BİRLƏŞDİRİCİ TOXUMA XƏSTƏLİKLƏRİNİN ETİOPATOGENEZİ VƏ LABORATOR DİAQNOSTİKASI.

Birləşdirici toxuma xəstəlikləri (kollagenozlar) – immunpatoloji proseslər olub, birləşdirici toxumanın, eləcə də əksər digər orqan və toxumaların sistem şəklində zədələnməsi, proqressivləşən gedişi və polimorf klinik təzahürləri ilə səciyyələnir. Kollagenozlar kifayət qədər çox saylı xəstəlikləri özündə birləşdirir, bunların arasında revmatoid artrit (RA), sistem qırmızı qurdeşənəyi, sklerodermiya, dermatomiozitlər daha çox əhəmiyyət kəsb edir. Bu xəstəliklər ümumi patomorfoloji əlamətləri (kollagenin fibrinoid dəyişiklikləri) və patogenetik mexanizmləri (immun homeostazın pozulması) əsasında vahid qrupda birləşdirilir.

Birləşdirici toxuma xəstəliklərini vahid qrupda birləşdirən ümumi cəhətlər:

* Patogenezində ümumi mexanizmlərin olması;
* Morfoloji dəyişikliyin oxşarlığı;
* Xronik gedişli olması;
* Çox sistemli zədələnmə.

REVMATOİD ARTRİT

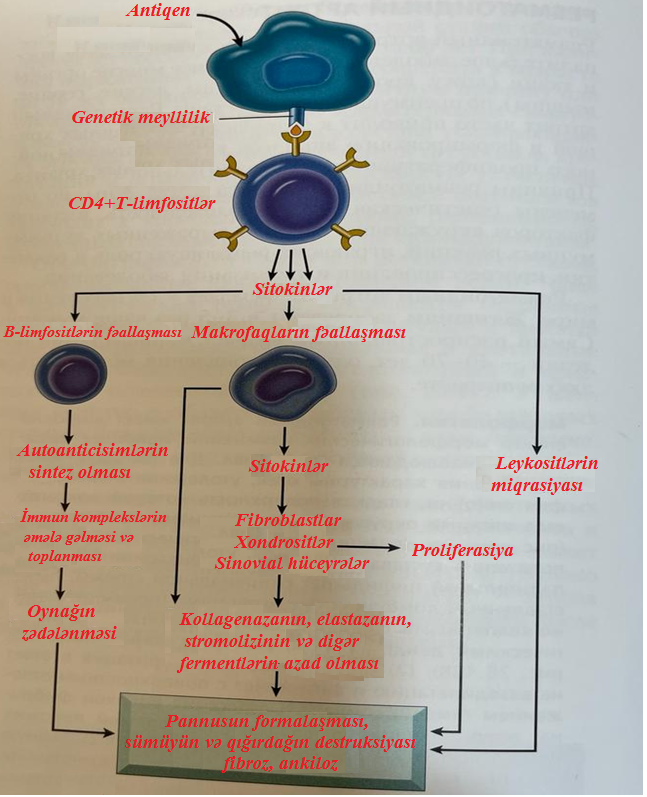
Revmatoid artrit (RA) birləşdirici toxumanın xronik sistem iltihabi xəstəliyi olub, əsasən oynaqların eroziv-destruktiv, proqressivləşən poliartrit tipli zədələnməsi ilə müşayiət olunur. Xəstəliyin əsasını oynaq toxumalarının (sinovial qişa, oynaq qığırdağı, oynaq kapsulu) immun mənşəli iltihabı təşkil edir. Bu isə sümüklərin oynaq səthlərinin eroziyası, deformasiya və ankilozların inkişafı ilə nəticələnir.

Oynaqdan kənar (dəri, qan damarları, ağciyərlər, ürək) zədələnmələrin əsasını immunkompleks (III tip hiperhəssalıq) reaksiyalar nəticəsində inkişaf etmiş vaskulitlər təşkil edir.

