-19.who.int/> στις 24 Φεβρουαρίου 2021.

- Wu, C., & Zheng, M. (2020). Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of COVID-2019, has significant expression in nasal and mouth tissue, and is co-expressed with TMPRSS2 and not co-expressed with SLC6A19 in the tissues..
- Xia, S. (2019). Practical challenges and future perspectives of all-solid-state lithium-metal batteries. *Chem*, 5(4), 753-785.
- Yang, X. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481..
- Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F. et al. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*; 15.
- Zhernakova, A., S., C., W. (2013). Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune disease. *Nature Reviews Endocrinology*.
- Zhou, W., Liu, Y., Tian, D., Wang, C., Wang, S., Cheng, J., ... & Gao, Y. (2020). Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-3.
- Zhu, Y., Xie, J., Huang, F., Cao, L. (2020). Association between short-term exposure to air pollution and Covid-19 infection: Evidence from China. *Sci Total Environ*.