**V mövzu. İMMUN ÇATIŞMAZLIĞI SİNDROMLARI. ALLERGİYA.**

 ***Mühazirənin planı*:**

* İmmun çatışmazlığı sindromları və onların korreksiyasının ümumi prinsipləri;
* Allergiya haqqında ümumi məlumat;
* Allergik reaksiyaların və xəstəliklərin etiologiyası;
* Allergik reaksiyaların təsnifatı;
* Allergik reaksiyaların ümumi patogenezi;
* I tip-atopik və ya anafilaktik reaksiyalar;
* II tip-sitotoksik reaksiyalar;
* III tip-immunkompleks reaksiyalar;
* IV tip-lənggedişli hiperhəssaslıq reaksiyaları;
* Psevdoallergiya reaksiyaları;
* İmmunoloji tolerantlıq;
* Autoimmun xəstəliklər.

İmmun çatışmazlığı sindromları orqanizmin immun sisteminin zəif­ləməsi ilə əlaqədar yaranan patoloji proses olub, yad antigeni destruksiya, eliminasiya etmək qabiliyyətinin azalması və itirilməsi ilə səciyyələnir. Bi­rin­cili (anadangəlmə) və ikincili (qazanılmış) immun çatışmazlığı sind­rom­ları ayırd edilir.

Birincili immun çatışmazlığı sindromları immun sistemin irsi və ana­dangəlmə qüsuru nəticəsində yaranır. Defektin lokalizasiyasından və pozulma səviyyəsindən asılı olaraq, birincili immun çatışmazlığı sindrom­larının aşağıdakı formaları ayırd edilir:

* humoral;
* hüceyrəvi;
* qarışıq.

Humoral immun çatışmazlığı sindromları B-limfositlərin əmələ gəl­məsi və diferensiasiyası proseslərinin pozulması nəticəsində yaranır. Bu qrupa aiddir:

* Bruton sindromu (aqammaqlobulinemiya) – nəslə X xromosomu ilə əla­qəli resessiv ötürülür. Periferik limfoid toxumanın plazmatik hü­cey­rələrində fəallığın azalması, B-limfositlərdən asılı olan sahələrin in­kişafdan qalması ilə əlaqədar bütün immunoqlobulinlərin sintezi pozulur, humoral immun cavab yaranmır;
* Vest sindromu – əsasən IgA sintez olunmur. Tənəffüs və mədə-bağır­saq infeksiyalarına qarşı həssaslıq artır. Nəslə X xromosomu ilə əla­qəli resessiv ötürülür.

Hüceyrəvi immun çatışmazlığı sindromları T-limfositlərin əmələ gəl­məsi və diferensiasiyası proseslərinin pozulması nəticəsində meydana çıxır. Bunlara Day-Corc, Mak-Kyusik və Nezelof sindromları aiddir.

* Day-Corc sindromu – timus vəzisinin anadangəlmə aplaziyası olub, qal­xanabənzərətraf vəzinin inkişafdan qalması, “qurdağızlıq” və aorta qövsünün koarktasiyası ilə müşayiət olunur. Xəstədə tetaniya tut­maları müşahidə edilir. T-limfositlərin diferensiasiyası pozulduğu üçün hüceyrəvi immun cavab yaranmır. Timusdan asılı olmayan anti­genlərə humoral cavab isə saxlanılır;
* Mak-Kyusik sindromu – timus vəzisinin və periferik limfoid toxu­ma­nın timusdan asılı olan sahələrinin inkişafdan qalması ilə xarakterizə edilir və müxtəlif inkişaf qüsurları, məsələn, axondroplaziya ilə müşayiət olunur;
* Nezelof sindromu – nəslə autosom-resessiv yolla ötürülür. Bu zaman T-lim­fo­sit­lərin diferensiasiyası pozulur və hüceyrəvi immun cavab re­ak­siyaları yaranmır.

Qarışıq immun çatışmazlığı sindromları zamanı həm mərkəzi, həm də periferik limfoid toxuma hipoplaziyaya uğradığına görə humoral və hüceyrəvi immun cavab paralel surətdə zəifləyir. Bura Qlansman-Riniker, Lui-Barr və Viskott-Oldriç sindromları aiddir.

* Qlansman-Riniker sindromu (İsveçrə tipli aqammaqlobulinemiya) – nəslə autosom-resessiv yolla ötürülür, hüceyrə və humoral immun ca­vab mexanizmləri paralel surətdə pozulur. Xəstə uşaqlar nadir hallarda 2 yaşına qədər yaşayır;
* Lui-Barr sindromu – ataksiya və telean­giek­taziya ilə müşayiət olunur. Autosom-resessiv tipli irsi xəstəliklərə aid­dir. Xəstələrin ömrü nadir hallarda 20-30 ilə çatır;
* Viskott-Oldriç sindromu – ekzema və trombositopeniya ilə müşayiət olu­nan qarışıq immun çatışmazlığı sindromudur. Xəstələrin ömrü 10 ildən ar­tıq olmur, tez-tez residiv verən infeksion xəstəliklər yaranır və bəd­xas­səli mezenximal şişlər inkişaf edir. Nəslə X xromosomu ilə əlaqəli resessiv ötürülür.

İkincili immun çatışmazlığı sindromları ontogenezin müxtəlif mər­hə­lələrində endo- və ekzogen amillərin immun sistemə təsiri nəticəsində meydana çıxır. Etiologiyası olduqca müxtəlifdir: qidalanmanın, həzm pro­sesinin pozulması, şüaların təsiri, bədxassəli şişlər, virus infeksiyası, zülal it­kisi (məsələn, nefrotik sindrom), sarkoidoz, uremiya, leykozlar, limfo­ma­lar, timoma, immundepressantlarla müalicə və s.

Hal-hazırda ikincili immun çatışmazlığı vəziyyətləri arasında qaza­nıl­mış immun çatışmazlığı sindromu (QİÇS) geniş yayılmışdır. QİÇS immun sistemin retrovirusla – insan immundefisiti virusu (İİV) iləzədələnməsi nəticəsində meydana çıxır. İnfeksiya mənbəyi xəstə insandır. Xəstəlik əsasən cinsi, parenteral, transplasentar yolla və ana südü ilə ötürülür. İİV-in hədəfi əsasən CD4+ (Th1, Th2 və makrofaqlar) hüceyrələrdir. T-helperlərin çatışmazlığı aşağıdakılarla nəticələnir:

* Th1-in zədələnməsi nəticəsində T-killerlərin fəallığının pozulması;
* Th2-nin zədələnməsi nəticəsində B-limfositlər tərəfindən anticisim­lə­rin sintezinin azalması;
* limfokinlərin, xüsusilə IL-2, IFN-γ-nın sintezinin azalması ilə əlaqə­dar immun cavabın tənziminin pozulması.

İİV-ə yoluxmuş makrofaqlar B-hüceyrələri fəallaşdıran IL-6 azad edir, nəticədə B-hüceyrələrin poliklonal fəallaşması və hiperqammaqlo­bu­linemiya əmələ gəlir. Lakin QİÇS xəstələrində CD4+Th2 hüceyrələri zədə­ləndiyi üçün B-limfositlər yeni antigenlər haqqında məlumat ala bilmir və spesifik anticisimlə cavab vermək qabiliyyətlərini itirir. Nəticədə orqaniz­min infeksiyalara qarşı müdafiə reaksiyası zəifləyir.

İİV ilə yoluxmuş şəxslərdə şərti patogen mikrobların törətdikləri iltihabi xəstəliklərə tez-tez təsadüf edilir. Xəstələr adətən ikincili infeksion xəstəliklərdən ölürlər.

 ALLERGİYA HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT

Orqanizmin immun sistemi hüceyrədaxili və hüceyrədənkənar struk­tur­la­rın antigen tərkibinin sabitliyinə nəzarət edir. İmmun sistem yad anti­gen haq­qında məlumat aldıqda onu zərərsizləşdirir, destruksiyaya uğradır və orqanizm­dən kənarlaşmasını təmin edir. Lakin bu proses həmişə orqaniz­min xeyrinə ol­mur, bəzən yad antigenin kənarlaşdırılması onun hüceyrə, toxuma və orqanlarının zədələn­məsi, funksiyalarının pozulması hesabına baş verir və allergiya reaksiyaları ilə nəticələnir.

Allergiya immunoloji reaktivliyin patoloji forması olub, orqanizmin antigen təbiətli maddələrə qarşı həssaslığının yüksəlməsi və təhrif olunması nəticəsində toxumaların zədələnməsi ilə müşayiət olunan cavab reaksi­yasıdır.

Allergiya immunoloji reaktivliyin fizioloji forması olan immunitetdən bir sıra oxşar və fərqli xüsusiyyətləri ilə seçilir:

* allergiya da immunitet kimi növ reaktivliyinin bir forması olub, həmin növün qorunması üçün formalaşmışdır. Lakin ayrı-ayrı fərdlərə zədələyici təsir edə­­rək, xəstəliklə nəticələnə bilir. Allergiyanın qoruyucu xüsusiyyəti allergenin lokallaşdırılması, inaktivləşdirilməsi, destruksiyası və eli­mi­nasiyasından ibarətdir;
* həm immunitetin, həm də allergiyanın əsasını immun mexanizm (Ag+Ac və ya Ag+sensibilizasiya olunmuş T-limfosit) təşkil edir.