***Etiologiya.*** Hal-hazırda xəstəliyin etiologiyasında artritogen amillərə qarşı genetik meylliyin rol oynadığı sübut olunmuşdur. Artritogen amillərə müxtəlif virusları (Epsteyn-Barr virusu, parvovirus B19), həmçinin digər infeksion amilləri (B qrup streptokokklar, mikoplazma) misal göstərmək olar. İrsi meyllik HLA-B27geni ilə əlaqədardır. Belə ki, HLA-B27 geni daşıyan şəxslərdə xəstəliyin inkişaf riski daha yüksək olur. Həmçinin aşkar edilmişdir ki, orqanizmdə əmələ gələn sitrulinləşmiş zülallar (fermentativ yolla argininin sitrulinə çevrilməsi) da xəstəliyin etiologiyasında rol oynayır.

***Patogenez.*** Etioloji amillərin təsiri altında oynağın sinovial qişası zədələnir, nəticədə immun cavab reaksiyası yaranır. RA-nın patogenezində həm humoral (IgG və IgM) həm də hüceyrəvi (T limfosit) immun cavab reaksiyaları iştirak edir. Ehtimal olunur ki, proses irsi meylli olan şəxslərdə CD4+ T-limfositlərin fəallaşması ilə başlayır. Nəticədə bir tərəfdən makrofaqlar fəallaşaraq müxtəlif iltihab mediatorları, digər tərəfdən B-limfositlər fəallaşaraq immunoqlobulinlər sintez etməyə başlayırlar. Bu zaman IgG-nin Fc fraqmentinə qarşı autoanticisimlər əmələ gəlir. Bu autoanticisimlər IgM sinfinə aiddir və *revmatoid factor* (RF) adlanır. IgG-nin Fc fraqmenti ilə birləşərək immun komplekslər əmələ gətirir. Nəticədə immun iltihab və toxumaların daha dərindən zədələnməsi baş verir.

Revmatoid artritin immunpatogenezində iştirak edən iltihablehinə mediatorlar arasında TNF-α xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Bu sitokin prokoaqulyantları induksiya edir və endotelin antikoaqulyant xassələrini zəiflədir, leykositlərin oynaq boşluğuna doğru transendotelial miqrasiyasını təmin edən adheziya molekullarının ekspressiyasını gücləndirir. TNF-α ağrı, qızdırma, kaxeksiyanın inkişafına səbəb olur, həmçinin revmatoid pannusun (kövşək qranulyasion birləşdirici toxumanın əmələ gəlməsi və böyüməsi) əmələ gəlməsində mühüm rol oynayan yeni damarların inkişafına kömək edir.Pannus revmatoid artritin əsas xüsusiyyəti olub, sümüklərin qığırdaq və epifizlərini tədricən məhv edir, eroziyaların əmələ gəlməsi ilə nəticələnir. Qığırdağın məhv olması oynağın fibrozu, daha sonra isə sümük ankilozunun inkişafına səbəb olur. Periartikulyar toxumalardakı (oynaq kapsulu, vətər və əzələlər) dəyişikliklər də oynaqların deformasiyasına səbəb olur. RA-da oynaqların zədələnməsi ilə yanaşı, birləşdirici toxuma, orqan və sistemlərdə də dəyişikliklər müşahidə olunur.



Revmatoid artritin patogenezi.

Revmatoid artritin təsnifatı

|  |
| --- |
| Formaları |

Revmatoid artrit

Poliartrit

Oliqoartrit

Monoartrit

Sistem əlamətləri ilə müşayiət olunan RA

Əsas sindromları:

Felti sindromu, Şeqren sindromu, böyüklərin Still xəstəliyi

|  |
| --- |
| Klinik-immunoloji xarakteristikası (Revmatoid faktora əsasən)  Seropozitiv  Seroneqativ |
| Rentgenoloji mərhələ |
| I –osteoporoz  II –osteoporoz + oynaq yarığının daralması  III –osteoporoz + eroziyalar  IV –osteoporoz + ankiloz |
| Funksional xüsusiyyəti |
| 0 – tam saxlanılır  I – professional xüsusiyyəti saxlanılır  II – professional xüsusiyyəti itirilir  IV – özünə xidmət etmə xüsusiyyəti itirilir |

Klinika

RA-dan bir neçə həftə və ya aylar əvvəl prodromal dövr (narahatlıq, yorğunluq, depressiya və s.) müşahidə olunur.

Oynaq sindromu

- xəstəlik kiçik periferik oynaqlarda (bilək, falanqa daraq, ayaq darağı) ağrı və sərtliyin tədricən artması ilə başlayır;

- oynaqların zədələnməsi ikitərəfli, simmetrikdir (iltihabi sinovit);

- oynaqlarda ağrı uzunmüddətli olur, fiziki iş zamanı güclənir və gecələr azalır, axşama nisbətən səhərlər daha kəskin olur;

- oynaqlarda səhər ağrılarının 1 saatdan çox davam etməsi (səbəbi: kortikosteroid ifrazının gündüz daha çox artması);

- kiçik periferik oynaqlarda xarakterik iltihablı dəyişikliklər: dəri temperaturunun artması, şişkinlik, lakin oynaqların üzərindəki dəri hiperemik deyil;

- nəhayət, oynaqlarda destruksiya prosesi ankiloza, deformasiyaya, kontrakturalara gətirib çıxarır.

Xəstəliyin tipik gedişində zədələnmə bir neçə ay və ya il ərzində proqressivləşir. Əvvəlcə hərəkətlərin məhdudlaşması cüzi olur,sonralar daha çox nəzərə çarpır. Nəticədə, oynaqların deformasiyası xəstəyə hətta kiçik hərəkətlər etməyə imkan vermir.

b) RA-nın ekstraartikulyar (oynaqdan kənar) təzahürləri:

- konstitusional: zəiflik, halsızlıq, arıqlama, subfebril temperatur

- revmatoid düyünlər –zədələnmiş oynaqlar üzərində və ya dirsək sümüyünün ekstensor səthi sahəsində immun komplekslərin çökməsi; düyünlərin ölçüsü 2-3 mm-dən 4-5 sm-ə qədərdir, ağrısızdır, hərəkətli (dərialtı toxumada yerləşmiş) və ya hərəkətsiz (dərialtı toxuma altında yerləşmişdir) olur. Revmatoid düyünlər çox nadir hallarda daxili orqanlarda ola bilər.

- ürək-damar sistemi: perikardit, "erkən ateroskleroz", arteriit (Reyno sindromuna qədər)

- ağciyər: quru plevrit, interstisial ağciyər fibrozu

- oftalmoloji əlaməti ikincili Şeqren sindromu fonunda inkişaf edən keratokonyunktivitdir. Sklerada revmatoid düyünlərin meydana çıxması nəticəsində skleromalyasiya da inkişaf edə bilər.

- sinir sistemində zədələnmələr: kompression neyropatiya (oynaqların deformasiyası nəticəsində sinir kötüyünün sıxılması), simmetrik neyropatiya, çoxsaylı mononevrit, servikal mielit

- böyrək: amiloidoz, renal tubulyar asidoz, interstisial nefrit (əksər hallarda dərman mənşəli)

- hematoloji: anemiya, cüzi leykositoz, trombositoz; Felti sindromu zamanı neytropeniya

Felti sindromu

Felti sindromu adətən ağır seropozitiv revmatoid artriti olan xəstələrdə inkişaf edən və kəskin neytropeniya, splenomeqaliya və oynaqların ağır zədələnməsi ilə özünü göstərən simptomokompleksdir.

Şeqren sindromu

Şeqren sindromu ekzokrin vəzilərin autoimmun zədələnməsidir (autoimmun epitelit), birləşdirici toxumanın digər sistem xəstəliklərindən fərqli olaraq revmatoid artritdə daha tez-tez rast gəlinir. Şeqren sindromunun əsas klinik təzahürləri quru keratokonyunktivit (gözlərdə qaşınma, yanma, narahatlıq hissi, görmə itiliyinin azalması, "gözlərdə qum" hissi) və kserostomiyadır (ağızda quruluq hissi).

Böyüklərin Still xəstəliyi

Böyüklərin Still xəstəliyi febril qızdırma, artrit və makulopapulyoz səpgilər, iltihabın laboratoriya göstəricilərinin yüksək və revmatoid faktorun olmaması ilə xarakterizə olunan xəstəlikdir.

RA laborator diaqnostikası.