Qoruyucu immun reaksiyanın zədələnmə ilə gedən hiperhəssaslıq reaksiyası ilə əvəz olunmasında aşağıdakı mexanizmlərin böyük əhəmiyyəti vardır:

* irsi meyllik nəticəsində müxtəlif sinfə mənsub olan immunoqlo­bulin­lərin disbalansı və immunokompetent hüceyrələrin disfunksiyası;
* dəri və selikli qişaların keçiriciliyinin artması. Bu mexanizmin for­ma­laşmasında bağırsaq və tənəffüs sistemi orqanlarının iltihabi xəstə­lik­ləri böyük rol oynayır. Məsələn, kolit, enterit zamanı bağırsaq diva­rının keçiriciliyi artır. Normal halda bağırsaq divarından sorula bilmə­yən maddələr qana keçir və antigen kimi təsir göstərir. Qida aller­giyasının əmələ gəlməsində bu mexanizmin rolu böyükdür. Eləcə də tənəffüs yollarının iltihabı zamanı hava vasitəsilə tənəffüs üzvlərinə daxil olan bir sıra maddələr selikli qişadan keçərək, allergen kimi təsir edir və allergiya reaksiyası törədir;
* faqositozun patologiyası.

Allergik xəstəliklərin geniş yayılmasında stress vəziyyətinin, biosfe­rin çirklənməsinin, əmək şəraitinin və məişətin kimyalaşmasının, əhalinin dərman maddələrindən geniş istifadə etməsinin böyük rolu var. Eyni za­man­da əhali arasında yoluxucu xəstəliklərə qarşı geniş və məcburi vaksina­siyanın aparılması, müalicə məqsədilə zərdablardan istifadə olunması aller­gik xəstəliklərin yaranma riskini artırır. Məsələn, göyöskürəyə qarşı isti­fadə edilən vaksin bronxlarda β-adrenergik reseptorları blokada edərək, to­xu­maların histaminə həssaslığını yüksəldə bilər.

İnsanlarda allergiyaya meylliyin müəyyən edilməsi bir sıra meyarlara əsaslanır. Şərti olaraq həmin meyarları dörd qrupa ayırmaq olar: genetik, immunoloji, funksional və spesifik (allerqoloji).

Genetik meyar. Bir sıra allergik xəstəliklərə (bronxial astma, Kvinke ödemi və s.) meylliyin olması və onların irsən verilməsi çoxdan məlumdur. Aparılan statistik tədqiqatlar göstərir ki, Kvinke ödemi olan valideynlərin övladlarında bu xəstəlik 50%, ailəvi allergik riniti olanlarda isə 30-80% hallarda müşahidə edilir. Bronxial astması olan valideynlərin nəslində allergik xəstəliklərin yaranma riski 55,3%-ə qədər artır.

Son illərdə müəyyən xəstəliklərə meylliyin aşkar edilməsində genetik markerlərin öyrənilməsi daha geniş vüsət almışdır. Məsələn, allergik mənşəli bronxial astmanın genetik markerləri kimi HLA antigenləri (HLA-B13, HLA-Bw21 və HLA-Bw35) öyrənilir.

İmmunoloji meyar. İnsanın immun statusu immun sistem hüceyrə­lə­ri­nin miqdarını və funksional aktivliyini xarakterizə edən laborator göstərici­lə­rə əsasən qiymətləndirilir. Allergik xəstələrin qanında IgE-nin kon­sentra­siyası yüksək olur. Klinik allerqologiya üçün bu göstəricinin əhəmiy­yəti böyükdür. Başqa sözlə, qanda Th2-nin, eozinofillərin və IgE-nin səviy­yəsinin yüksəlməsi orqanizmin sensibilizasiyasını göstərir. Th2-dən azad olan IL-4 IgE-nin sekresiyasını stimulə edir, IL-5 isə eozinofillərin qanda miqdarını artırır.

Funksional meyar. Allergiyanın inkişafına şərait yaradan amillərə ana­dan­gəlmə və qazanılmış funksional defektlər aiddir. Məsələn, β-adreno­re­septorların fəallığının zəif olması (atopiyaya meyllik), bronxların histamin, asetilxolin kimi bioloji fəal maddələrə həssaslığının yüksək olması (bron­xial astmaya meyllik) və s.

Allergiyada qan serumu zülallarının histamini birləşdirmə qabiliy­yətinin (histaminopeksiya) öyrənilməsi böyük əhəmiyyətə malikdir. Qan serumu zülallarının histamini birləşdirmə aktivliyi normada 10-24 mkq/ml-ə bərabərdir. Allergiya zamanı bu fəallıq azalır və ya tamamilə itir.

Spesifik (allerqoloji) meyar. Yuxarıda qeyd etdiyimiz meyarlar müa­yi­nə olunan xəstədə sensibilizasiyanın yaranma ehtimalı haqqında məlumat ve­rir. Allergik xəstəliklər zamanı spesifik meyar isə etioloji amilin – allergenin aydınlaşdırılmasıdır. Bu məqsədlə allerqologiyada dəri və eliminasiya sına­ğından, in vitro allerqoloji testlərdən (radioallerqosorbent testi, Şelli testi, tosqun hüceyrələrin deqranulyasiya reaksiyası və s.) istifadə edilir.

 ALLERGİK REAKSİYALARIN VƏ XƏSTƏLİKLƏRİNETİOLOGİYASI

Orqanizmin sensibilizasiyasına və allergik reaksiyaların əmələ gəlmə­sinə səbəb olan antigen təbiətli maddələrə allergenlər deyilir. Antigenin allergenlik xüsusiyyəti onun quruluşundan, dozasından, orqanizmə daxil olma yolundan, fizioloji sistemlərin vəziyyətindən, irsi meyllikdən asılıdır.

Allergen orqanizmə xarici mühitdən daxil olarsa, ekzoallergen, orqa­niz­min özündə yaranarsa, endoallergen və ya autoallergen adlanır.

Ekzoallergenlər orqanizmə tənəffüs yollarından (bitki tozcuqları, ev və istehsalat tozları, bəzi dərman maddələri və s.), həzm sistemindən (qida və dərman allergenləri), dəri və selikli qişalardan (dərman, kosmetik mad­dələr, yuyucu tozlar, həşərat toksinləri) daxil olur. Bu allergenlər mənşəyinə görə infeksion və qeyri-infeksion olmaqla iki qrupa ayrılır.

Endoallergenlər (autoallergenlər). Bu allergenlər təbii və qazanılmış olur. Təbii endoallergenlərə normada immun sistemin təsirin­dən təcrid olunmuş orqan və toxumaların (göz bülluru, qalxanabənzər vəzi follikulları, kişi və qadın cinsiyyət vəziləri, sinir toxuması, daxili qulaq) dəyişikliyə uğramamış zülalları, yəni histohematik baryerlər vasitəsilə im­mun sistemin nəzarətindən kənarda qalmış orqanların komponentləri aiddir. Bu baryerlər embriogenez dövründə (bu dövrdə orqanizmin özünəməxsus zülallarına qarşı immunoloji tolerantlıq yaranır) immunokompetent hücey­rələrin həmin orqan və toxumaların antigenləri ilə təmasına imkan vermir. Bu isə sadalanan “baryerarxası”orqanların antigenlərinə qarşı immunoloji tolerantlığın yaranmamasına gətirib çıxarır, yəni orqanizmdə bu antigenlər əleyhinə immun cavab vermək qabiliyyətinə malik limfositlər klonu ya­ranmır. Histohematik baryerlərin tamlığının pozulması ilə müşayiət olunan patologiyalar zamanı limfositlər “baryerarxası” toxumalara keçərək, onların normal komponentləri ilə qarşılıqlı təsirdə olur, sensibilizasiya baş verir və autoallergiya inkişaf edir.

Qazanılmış endoallergenlər xarici mühit amillərinin təsirindən orqa­nizmin quruluşunu dəyişmiş özünəməxsus zülallarıdır. Bu amillərin tə­biətin­dən asılı olaraq, qazanılmış endoallergenlər qeyri-infeksion (yanıq, soyuq, şüa və s. təsirindən yaranan) və infeksion (mikroorqanizmlərin və on­ların həyat fəaliyyəti məhsullarının təsirindən yaranan) olur. İnfeksion qazanılmış endoallergenlər sadə və kompleks (toxuma+mikrob, toxu­ma+tok­sin) olmaqla iki qrupa ayrılır.

**ALLERGİK REAKSİYALARIN TƏSNİFATI**

Allergik reaksiyalar haqqında bir sıra təsnifatlar irəli sürülmüşdür. 1930-cu ildə Kuk tərəfindən verilən təsnifat sensibilizasiya olunmuş orqa­nizmlə allergenin təkrarən təmasından klinik əlamətlərin təzahür etdiyi döv­rə qədər olan müddətə əsaslanır. Bu təsnifata əsasən allergik reaksiyalar iki böyük qrupa bölünür:

* *sürətli allergik reaksiyalar* – klinik təzahürləri allergenin təkrarən sensibili­zasiya olunmuş orqanizmlə təmasından 15-20 dəqiqə sonra meydana çı­xır. Belə reaksiyalara anafilaktik şok, bronxial astma, pollinoz, övrə, Kvinke ödemi və s. aiddir;
* *ləng gedişli allergik reaksiyalar* – allergenin təkrarən sensibilizasiya olunmuş orqanizmlə təmasından 24-48 saat sonra yaranır. Bunlara tuberkulin tipli reaksiyaları, transplantatın ayrılmasını, kontakt dermatitini və s. misal göstərmək olar.