Revmatoid artritin proqnozunu və müalicəyə nəzarəti qiymətləndirmək üçün bir sıra klinik və laboratoriya markerlərindən,xüsusilə də qan analizindən istifadə olunur.

Qanın müayinəsi:

* Iltihab markerləri EÇS-in, CRP-nin, fibrinogenin yüksəlməsi;
* Leykositoz, trombositoz, Felti sindromu zamanı neytropeniya, trombositopeniya;
* Eozinofiliya;
* Hipoxrom anemiya (xronik xəstəliklər anemiyası);

Biokimyəvi göstəricilər:

* Hiperproteinemiya və ya disprotinemiya (α2 qlobulin fraksiyası↑)
* Qaraciyər fermentlərinin (ALT, AST) aktivliyi yüksəlir (adətən, bu RA-nın aktivliyi ilə korrelyasiya edir və əksər hallarda RA əleyhinə olan dərman maddələrinin hepatotoksikliyi ilə assosiyasiya edir).

İmmunoloji markerlər:

* IgM revmatoid factor (RF) (Vaaler-Rose reaksiyasında RF titri 1:10-1:20-dən çox olduqda yüksək hesab olunur);
* IgG tsiklik sitrulin tərkibli peptidə qarşı anticisimlər (ACCP) (7BV/ml və ya daha çox olduqda yüksək hesab olunur).

İltihabın markerləri eritrositlərin çökmə sürəti (EÇS), C-reaktiv protein (CRP) və fibrinogendir. EÇS, CRP və ya fibrinogenin yüksək səviyyəsi xəstəliyin aktivliyini əks etdirir. Bundan əlavə, radioloji tədqiqata əsasən CRP səviyyəsinin oynaqların proqressivləşən destruksiyası ilə əlaqəli olduğu göstərilmişdir. Fibrinogen təkcə iltihabın kəskin faza zülalı deyil, həm də qanın laxtalanma amili olub, yüksək konsentrasiyada tromboz və ürək-damar xəstəlikləri riskini artırır.

Revmatoid artritdə araşdırılan biokimyəvi göstəricilərə qaraciyər fermentləri (ALT, AST) və qan zərdabında zülalların ümumi miqdarında baş verən dəyişikliklər aiddir. Qaraciyər fermentləri hepatotoksikliyi qiymətləndirmək üçün də yoxlanılır, bu, dərman preparatlarının təyini və onların dozasının vaxtında tənzimlənməsi məqsədi daşıyır.

İmmunoloji göstəricilər – revmatoid faktor (RF) və tsiklik sitrulin tərkibli peptidlərə (ACCP) qarşı anticisimlər - yalnız revmatoid artritin diaqnostikası üçün deyil, həm də prosesin aktivliyini və proqnozunu qiymətləndirmək üçün istifadə olunur. RF IgG-nin Fc fraqmentinə qarşı yaranan IgM sinfindən olan immunoqlobulinidir. RF – revmatoid artritli xəstələrin 60-80%-də xəstəliyin tam inkişafı mərhələsində aşkar edilir. Revmatoid artritin erkən mərhələsində bu markerin həssaslığı təxminən 30%-dir. Beləliklə, mənfi RF nəticəsi revmatoid artriti tamamilə istisna etmir. RF səviyyəsi xəstəliyin aktivliyindəki dəyişikliklərlə əlaqədar müəyyən dərəcədə dəyişir, lakin xəstəliyin klinik remissiyası əldə edildikdə də yüksək qala bilər. RF-nin olması xəstəliyin aktivlik dərəcəsindən asılı olmayaraq, rentgen müayinəsinə görə oynaqların proqressivləşən destruksiyası ilə əlaqələndirilir. Qan zərdabında RF Vaaler-Rose reaksiyası və ya lateks testi vasitəsilə aşkarlanır. (Vaaler-Rose reaksiyasında RF titri 1:10 - 1:20-dən çox olduqda yüksək hesab olunur.) RF revmatoid artrit üçün spesifik marker deyil və sistem qırmızı qurdeşənəyi, sarkoidoz kimi bir çox digər autoimmün xəstəliklərdə tapıla bilər və sağlam insanların 5-7%-də də müəyyən edilir. Revmatoid artritin daha spesifik markeri tsiklik sitrulin tərkibli peptidə (ACCP) qarşı anticisimlərdir. ACCP müxtəlif zülalların (fibrin, vimentin, I və II tip kollagen, histonlar və s.) amin turşusu sitrulinləri ilə qarşılıqlı əlaqədə olan heterogen autoanticisimlər qrupudur. Bu markerin spesifikliyi 99%-ə çatır. ACCP-nin qanda aşkarlanması RA-in diaqnostikasında qızıl standart hesab olunur.(ACCP-nin 7 BV/ml və ya daha çox olması revmatoid artritin inkişaf riskinin yüksək olduğunu göstərir). Həmçinin, ACCP revmatoid artritin erkən mərhələlərində RF-dən (ACCP – 70%, RF – 30%) daha çox rast gəlinir. ACCP-nin konsentrasiyası xəstəliyin aktivlik dərəcəsini əks etdirə bilər. ACCP-nin aşkarlanması RF kimi, oynaqların destruksiyası ilə əlaqələndirilir və əlverişsiz proqnoz hesab olunur.