1963-cü ildə A.D.Ado tərəfindən allergik reaksiyaların patogenetik təs­nifatı irəli sürülmüşdür. O, allergik reaksiyaları patogenezinə görə iki qrupa bölmüşdür:

* *həqiqi allergik reaksiyalar* – bu zaman ilk dəfə orqanizmə daxil olan al­lergenə qarşı yüksək həssaslıq – *sensibilizasiya* yaranır. Sen­sibi­li­za­siya olunmuş orqanizmə eyni antigenin təkrarən təsiri zamanı allergen ona qarşı yaranmış anticisim və ya sensibilizasiya olunmuş T-lim­fo­sitlə birləşərək, allergik reaksiyaya səbəb olur;
* *yalançı allergik reaksiyalar (psevdoallergiya)* – allergenlə ilkin təmas za­manı sensibilizasiya olmadan meydana çıxır, klinik əlamətlərinə görə hə­qi­qi allergik reaksiyalara oxşayır. Bu reaksiyalar arasında fərq ondan iba­rətdir ki, psevdoallergik reaksiyaların əsasını immunoloji mərhələ təşkil etmir, yalnız patokimyəvi və patofizioloji mərhələ müşahidə olunur.

Hazırda allergik reaksiyaların Gell və Kumbs (1968) tərəfindən veril­miş patogenetik təsnifatından daha geniş istifadə edilir. Bu təsnifata görə allergik reaksiyalar bir neçə tip üzrə inkişaf edir:

* *I tip – atopik və ya anafilaksiya reaksiyaları;*
* *II tip – sitotoksik reaksiyalar;*
* *III tip – immunkompleks reaksiyalar;*
* *IV tip – ləng gedişli hiperhəssaslıq reaksiyaları.*

Bir çox allergik xəstəliklərin patogenezində yuxarıda göstərilən bir neçə mexanizm eyni zamanda iştirak edə bilər.

**ALLERGİK REAKSİYALARIN ÜMUMİPATOGENEZİ**

Allergik reaksiyaların inkişafında üç ardıcıl mərhələ ayırd edilir: *immunoloji*, *patokimyəvi*, *patofizioloji*.***İmmunoloji mərhələ.*** Allergenin ilk dəfə orqanizmə daxil olması ona qarşı spesifik anticisimlərin (və ya sensibilizasiya olunmuş T-limfositlərin) əmələ gəlməsinə səbəb olur. Bu anticisimlərin (və ya sensibilizə olunmuş T-limfositlərin) miqdarı artdıqca həmin allergenə qarşı həssaslıq da yüksəlir, yəni *sensibilizasiya* yaranır. Sensibilizə olunmuş orqanizmə həmin allergen təkrarən daxil olduqda anticisim və ya sensibilizə olunmuş T-limfositlərlə birləşir və Ag+Ac kompleksi əmələ gətirir. Bununla I mərhələ sona çatır və II mərhələnin başlanması üçün zəmin yaranır.

Sensibilizasiyanın *aktiv və passiv, monovalent, polivalent, çarpaz* for­malarıayırd edilir. *Aktiv sensibilizasiya* zamanı orqanizmə daxil olmuş al­ler­genə qarşı anticisimlər və ya sensibilizasiya olunmuş T-limfositlər orqa­niz­min öz immun sisteminin iştirakı ilə əmələ gəlir. Aktiv sensibili­zasi­ya­nın yaranma müddəti orqanizmin fərdi reaktivlik xüsusiyyətindən asılı olaraq müxtəlif olur (10-14 gün).

*Passiv sensibilizasiya* isə orqanizmə aktiv sensibilizasiya olunmuş digər orqanizmin qan serumunun (və ya limfosit kütləsinin) yeridilməsi zamanı inkişaf edir. Belə şəraitdə immun sistem anticisim və ya sensibilizasiya olunmuş T-limfositlərin yaranmasında iştirak etmir, yəni anticisimlər (və ya sensibilizasiya olunmuş T-limfositlər) orqanizmə hazır şəkildə daxil edilir. Passiv sensibilizasiya serumun yeridilməsindən 24-48 saat sonra əmələ gəlir. Bu müddətdə qan serumunda olan anticisimlər orqanizmə yayılaraq, toxuma və hüceyrələrə təsbit olunur.

Yalnız bir növ antigenə qarşı orqanizmin həssaslığının yüksəlməsi *monovalent,* eyni vaxtda bir neçə allergenə qarşı həssaslığın yüksəlməsi *po­li­valent sensibilizasiya* adlanır. Müəyyən bir allergen vasitəsilə sensi­bili­za­siya edilmiş orqanizmdə başqa allergenə qarşı yüksək həssaslığın əmə­lə gəlməsinə isə *çarpaz sensibilizasiya* deyilir. Çarpaz sensibilizasiyanın yaranması aşağıdakı kimi izah olunur: antigen təbiətli mad­də­lər bir neçə antigen determinantına (epitopa) malik ola bilər. Belə antigen tə­biətli maddə orqanizmə daxil olduqda hər epitopa müvafiq anticisim sin­tez olunur. Bəzən müxtəlif antigen təbiətli maddələr eyni epitop daşıya bilər. Bu halda bir antigenə qarşı sintez olunmuş anticisim eyni epitopa malik digər an­tigen təbiətli maddə ilə də birləşərək, immun reaksiya verə bilər.

Sürətli allergiya reaksiyalarının inkişafı anticisimlərlə, ləng gedişli allergiya reaksiyaları isə sensibilizə olunmuş T-limfositlərlə əlaqədardır;***patokimyəvi mərhələ.*** Bu mərhələdə allergen+anticisim (və ya aller­gen+sensibilizə olunmuş T-limfositlər) kompleksinin yaranması nəticəsində azad olan mediatorlar mürəkkəb biokimyəvi proseslərin inki­şafına təkan verir. Allergik reaksiyaların növündən asılı olaraq, əmələ gələn mediatorlar bir-birindən fərqlənir;***patofizioloji mərhələ.***Əmələ gələn mediatorların təsirindən hüceyrə, toxuma və orqanların zədələnməsi baş verir. Bu, özünü müxtəlif allergik reaksiya və xəstəliklərin klinik təzahürləri şəklində göstərir.

 **I TİP – ATOPİK VƏ YA ANAFİLAKSİYA REAKSİYALARI**

I tip allergik reaksiyalar yerli *(atopik)* və sistem xarakterli *(ana­fi­laksiya reaksiyaları)* olur. Sensibilizə olunmuş orqanizmə antigen dəri, mə­də-bağırsaq traktı və respirator yol ilə daxil olarsa, yerli, ümumi qan dövranına daxil olduqda isə sistem xarakterli reaksiyalar yaranır. Bu reaksiyalarda əsasən *IgE* (bəzən IgG4) işti­rak edir. IgE yüksək sitofilliyə malik olduğuna görə plazmada konsentrasiyası çox aşağıdır. Ona görə də seroloji reaksiyalarda təyin olunması çətinlik törədir. Bu xüsusiyyətinə görə digər immunoqlo­bu­lin­lərdən fərqlənir.Atopik reaksiyalarda irsi meyllik daha qabarıq nəzərə çarpır, ailəvi xarakter daşıyır. Belə şəxslərin qanında IgE titrinin normaya nisbətən çox olması bunu bir daha sübut edir. Atopik reaksiyalar immunoqlobulinlərin sintezini stimulə edən genlərin irsi defektidir. Bu zaman IgE-nin sintezi üstünlük təşkil edir. I tip allergik reaksiyaya irsi meylli olan insanların tosqun hüceyrələrində və bazofillərində IgE-yə spesifik reseptorların (FcERI) ekspressiyasının çox olması müşahidə edilir. Ona görə də bəzi maddələrin xarici mühitdən orqa­niz­mə daxil olması immun sistemin onlara qarşı yüksəlmiş və təhrif olun­muş cavabı ilə nəticələnir. Dəri və qida allergiyalarının bir çox formaları, po­llinoz, atopik dermatit, qeyri-infeksion bronxial astma və s. yerli reak­siyalara aiddir.

I tip allergik reaksiyaların inkişaf mərhələlərinin əsas xüsusiyyətləri bunlardır:

***İmmunoloji mərhələ.***Sensibilizasiya dövründə dendrit hüceyrələr antigen haqqında məlumatı Th2-yə ötürür. Belə cavab reaksiyası IL-4 vasitəsilə tənzim olunur və IgE (IgG4) sin­tez edən plazmatik hüceyrələrin əmələ gəlməsi ilə başa çatır. Sen­sibili­za­si­ya zamanı IL-4-lə yanaşı, Th2-dən azad olan digər sitokinlər (IL-3, IL-5, GM-CSF və s.) eozinofilləri prosesə cəlb edir. Eozinofillərdə (həmçinin B-lim­fositlərdə, makrofaq və trombositlərdə) IgE-nin ikinci reseptoru – FcERII ekspressiya olunur. IgE tosqun və bazofil hüceyrələrin yüksək affinliyə malik olan FcERI reseptoruna birləşir. Bir bazofildə 3000-dən 300000-ə qədər IgE molekulu təsbit ola bilər. Buna görə də bu hüceyrələrə *I sıra effektorhüceyrələr* deyilir. Mo­no­sit, eozinofil, trombosit və limfositlər isə IgE molekulunu az sayda birləş­dir­diyinə görə *II sıra effektor hüceyrələr* hesab edilir.