Sinovial mayenin analizi

Revmatoid artritdə sinovial maye adətən bulanıq, onun suvaşqanlığı azalmış, zülal səviyyəsi yüksəlmiş, qlükoza səviyyəsi normal və ya bir qədər azalmışdır. Revmatoid artrit neytrofilli leykositozla (25-90%) ilə müşayiət olunur.

SİSTEM QIRMIZI QURDEŞƏNƏYİ

Sistem qırmızı qurdeşənəyi (SQQ) gənclərin (əsasən qadınların) xronik xəstəliyidir, immun tənzimləmə proseslərinin genetik qüsurları fonunda inkişaf edir, bu isə orqanizmin öz hüceyrələri və onların komponentləri əleyhinə anticisimlərin nəzarətsiz sintezinə səbəb olur, autoimmun və immunkompleks xronik zədələnmələrin inkişafı ilə nəticələnir. Xəstəliyin əsasını birləşdirici toxuma və mikrosirkulyator damarların, dərinin, oynaqların və daxili orqanların immun-iltihabı zədələnməsi təşkil edir.

Xəstəliyin səciyyəvi əlaməti autoanticisimlərin sintezidir. Onlardan bəziləri hüceyrənin müxtəlif nüvə və sitoplazmatik komponentləri, digərləri isə qan hüceyrələrinin səthi antigenlərinə qarşı yönəlir.

Etiologiyası.

SQQ-nin səbəbi məlum deyil, lakin bu xəstələrdə toxumaların öz komponentləri əleyhinə çoxlu miqdarda autoanticisimlərin yaranması xəstəliyin inkişafında autotolerantlığın çatışmazlığının əsas rol oynadığını göstərir. Əksər autoimmun xəstəliklərdə olduğu kimi, SQQ-nin patogenezində genetik, immunoloji, həmdə ətraf mühit amilləri rol oynayır.

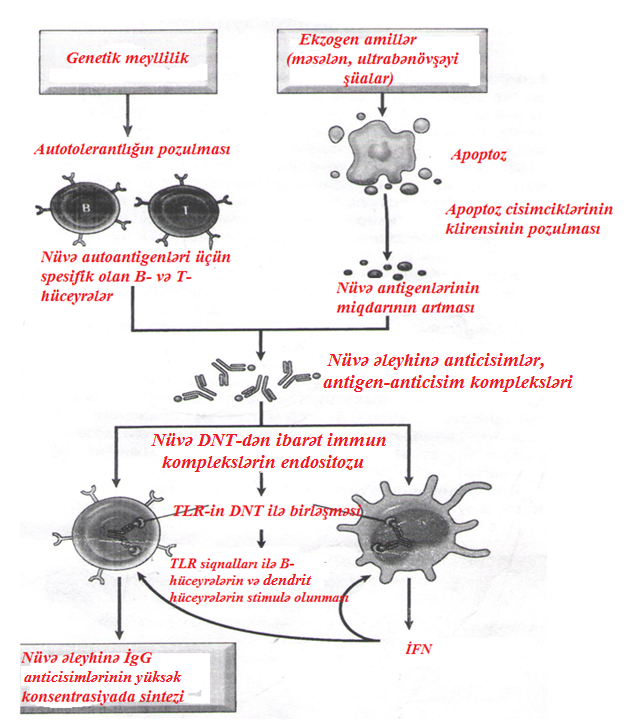
Genetik amillər. SQQ genetik determinə olunmuş xəstəlikdir. HLA assosiasiyalarının tədqiqi MHC genlərinin müəyyən autoanticisimlərin sintezini tənzimlədiyini təsdiqləyir. HLA-DQ lokusunun spesifik allelləri ikiqat zəncirli DNT-yə qarşı yaranan anticisimlərin, anti-Sm (DNT-yə aid olmayan nüvə komponentlərinə, yəni Smit antigeni adlanan nüvə ribonukleoproteininə qarşı) və antifosfolipid anticisimlərin sintezi ilə əlaqədardır.