Beləliklə, allergen orqanizmə birinci dəfə daxil olduqda IgE-nin sintezinə başlanğıc verir. Sintez olunmuş IgE-lər Fc fraqmenti ilə bazofil və tosqun hüceyrələrin səthinə təsbit olur. Nəticədə orqanizmdə sensibilizasiya yaranır. Sensibilizə olunmuş orqanizm təkrarən həmin allergenlə təmasda olduqda I sıra effektor hüceyrənin səthində Ag+Ac kompleksi əmələ gəlir. Belə şəraitdə effektor hüceyrələrin fəallaşması və deqranulyasiyası üçün allergenin iki molekul IgE ilə birləşməsi kifayətdir. Bundan sonra ikinci mərhələ başlayır.

***Patokimyəvi mərhələ.***Bu mərhələnin əsasını tosqun hüceyrələrdən və bazofillərdən mediatorların azad olması təşkil edir (*şəkil 13.3*). Tosqun hü­ceyrələr (toxuma bazofilləri və ya mastositlər) birləşdirici toxuma hücey­rə­ləri olub, əsasən damar və sinir lifləri boyunca, dəri və tənəffüs yollarında yerləşir. Bu hüceyrələrdən aşağıdakı mediatorlar azad olur:

* *birincili mediatorlar* – histamin, proteazalar, neytrofillərin və eozi­no­fillərin xemotaksis amilləri (bu mediatorlar tosqun hüceyrələrin deqra­nulyasiyası zamanı 10-20 dəqiqə ərzində azad olur);
* *ikincili mediatorlar*. Bunlara:
* yeni sintez olunan lipid mediatorları (LTB4, LTC4, LTD4, PGD2, PAF – 2-6 saat sonra sintez edilir);
* sitokinlər (IL-4, IL-5, IL-13 və s. – 24-48 saat sonra sintez edilir) aiddir.
* Tosqun hüceyrələrin səthində Ag+Ac kompleksinin əmələ gəlməsi bir sıra ardıcıl biokimyəvi reaksiyalara səbəb olur, bu isə tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyasına gətirib çıxarır: membrandanasılı fermentlər – fosfo­li­paza C və adenilatsiklaza fəallaşır, inozitol-1,4,5-trifosfat, 1,2-diasilqliserin və s.AMF əmələ gəlir. İnozitol-1,4,5-trifosfat və s.AMF kalmodulini (Ca2+ ion­larını birləşdirən zülal) fosforlaşdırıb fəallaşdırır. Nəticədə Ca2+ endo­plazmatik retikulumdan sitoplazmaya keçir. Bu proses s.AMF-in və 1,2-dia­silqliserinin iştirakı ilə proteinkinaza C-ni fəallaşdırır. Proteinkinaza C hüceyrədaxili fermentləri – Ca2+-dan asılı fosfolipaza A2-ni fosforlaşdırır. Bu zaman qranullarda olan mikroborucuqlar plazmatik membrana doğru dar­tılır. 1,2-diasilqliserin, onun parçalanma məhsulları və fəallaşmış fos­fo­lipaza A2-nin təsiri ilə tosqun hüceyrələrin membranları struktur dəyi­şik­liklərinə uğrayır və onlarda mikroborucuqlar əmələ gəlir. Nəticədə tosqun hüceyrənin qranullarında depolaşmış (birincili) və hüceyrənin fəallaşması nəticəsində əmələ gəlmiş mediatorlar (ikincili) həmin borucuqlardan xaricə çıxır. Bazofil və tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyası nəticəsində neytro­fil­lərin və eozinofillərin xemotaksis amili ifraz olunur, bunlar isə ikinci sıra effektor hüceyrələrin ətrafında toplanaraq, onları fəallaşdırır, bioloji fəal maddələr və fermentlər ifraz olunur. Bunların bir hissəsi zədələnmə me­dia­tor­ları (məsələn, epitel hüceyrələrinə toksik təsir göstərən zülal – eozino­fillərin kation zülalları), digər hissəsi isə zədələnmə mediatorlarını parça­la­yan fermentlərdir (məsələn, eozinofillərdən azad olan arilsulfataza leyko­trienləri, histaminaza histamini parçalayır).
* Tosqun hüceyrələrdən azad olan mediatorlar və onların təsir effektləri aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir.

***Patofizioloji mərhələ.***Mediatorların təsirindən müxtəlif toxuma və or­qanlarda meydana çıxan zədələnmə iltihabi prosesin inkişafına səbəb olur. Bu zaman müvafiq toxuma və orqanlarda mikrosirkulyator pozulmalar ya­ra­­nır, damar keçiriciliyi artır, ödem inkişaf edir. İltihabi prosesin lo­ka­li­za­si­yasından asılı olaraq, müxtəlif klinik əlamətlər təzahür edir. Məsələn, tə­nəf­füs orqanlarının zədələnməsi bronxial astmanın klinik əlamətlərinin inki­şa­fına: bronxların spazmına, seliyin hipersekresiyasına, tənəffüsün çətinləş­mə­sinə səbəb olur. İltihabi prosesin digər toxuma və orqanlarda inkişafı mü­vafiq olaraq, allergik rinit, konyunktivit, övrə, dermatit, qastro­ente­ro­ko­lit və s. şəklində təzahür edir. İnsanda müşahidə olunan aşağıdakı xəstə­liklərin əsasını I tip allergik reaksiyalar təşkil edir:*bronxial astma,pollinoz,övrə,kvinke ödemi, atopik dermatit.*

***Anafilaksiya reaksiyaları.*** *Anafilaksiya (“ana” –* əks*, “phylaxia” –* müdafiə*) –* yad zülalın təkrarən parenteral yeridilməsinə qarşı orqanizmin qazanılmış hiperhəssaslıq vəziyyətidir. Müxtəlif təcrübələrdə müşahidə etmişdir ki, at zərdabının təkrarən peritondaxili yeridilməsi hey­vanların tezliklə ölümünə səbəb olur. Tədqiqatların nəticələri göstərmişdir ki, alınma şəraitindən asılı olaraq, anafilaksiya yerli və ya ümumi reak­si­ya­lar şəklində özünü göstərə bilər. Ümumi reaksiyaların ən qabarıq təzahür forması anafilaktik şok adlanır.

*Klassik anafilaksiya şokunu* ilk dəfə 1912-ci ildə eksperimentdə dəniz donuzlarında *A.M.Bezredko* almışdır. Anafilaktik şok yaratmaq üçün heyvanın dərisi altına çox kiçik dozada (0,1 ml – sensibilizasiyaedici doza) normal at zərdabı və ya yumurta ağı zülalı inyeksiya edilir (aktiv sensibilizasiya). 2-ci həftənin sonunda sensibilizasiya maksimal səviyyəyə çatır. Sonra hey­vanın qan dövranına həmin zülalın sensibilizasiyaedici dozasından 10 dəfə artıq miqdarı (həlledici doza) yeridilir. 1-2 dəqiqədən sonra heyvan narahat olur, tükləri pırpızlaşır, pəncəsi ilə üzünü qaşıyır, sidik və nəcis xaric olur, qıcolma müşahidə edilir. Qan təzyiqi əvvəlcə yüksəlir, sonra vazomotor mərkəzin iflici nəticəsində təzyiq enir. Bronxların saya əzələləri spazma uğrayır, tənəffüs çətinləşir, küylü tənəffüs yaranır. Dəniz donuzlarında ağciyərlər “şok orqanı” hesab edilir. Dovşanlarda da “şok orqan” ağciyərlər, itlərdə isə qaraciyərdir.

Passiv sensibilizasiya almaq üçün aktiv yolla sensibilizə olunmuş hey­van­dan alınan qan serumu intakt heyvana vurulur (10-15 ml). Sensibilizə olun­muş heyvanın qan serumunda yad zülala qarşı anticisimlər olduğu üçün intakt heyvanda sensibilizasiya vəziyyəti tez yaranır (24-48 saat müddə­tində). Bundan sonra heyvana normal at zərdabının həlledici dozası inyek­siya edildikdə anafilaktik şok əmələ gəlir.

Anafilaktik şok insanlarda da müşahidə oluna bilər. Adətən penisillin və digər antibiotiklərin inyeksiyasından, sulfanilamid, vitamin, müalicəvi zərdab, vaksin, rentgenokontrast maddələrin istifadəsindən sonra yaranır. Bu zaman dəridə qaşınma və səpgi, tənəffüsün çətinləşməsi, qarında spastik ağrılar, diareya, qusma müşahidə edilir, arterial təzyiq aşağı düşür. Qeyri-iradi sidik ifrazı, qıcolma, tənəffüsün çətinləşməsi, kollaps, huşun itməsi baş verir.

Bütün allergik reaksiyalarda olduğu kimi, anafilaktik şokun da *im­mu­noloji (sensibilizasiya), patokimyəvi, patofizioloji* mərhələləri ayırd edilir*.* Əgər maksimal sensibilizə olunmuş orqanizmə allergenin (anafilaktogenin) həlledici dozası dəri içərisinə yeridilərsə, yerli anafilaksiya (Overi feno­me­ni), qan dövranına daxil edilərsə, ümumi anafilaksiya reaksiyası (anafilaktik şok) inkişaf edər. Bu, deqranulyasiyaya uğrayan tosqun hüceyrələrin lokali­zasiyasından və azad olan mediatorların konsentrasiyasından asılıdır. Aller­genin həlledici dozası dəri içərisinə yeridildikdə yalnız həmin nahiyədəki tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyası hesabına yerli reaksiya, ümumi qan dövranına daxil edildikdə isə orqanizm səviyyəsində sistem xarakterli reak­si­ya baş verir. Ümumi reaksiyalar zamanı külli miqdarda azad olan media­tor­ların təsirindən arteriollar genişlənir, periferik müqavimət azalır, qan təzyiqi aşağı düşür. Eyni zamanda damar keçiriciliyinin artması nəticəsində qanın maye hissəsi hüceyrəarası sahəyə keçir və dövr edən qanın həcmi azalır. Bronx və bronxiolların (həmçinin mədə-bağırsaq traktının, uşaqlığın) sa­ya əzələlərinin spazmı, ağciyər və qırtlağın ödemi, kəskin tənəffüs çatış­mazlığı inkişaf edir. İnsanlarda anafilaktik şok zamanı ölüm kəskin tənəffüs və ürək-damar çatışmazlığından baş verir.

Klassik anafilaktik şok inkişaf edən orqanizmləri 95% hallarda şok və­ziyyətindən çıxarmaq mümkün olmur. Xəstə şok vəziyyətindən 5% hal­lar­da çıxa bilir və müvəqqəti *desensibilizasiya* (hiposensibilizasiya) halı ya­ranır, yəni orqanizm allergenə qarşı həssaslığını itirir. Bu zaman anti­cisimlər anafilaktogenlə birləşməyə sərf olunduğundan tosqun hüceyrələrin səthindəki Ig E kəskin azalmış olur. Ona görə də təkrarən daxil edilən anafilaktogenlə birləşə biləcək anticisimlər olmur və tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyası baş vermir. Desensibilizasiya dövrü 2-3 həftə davam edir.

Sensibilizə olunmuş orqanizmlərdə süni desensibilizasiya aparmaqla anafilaktik şokun yaranmasının qarşısını almaq mümkündür. Bu, ilk dəfə 1912-ci ildə A.M.Bezredko tərəfindən tədqiq edilmişdir. Desensibili­zasiyanın mahiyyəti ondan ibarətdir ki, sensibilizə olunmuş orqanizmə al­ler­genin kiçik dozasının müəyyən sxem üzrə yeridilməsi onun həmin aller­ge­­nə qarşı həssaslığının tədricən zəifləməsinə (hiposensibilizasiya) və iti­ril­məsinə (desensibilizasiya) səbəb olur. Belə orqanizmə allergenin həlledici dozası yeridildikdə Ag-IgE kompleksi az miqdarda əmələ gəlir, bu isə kəskin al­lergiya reaksiyalarının formalaşması üçün kifayət deyil. Sensibilizasiyanın bu yolla aradan qaldırılmasına *spesifik desensibilizasiya* deyilir. Belə immu­noterapiya allergenə qarşı bu yolla yönələn effektli müalicə metodu kimi müasir dövrdə də əhəmiyyətini itirməmiş və klinikada tətbiq olunmaqdadır.

*Qeyri-spesifik desensibilizasiya* antiallergik dərman preparatları ilə anafilaksiyanın hər üç mərhələsinə qarşı aparılır. Bu, sensibilizasiya mərhə­ləsində anticisim sintezini şüalanma, qlükokortikoidlər və sitostatiklərlə zəif­lətməklə, patokimyəvi mərhələdə mediatorların sintezini azaltmaq və onları neytrallaşdırmaqla (antihistamin preparatları və s.), patofizioloji mər­hələdə isə ikinci qrup hədəf hüceyrələrinə təsir etməklə aparılır. Qeyri-spe­sifik desensibilizasiya allergiya zamanı radikal müalicə hesab olunmur. Be­lə ki, xəstə spesifik allergenlə (orqanizmi sensibilizə edən) təmasda olarsa, allergik reaksiya yenidən inkişaf edə bilər.

 **II TİP – SİTOTOKSİK REAKSİYALAR**

Sitotoksik reaksiyaların yaranmasında mikroblar, ibtidailər, şiş hücey­rə­ləri, membranının səthi komponentləri dəyişikliyə uğramış hüceyrələr və s. an­tigen rolunu oynaya bilər. Zədələyici amillərin təsirindən orqanizmin nor­mal hü­ceyrələri antigenlik xüsusiyyəti əldə edir. Bu zaman əmələ gələn auto­an­ticisimlər hədəf hüceyrələrin səthindəki antigenlə birləşir, onları lizisə uğradır.

Kimyəvi maddələr, xüsusilə dərman preparatları hüceyrə mem­bra­nı­nın dəyişməsində əhəmiyyət kəsb edir. Sitoplazmatik membranın antigen xüsusiyyəti əldə etməsi hüceyrə membranındakı dəyişikliklər (yeni antigen­lərin əmələ gəlməsi) və ya membran zülalları ilə birləşmiş komplekslərin ya­ranması ilə əlaqədardır. Məsələn, metildofa ilə müalicə apardıqda gös­tərilən mexanizmlərdən biri ilə autoimmun hemolitik anemiya yarana bilər. Bir sıra bakterial, virus, parazitar xəstəliklər zamanı toxuma hüceyrələrinə qarşı autoanticisimlər yaranır, bu da hemolitik anemiya, trombositopeniya və s. ilə nəticələnə bilər.Sitotoksik reaksiyaların inkişafında aşağıdakı mərhələlər ayırd edilir:***immunoloji mərhələ.*** Allergenə qarşı IgG1, IgG2, IgG3 və IgM sin­findən olan anticisimlər əmələ gəlir. Bu anticisimlər komplement sistemini klassik yolla fəallaşdırmaq, opsonizasiya və toxumalara keçmə və s. xüsusiyyətlərinə malikdir;***patokimyəvi mərhələ.*** Komplement sisteminin klassik yolla fəal­laş­ması nəticəsində yaranan membrana həmləedici kompleks hədəf hüceyrələri zədələyərək, onlardan lizosomal fermentlərin və oksigenin fəal formalarının azad olmasına səbəb olur. Mediatorların təsir effekti aşağıdakı yollarla həyata keçirilir:f*aqositoz.* Hədəf hüceyrənin səthində fiksə olunan IgG, IgM və komp­le­mentin C3b komponenti opsonizasiyaedici xassəyə malikdir. Sət­hin­də bu opsoninlərə qarşı reseptorlara malik olan faqositlər hədəf hücey­rəni udub, lizosomal fermentlərin köməyi ilə parçalayır;*komplementdənasılı sitoliz.* Ag+Ac kompleksi hədəf hüceyrənin sət­hin­də təsbit olub, komplementlə birləşir və onu klassik yolla fəal­laş­dırır. Fəallaşma nəticəsində mediatorlar (komplementin kompo­nent­ləri: C4b2a3b; C3a; C5a; C567; C5678; C56789) əmələ gələrək, hü­ceyrələri lizisə uğradır. Hədəf hüceyrənin lizisinin səbəbi trans­mem­bran kanalların əmələ gəlməsi və hüceyrənin içərisinə suyun keç­məsidir;*anticisimdənasılı hüceyrə sitotoksikliyi.* Bu, killer hüceyrələrin IgG və IgM sinfindən olan anticismin Fc fraqmentinə birləşməsi ilə həyata keçirilir. NK hüceyrələr hədəf hüceyrəni perforinlərin və oksigenin fəal formalarının köməyi ilə lizisə uğradır.***Patofizioloji mərhələ.*** Sitotoksik allergik reaksiyalar zamanı yuxarıda təsvir edilən yollarla hədəf hüceyrələr zərərsizləşdirilir. II tip allergik reak­siyalar Qreyvs xəstəliyi, myasthenia gravis, yenidoğulmuşların hemolitik xəstəliyi, pemfigus vulgaris, Verlhoff xəstəliyi, monogen mutasiya hesabına yaranan şəkərli diabet, Qudpasçer sindromu və s. patologiyaların patogenezinin əsasını təşkil edir.

**III TİP *–* İMMUNKOMPLEKS REAKSİYALAR**

III tip allergik reaksiyaların inkişafı dövr edən immun komplekslərlə əlaqədardır. Allergen rolunu bakteriyalar, viruslar, göbələkciklər, dərman pre­paratları, qida maddələri oynayır. Bu tip allergik reaksiyaların yaranması üçün allergenlərin həll olmuş formada olması vacib şərtdir. Adətən əmələ gələn belə komplekslər faqositoza uğrayır və orqanizmdən kənarlaşdırılır. Orqanizmə arasıkəsilmədən daxil olan antigenlərə qarşı immun sistemin be­lə reaksiyası normaldır. Ancaq bir sıra hallarda reaksiyanın belə gedişi po­zu­lur və toxumaların zədələnməsi baş verir. Bunun üçün orqanizmdə aşa­ğıdakı şərait olmalıdır:

* antigenin cüzi artıqlığı;
* immun komplekslərin əmələ gəlmə sürətinin onların eliminasiya sürə­tindən üstün olması;
* komplekslərin qan dövranında dövretmə müddətinin artması. Bunun səbəbi ya faqositlərin həmin kompleksi udma qabiliyyətinin pozul­ma­sı, ya da antigenin orqanizmdə uzun müddət dövr etməsi ilə əlaqədar komplekslərin fasiləsiz yaranmasıdır;
* mikrosirkulyator damarların müəyyən hissəsində keçiriciliyin artması.

İmmunkompleks reaksiyaların gedişində də immunoloji, patokimyəvi və patofizioloji mərhələlər ayırd edilir:***immunoloji mərhələ.*** Qeyd olunan allergenlərə qarşı IgM, IgG1, IgG2 və IgG3 sinfindən olan presipitasiya etmək qabiliyyətinə malik anticisimlər sintez olunur. Dövr edən immun komplekslərin hamısı allergik reaksiya törətmir. İri, orta və kiçik ölçülü immun komplekslər ayırd edilir. Kompleksin ölçüsü antigen və anticisimlərin miqdarından, eləcə də onların bir-birinə olan nisbətindən asılıdır.*İri ölçülü immun komplekslər* anticisimlərin miqdarı çox olduqda əmə­lə gəlir. Bu komplekslər sürətlə faqositoza uğradılaraq, qan cərəyanından kə­­narlaşdırıldığı üçün patogen təsir göstərmir. *Kiçik ölçülü immun kompleks­lər* antigenin miqdarı çox olduqda əmələ gəlir. Bu komplekslər uzun müddət qan­da və ya toxuma mayesində dövr edir, lakin zəif zədələyici aktivliyə malikdir. *Orta ölçülü immun komplekslər* isə antigenin cüzi miqdarda artıq olması şəraitində əmələ gəlir. Bu komplekslər presipitatlar əmələ gətirir, komplementi klassik yolla fəallaşdırır və III tip allergik reaksiyaların inkişafına səbəb olur;***patokimyəvi mərhələ.***İmmunkompleksreaksiyaların inkişafında komple­mentin C3, C4, C5-9 komponentləri, lizosomal fermentlər, oksi­ge­nin fəal formaları, kininlər, xüsusilə bradikinin, həmçinin histamin, sero­to­nin (bunların mənbəyi tosqun hüceyrələr, bazofillər, trombositlərdir) iştirak edir. Bu, immun komplekslərin qanda dövr etməsi və komplementin fəallaşması hesabına müxtəlif hüceyrə membranlarının lizisi ilə əlaqədardır. Beləliklə,immun kompleks reaksiyaların inkişafında həm I, həm də II tip allergik reaksiyaların mediatorları iştirak edir;***patofizioloji mərhələ.*** Qanda və limfada dövr edən immun komp­leks­lər mikrosirkulyator damarların divarına presipitasiya edərək, onları zədə­lə­yir. Bu isə həmin damarların qidalandırdığı toxuma və orqanlarda iltihabın inkişafı ilə nəticələnir. Antigen ekstravaskulyar (interstisial) sahədə olarsa, əmələ gələn immun komplekslər toxumalarda toplanır, müvafiq nahiyəni zədələyir. İltiha­bın lokalizasiyasından asılı olaraq müvafiq xəstəliklər ya­ranır.Allergik alveolit, bir sıra dərman və qida allergiyaları, sistem qırmızı qurdeşənəyi, düyünlü periarteriit, vaskulit, qlomerulonefrit, revmatoidli artrit, psoriaz, serum xəstəliyi və s. patologiyaların patogenezində III tip allergik reaksiyalar aparıcı rol oynayır. Bəzən qanın proteolitik sistemlərinin fəallaş­ması yayılmış damardaxili laxtalanma sindromunun inkişafı ilə nəticələnir.

III tip allergik reaksiyalar zamanı inkişaf edən morfoloji dəyişikliklər dovşanlar üzərində *Artyusfenomenində* öyrənilmişdir. Artyus fenomeni*–* nekrozla gedən yerli hiperergik reaksiyadır. Vak­sin­lərin, müalicəvi zərdabların, dərman preparatlarının (antibiotiklər) in­yek­siya edildiyi nahiyələrdə yaranır. Bu məqsədlə heyvanın dərisi altına normal at zərdabı yeridilir. İnyeksiyalar hər 5 gündən bir təkrarlanır. 2-3-cü inyeksiyadan sonra at zərdabı yeridilən nahiyədə iltihab əlamətləri (hipere­miya, eritema, qansızma ocaqları), 5-ci inyeksiyadan sonra isə nekroz yaranır. Mikroskopik müayinə zamanı damarların mənfəzində və divarında presipitatların toplanması, birləşdirici toxumanın müxtəlif dərəcəli pozul­maları, neytrofil və eozinofil infiltrasiyası, venulaların trombositlərlə tıxan­ması və qansızma müşahidə edilir. İmmunoflüoresent metodla zədələnmə nahiyələrində immunoqlobulin və komplement komponentləri aşkar edilir.

 **IV TİP – LƏNG GEDİŞLİ HİPERHƏSSASLIQ REAKSİYALARI**

IV tip allergik reaksiyalarda hüceyrədaxili mikroorqanizmlər (vərəm, brusellyoz, salmonellyoz, difteriya, qızılca, çiçək, herpes), göbələkciklər, toxuma zülalları və s. antigen rolunu oynayır. Ləng gedişli hiperhəssaslıq reak­siyalarının əsas fərqləndirici cəhəti ondan ibarətdir ki, burada an­ti­ci­simlər deyil, allergenə qarşı spesifik reseptoru olan effektor T-limfositlər iştirak edir. Ona görə də eksperimentdə passiv sensibilizasiya yaratmaq üçün eyni növlü bir heyvandan digərinə qan serumu deyil, limfosit kütləsi köçürülməlidir. Ləng gedişli hiperhəssaslıq reaksiyalarında hüceyrəvi im­mun cavab üçün səciyyəvi olan bütün hüceyrələr: makrofaqlar, tənzim­lə­yici, effektor və yaddaş hüceyrələri iştirak edir.IV tip hiperhəssaslıq reaksiyalarının patogenezinin müəyyən xüsusiy­yətləri vardır:*i****mmunoloji mərhələ***. Bu mərhələdə orqanizmə düşmüş antigen tə­biət­li maddə makrofaqların təsirinə məruz qaldıqdan sonra antigen haqqında mə­lumat Th1-ə ötürülür. IV tip hiperhəssaslıq reaksiyaları spesifik sen­sibilizə olunmuş T-limfositlərlə tənzim olunur və iki mexanizmlə həyata ke­çirilir: CD4+ Th1-hüceyrələrin iştirakı ilə gedən *ləng gedişli hiperhəssaslıq reaksiyaları* və CD8+ T-killerlərin iştirakı ilə gedən *birbaşa sitotoksiklik.*CD4+ Th1-hüceyrələrin azad etdiyi sitokinlər (IL-2, IL-12; IFN-γ) digər effektor hüceyrələri allergenin olduğu nahiyəyə cəlb edir. Burada makrofaqlar antigen daşıyan hüceyrəni faqositoza uğradır. Sitotoksik reak­siyalarda isə CD8+ T-hüceyrələr bilavasitə antigen daşıyan hüceyrələri li­zisə uğradır;***patokimyəvi mərhələdə*** mediatorlar xaric olur;***patofizioloji mərhələ.*** Klinik əlamətlərin təzahürü etioloji amilin tə­biətin­dən və patoloji prosesin hansı toxumada (dəridə, oynaqlarda, daxili orqanlarda) getməsindən asılıdır. İltihab infiltratında (qranulematoz ocaqda) mononuklear hüceyrələr – limfosit, monosit, makrofaqlar daha çox olur*.* Ləng gedişli hiperhəssaslıq reaksiyalarının əsas fərqləndirici xüsusiyyəti etioloji amilə və onun məhsullarına qarşı mononuklear iltihabi reaksiyanın inkişafıdır. Belə ki, etioloji amil (antigen) eliminasiya edilə bil­mədiyindən xronik iltihab – qranulema yaranır. (Bu haqda məlumat iltihab bəhsində verilmişdir). IV tip sitotoksik reaksiyalarda isə antigen daşıyan hüceyrələrin məhvi müvafiq toxuma və orqanların zədələnməsi ilə müşayiət olunur.

Tuberkulin sınağı, kontakt dermatiti, transplantatın ayrılma reaksiyası, bir sıra allergik, infeksion və autoimmun xəstəliklərin, şiş əleyhinə immun müdafiənin, I tip şəkərli diabetin və s. patogenetik əsasını IV tip allergik reaksiyalar təşkil edir.

*Tuberkulin sınağı* – CD4+ lənggedişli hiperhəssaslıq reaksiyalarının klassik nümunəsidir. Bu sınaq orqanizmin vərəm mikobakteriyaları ilə sensibilizasiya olunmasını aşkar etmək məqsədilə aparılır.

*Kontakt dermatiti* – CD4+ lənggedişli hiperhəssaslıq reaksiyalarına aiddir. Bitki zəhərlərinin və məişətdə istifadə olunan kimyəvi maddələrin dəri ilə təkrarən kontaktı nəticəsində yaranır, intraepidermal vezikulların əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunur.

*Transplantatın ayrılma reaksiyası.* XX əsrdə tibbin inkişafı orqanların köçürülməsində böyük dönüş yaratdı. Ürək, qaraciyər, sümük iliyi, böyrək və s. köçürülməsi dünyanın bütün ölkələrində geniş surətdə tətbiq edilir. Or­qa­niz­mə köçürülən istənilən toxuma və ya orqan resipientin antigen ho­meo­sta­zını pozur. Resipientin immun sistemi buna müvafiq reaksiya ilə cavab verir. Bu reaksiyaların mexanizmi bütövlükdə immun sistemin yad antigen­lərə qarşı verdiyi cavabdan ibarət olub, iki mexanizmlə həyata keçir. *Bila­vasitə cavab.* Resipientin CD4+T hüceyrələri donorun MHC II ilə təqdim etdiyi antigeni tanıyaraq, proliferasiyaya uğrayır, sitokinlər ifraz edərək, lənggedişli hiperhəssaslıq reaksiyasını yaradır. CD8+ isə MHC I mole­kullarını tanıyır, donorun hüceyrələrini məhv edən sitotoksik T-limfositlərə çevrilir. *Dolayı cavabda* isə antigenlər resipientin APC-ləri tərəfindən təq­dim olunur, donorun hüceyrələrini lokal lənggedişli hiperhəssaslıq reaksi­yası ilə zədələyir, həm də anticisim yaratması üçün B- hüceyrələri stimulə edən CD4+ hüceyrələri fəallaşdırır.

Köçürülən hüceyrələrin səthində Ag+Ac kompleksinin yaranması II və III tip hiperhəssaslıq reaksiyalarının inkişafına səbəb olur. Hüceyrə nek­rozu, immun komplekslərin damar divarlarında toplanması komplementi fəal­laşdırır, bu da nekrozlaşan vaskulit və ya in­timanın damar daralmasına səbəb olan xronik fibrozu ilə nəticələnir. Beləliklə, transplantatın ayrılma reak­siyasının patogenezində hiperhəssaslığın IV, III və II tipləri iştirak edir. Ona görə də transplantasiyanın uğurlu alınması üçün bu reaksiyaların inkişafının qarşısı alınmalıdır.

İmmun sistemi həddən çox zəiflədilmiş resipientə köçürülən toxu­ma­da immunokompetent hüceyrələr çox olarsa, “*transplantat sahibinin əley­hinə*” reaksiyası baş verər. Belə vəziyyətə sümük iliyinin transplantasiyası zamanı daha çox rast gəlinir. Bu zaman donorun im­munokompetent hüceyrələri tərəfindən resipientin toxumaları yad kimi qəbul olunur, onlara qarşı lənggedişli hiperhəssaslıq və sitotoksik reaksiyalar inkişaf edir. Bu zaman ən çox qaraciyər, dəri və bağırsaq epitelinin zədələnməsi müşahidə olunur.

 **PSEVDOALLERGİYA REAKSİYALARI**

Psevdoallergiya reaksiyaları klinik təzahürlərinə görə həqiqi allergik reaksiyalara oxşayır, lakin inkişaf mexanizmində immunoloji mərhələ iştirak etmir və proses patokimyəvi mərhələdən başlayır. Psevdo- və həqiqi allergik reaksiyaların patokimyəvi mərhələsində eyni mediatorların əmələ gəlməsi onların klinik təzahürlərinin də oxşarlığını izah edir. Psevdoallergiya törədən maddələrə *psevdoallergenlər* deyilir. Psevdo­allergenlər bilavasitə effektor hüceyrələrə (tosqun hüceyrələr, bazofillər) və ya bioloji mayelərin komponentlərinə təsir edib, hüceyrələrdən mediator­ların azad olmasına və humoral mənşəli mediatorların fəallaşmasına səbəb olur. Psevdoallergiya ən çox dərman maddələri və qida məhsullarından əmələ gəlir. Qeyri-narkotik analgetiklər, kontrast maddələr, plazmaəvəz­edici mayelər, plazma və s. kimi maddələr psevdoallergiya törədə bilər.Psevdoallergiyanın inkişafında *tosqun hüceyrələrin və bazofillərin qey­ri-adekvat deqranulyasiyası, araxidon turşusu metabolizminin, komple­ment sisteminin aktivləşməsinin pozulması* mühüm rol oynayır.*Tosqun hüceyrələrin və bazofillərin qeyri-adekvat deqranulyasiyası –histamin tipli psevdoallergiya (anafilaktoid reaksiya).* Müxtəlif fiziki (şüa­lar, soyuq, isti), kimyəvi amillər, qida maddələri (balıq, tomat, şokolad, çi­yə­lək və s.) bəzən tosqun hüceyrələrə bilavasitə təsir edərək, histamini azad edir.Histaminin səviyyəsinin qanda çoxalması həmişə onun artıq miqdarda azad olması ilə deyil, həmçinin onun inaktivləşməsinin (histaminaza, monoaminooksidaza və s. ilə) pozulması ilə də əlaqədar ola bilər.*Araxidonturşusunun metabolizminin pozulması ilə bağlı olan psev­do­allergiya reaksiyaları.* Siklooksigenazanın fəallığı azaldıqda araxidon tur­şusu metabolizminin lipooksigenaza yolu sürətlənir. Nəticədə leykotrienlər daha çox əmələ gəlir. Bu tip reaksiyalar adətən qeyri-steroid iltihab əley­hinə preparatların qəbulundan sonra baş verə bilər. Buna ***“aspirin ast­ması”***nı misal göstərmək olar.*Komplement sisteminin fəallaşmasının pozulması ilə əlaqəli psev­do­allergiya reaksiyaları.* Komplementin birinci komponentinin inhibitorunun irsi defisiti olan şəxslərdə psevdoallergiya reaksiyaları inkişaf edir. Eləcə də bəzi şəxslərdə kobra zəhərinin, bakterial lipopolisaxaridlərin, trombolitik pre­paratların, narkotik analgetiklərin, tripsin, plazmin, kallikreinin və s. təsirindən komplementin alternativ yolla fəallaşması baş verə bilər. Komp­lement sisteminin fəallaşması həm də tosqun hüceyrələrdən, bazofillərdən histaminin azad olmasına səbəb olur.

**İMMUNOLOJİ TOLERANTLIQ**

***İmmunolojitolerantlıq*** *–* orqanizmin müəyyənbir antigenə cavab verməmək xassəsidir. İmmunoloji tolerantlığın *fizioloji, patoloji* və *süni* növ­ləri ayırd edilir.

**Fizioloji tolerantlıq** (autotolerantlıq) orqanizmin öz toxumalarına im­mun cavabın olmamasıdır. T- və B-limfositlərin səthində milyardlarla an­tigenə qarşı reseptor olduğu halda, bunlar arasında autoantigenləri tanıyan reseptorların olması şübhəsizdir. Orqanizmin öz antigenlərinə immun reak­si­yanın yaranmasının qarşısını almaq üçün bir sıra mexanizmlər formalaş­mışdır. Bu mexanizmlər *mərkəzi* və *periferik* olmaqla iki qrupa ayrılır (*şəkil 13.8*).

* *Mərkəzitolerantlıq*.

Bu, autoreaktiv T- və B-limfositlərin yetişmə dövründə mərkəzi or­qan­larda sıradan çıxmasıdır. Yetişməkdə olan və autoantigen üçün səthində reseptor ekspressıya edən T-hüceyrələr klonu timusda apoptoz yolu ilə məhv edilir (klonal delesiya). Nəticədə periferik T-hüceyrə toplusunda auto­reaktiv hüceyrələr olmur. Sümük iliyində autoantigenləri tanıya bilən yetişməmiş B-hüceyrələr də apoptozla məhv olur. Qeyd etmək lazımdır ki, autoreaktiv limfositlərin məhv edilməsi mükəmməl proses hesab edilmir. Belə ki, timusda olmayan bəzi autoantigenlər üçün reseptor daşıyan T-hüceyrələr periferiyaya keçə bilər. B-hüceyrə sistemində də buna bənzər “neqativ seleksiyadan yayınma” halları mümkündür. Bunu bəzi sağlam orqanizmlərdə tiroqlobulin, kolla­gen, DNT kimi autoantigenlərə reseptor daşıyan B-hüceyrələrin tapılması da təsdiq edir.

* *Periferiktolerantlıq*.

Timusda neqativ seleksiyadan yayınan autoreaktiv T-hüceyrələr klonu orqanizmdə autotolerantlığın pozulması təhlükəsini yaradır. Normada belə autoreaktiv hüceyrələrin fəaliyyətini periferik toxumalarda dayandıran aşağıdakı mexanizmlər mövcuddur: *anergiya, tənzimləyici T-hüceyrələrlə supressiya* və*apoptoz.*

*Anergiya* limfositlərin autoantigenlərlə qarşılaşarkən onların inaktiv­ləşməsidir. Xatırladaq ki, T-hüceyrələr fəallaşmaq üçün iki siqnal alır: auto-MHC molekulları ilə peptid antigenin tanınması (I siqnal) və APC-lərin səthindəki B7 molekulunun T-limfositlərin üzərindəki CD28 ilə birləşməsi (II siqnal). Əgər T-hüceyrə II siqnalı almazsa, antigeni tanıma­sına bax­ma­yaraq fəallaşmır, ona reaksiya vermir, yəni anergiya vəziyyəti yaranır. Nor­mal toxumaların çoxunda II siqnal molekulları kifayət qədər ekspressiya edilmədiyindən T-hüceyrələrin autoreaktiv toxumalardakı autoantigenlərlə rastlaşması anergiya ilə nəticələnir. B-hüceyrələr də antigenlə spesifik T-hel­perlərin olmadığı şəraitdə qarşılaşarsa, anergiya vəziyyəti yaranır.

*Tənzimləyici T-hüceyrələrlə supressiya.* T-limfositlərin autoanti­gen­lərə cavabı tənzimləyici T-hüceyrələrlə supressiya edilir. Tənzimləyici T-hü­ceyrələrin immun cavabı nəzarətdə saxlamaq üçün istifadə etdiyi əsas mexanizm müxtəlif T-hüceyrə cavablarının qarşısını ala bilən immunsupressiv sitokinlərin (IL-10, TGF-β) sekresiyasıdır. Bu zaman immun sistemin effek­tor hüceyrələrinin – T-killerlərin, natural killerlərin, plazmatik hücey­rələrin yetişməsi ləngiyir.

*Apoptoz.*Autoreaktiv T-hüceyrələrin məhvini təmin edən mexa­nizm­lərdən biri apoptozdur.Bu hüceyrələrin üzərində olan ölüm reseptorunun (Fas) səthində FasL ekspressiya edən hüceyrələrlə qarşılıqlı təsiri auto­reak­tiv hüceyrənin apoptozuna səbəb olur.Eyni yol B-hüceyrələrə də aiddir.

**Patoloji tolerantlıq** zamanı orqanizmin immun sistemi yad anti­gen­lərə – viruslara, bakteriyalara, parazitlərə, bədxassəli şiş hüceyrələrinə və ya transplantata qarşı immun cavab vermir.Patoloji tolerantlığa aşagıdakı hallarda rast gəlinir:

* immundefisit vəziyyətləri;
* T-supressorların həddən çox fəallaşması;
* antigenlərin qeyri-effektiv anticisimlərlə “ekranlaşması” nəticəsində həmin antigenə qarşı sitotoksik hüceyrəvi immunitetin inhibə olun­ması və ya blokadası;
* immun sistemin antigenlərlə həddən çox yüklənməsi (qaraciyərdə ano­mal zülalların sintezi, amiloidoz, yanıqlar nəticəsində zülalların de­­na­turasiyaya uğraması, zülal tərkibli müalicə vasitələrinin orqa­nizmə artıq miqdarda yeridilməsi zamanı müşahidə olunur);
* sitotoksik T-limfositlərin apoptozu (məsələn, şiş hüceyrələrində, Fas liqandın ekspressiyası zamanı müşahidə olunur. Şiş hüceyrəsinin Fas liqan­dının sitotoksik T-limfositlərin Fas reseptoru ilə birləşməsi bu limfositlərin apoptoz proqramını fəallaşdırır).

**Süni tolerantlığın** əsasını immun sisteminin fəallığının müxtəlif vasitələrlə azaldılması təşkil edir. Süni tolerantlıq orqan və toxumaların trans­plantasiyasının müvəffəqiyyətli aparılması üçün, eləcə də allergiya, autoallergiya və s. vəziyyətlərin müalicəsində tətbiq olunur. Bu məqsədlə ionlaşdırıcı radiasiyadan, sitostatiklərin yüksək dozalarından və immun­depressantlardan istifadə edilir.

İmmunoloji tolerantlığın pozulması autoimmun xəstəliklərin inkişafı ilə nəticələnir.

 **AUTOİMMUN XƏSTƏLİKLƏR**

Məlumdur ki, normada T- və B-limfositlər orqanizmin öz antigen­lə­rinə qarşı immun cavab törətmir. Bu, autotolerantlıqla əlaqədardır. Autoto­lerantlığın pozulması, həmçinin orqanizmdə autoantigenlərin əmələ gəlməsi autoimmun (autoallergik) xəstəliklərin inkişafına səbəb olur. Yer kürəsi əha­li­sinin 5%-dən çoxu autoimmun xəstəliklərdən əziyyət çəkir. Bu xəs­təliklərə ən çox yeniyetmə və gənc yaşlarında rast gəlinir.

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, autoallergik proseslərin inkişafına sə­bəb olan allergenlər *təbii* və *qazanılmış* olur. *Təbii* autoallergenlərə orqa­nizmin dəyişikliyə uğramamış toxuma zülalları (məsələn, qalxanabənzər vəzinin kolloid follikullarında sintez olunan tiroqlobulin, sinir liflərinin mielin qişasının, toxumluğun, göz büllurunun və s. zülalları) aiddir. Bunlar embrional dövrdən etibarən xüsusi baryerlər vasitəsilə təcrid olunduqları üçün immunokompetent hüceyrələrlə təmasda olmur və onlara qarşı tolerantlıq yaranmır. Baryerlər zədələnərsə, bu zü­lallar immun sistem hüceyrələri tərəfindən yad antigen kimi qəbul olunur və onlara qarşı autoimmun cavab yaranır.

Müxtəlif zədələyici amillərin təsirindən orqanizmin öz zülalları müəy­yən dəyişikliyə uğrayaraq, antigen xassəsi əldə edir ki, bunlar *qazanılmış* autoallergenlər adlanır. Qazanılmış autoallergenlər iki qrupa ayrılır: *qeyri-infeksion* və *infeksion*.

*Qeyri-infeksion qazanılmış autoallergenlər* fiziki, kimyəvi amillərin tə­si­rindən – yanıq, iltihabi proseslər zamanı toxumaların zədələnməsi, toxu­maların qanla təchizatının pozulması və s. nəticəsində yaranır.

*İnfeksion autoallergenlərin* bir qrupu mikroorqanizmlərin və ya onla­rın toksinlərinin toxuma zülalları ilə kompleks birləşmələridir (*kompleksautoallergenlər*). Onların immunokompetent hüceyrələrlə qarşılıqlı təsiri nə­ti­cəsində əmələ gələn anticisimlər həm zülal-mikrob və ya zülal-toksin kompleksləri ilə, həm də ayrılıqda mikrobla reaksiyaya girə bilər. İnfeksion autoallergenlərin digər qrupu isə (*sadəautoallergenlər*) mikrobların təsiri ilə dəyişikliyə uğramış toxuma zülallarıdır. Bunlara qarşı sintez olunan anti­cisimlər yalnız dəyişikliyə uğramış toxuma zülalı ilə reaksiyaya girir, ayrılıqda mikrobla reaksiyaya girmir.

Qazanılmış autoallergenlərin təsiri ilə yaranan autoanticisimlər çox vaxt orqanotrop xüsusiyyətə malik olur. Başqa sözlə desək, yalnız həmin autoallergenlərin mənbəyi olan orqanlara zədələyici təsir göstərir. Əgər belə antigenləri olan toxuma (məsələn, birləşdirici toxuma) orqanizmdə yayılmış halda olarsa, autoimmun patologiya sistem xarakteri daşıyır. Bu xüsusiyyətlərinə görə autoimmun xəstəlikləri orqanospesifik və sistem xarakterli olmaqla iki qrupa bölürlər.Orqanizmdə autoanticisimlərin olması hələ autoimmun xəstəliklərin inkişafı demək deyil. Belə ki, sağlam insanların da qan zərdabında az miq­darda “təbii” autoanticisimlərə rast gəlinir. Bu autoanticisimlərin fizioloji əhəmiyyəti zədələnmə nəticəsində yaranan toxumanın parçalanması məh­sullarının orqanizmdən kənarlaşdırılmasına xidmət etməkdir.

Autoallergik xəstəliklər bir neçə mexanizm üzrə inkişaf edir.

* *İrsi meyllik.* Autoimmun xəstəliklərin əksəriyyətində MHC genlə­rinin (I, II, III) müxtəlif lokuslarında mutasiyaların olması aşkarlanmışdır. Bu, autoimmun xəstəliklərin inkişafında irsi meylliyin rolunu təsdiq edir. Məsələn, I tip şəkərli diabetin inkişafı HLA-DR3, HLA-DR4, revmatoidli artritin inkişafı HLA-B27 genlərinin mutasiyası ilə əlaqədardır.
* *İnfeksiya.* Mikroorqanizmlərin təsirindən histohematik baryerlərin və hüceyrələrin tamlığı pozulur, bu zaman baryerarxası toxuma, eləcə də hü­cey­rədaxili antigenlərin immunokompetent hüceyrələrlə qarşılaş­ması auto­immun mexanizmləri işə salır. Bəzi mikroorqanizmlərin müəyyən anti­gen­ləri orqanizmin toxuma zülalları ilə oxşar ola bilər. Bu halda həmin epitopa qarşı sintez olunmuş anticisim orqanizmin toxuma zülalları ilə reaksiyaya girir. Bu, *çarpaz reaksiya* və ya *molekulyar mimikriya* adlanır. Çarpaz reaksiya verən antigenlər tolerantlığın məhdudlaşmasına da səbəb ola bilər.
* *Tolerantlığın mərkəzi və periferik mexanizmlərinin pozulması.* Bun­la­ra timusda və sümük iliyində autoreaktiv T- və B-limfositlərin neqativ seleksiyadan yayınması, onların apoptoza məruz qalmaması və periferiyada supressiyanın, anergiyanın, apoptozun pozulması aiddir.

Patogenezində autoantigenlər rol oynayan xəstəliklərə simpatik oftal­miya (gözün biri zədələndikdə digər gözdə əmələ gələn allergik iltihab), dif­fuz qlomerulonefrit, Xaşimoto xəstəliyi (autoimmun tiroidit), skleroder­miya, qırmızı qurdeşənəyi, ensefalomielit, revmatoidli artrit, dağınıq skleroz və s. aiddir.

Autoimmun xəstəliklərin diaqnostikasında spesifik anticisimlərin və autoreaktiv T-limfositlərin aşkar olunması üçün histoloji və digər spesifik müayinə metodlarından istifadə edilir.

Bu xəstəliklərin müalicəsinin ümumi prinsiplərinə autotolerantlığın bərpa edilməsi, antimediator preparatlardan istifadə, kortikosteroidlərlə müalicə və gen mühəndisliyinin tətbiqi kimi tədbirlər aiddir.