SQQ xəstələrində komplement sisteminin erkən komponentlərinin - C2, C4 və ya C1q irsi çatışmazlıq müşahidə edilir. Komplement sisteminin çatışmazlığı sirkulyasiya edən immun komplekslərin kənarlaşdırılmasını pozur və bununla da onların toxumalarda çökməsinə şərait yaranır. C1q çatışmazlığı apoptotik hüceyrələrin faqositar klirensinin pozulmasına səbəb olur (Normada bir çox hüceyrə apoptoza məruz qalır, lakin onlar kənarlaşdırılmazsa, onların nüvə komponentləri immun cavab yarada bilər).

İmmunoloji amillər. Çoxsaylı tədqiqatlar SQQ zamanı immun sistemdə bir sıra dəyişikliklərin inkişafını göstərir. Bu isə autoreaktiv limfositlərin nəzarətsiz aktivləşməsinə səbəb olur.

Ətraf mühit amilləri. Xarici mühit də SQQ-nin patogenezində rol oynayır. Ultrabənövşəyi şüalanmaya məruz qalma xəstəliyi daha da ağırlaşdıra bilər. Cinsi hormonlar da SQQ-nin inkişafına və təzahürlərinə təsir göstərir. Reproduktiv yaş dövründə (17 yaşdan 55 yaşa qədər) qadınlarda SQQ-nin rast gəlinmə tezliyi kişilərə nisbətən 10 dəfə yüksəkdir. Doğuşdan və abortdan sonra xəstəliyin kəskinləşməsi qeyd olunur. Hidralazin, prokainamed və D-penisilamin kimi dərman preparatları SQQ-nin inkişafına səbəb ola bilər.

Patogenez. SQQ-nin patogenezinin izahına dair müxtəlif baxışlar mövcuddur. Bunlar arasında ən geniş yayılanı çoxlu sayda apoptoza uğramış hüceyrələrdən həddən artıq miqdarda nüvə antigenlərinin əmələ gəlməsi və ya onların klirensinin sürətinin azalması ilə T- və B-hüceyrələrin bu antigenlərə qarşı tolerantlığının pozulmasının eyni vaxtda baş verməsidir. Hüceyrələrin sürətlə apoptoza uğraması və nüvə antigenlərinin klirensinin sürətinin azalması müxtəlif xarici səbəblərdən (virusların, ultrabənövşəyi şüaların və s. təsirindən) ola bilər. İmmunoloji tolerantlığın pozulma səbəbi irsi meylliklə, əsasən MHC, komplement sisteminin və digər genlərin fəaliyyəti ilə əlaqəlidir. Autoantigenlər tolerantlığı pozulmuş limfositləri stimullaşdırır və bu antigenlərə qarşı autoanticisimlər sintez olunur. Əmələ gəlmiş immun komplekslər apoptozu daha da gücləndirir və proses təkrar olunur. Beləliklə, prosesin xronik hal almasına səbəb olan qüsurlu dövran yaranır. Autoanticisimlər əmələ gəlmə mexanizmindən asılı olmayaraq, orqanizm səviyyəsində toxumaların zədələnməsində mühüm rol oynayır. Daxili orqanların zədələnməsinə daha çox III tip hiperhəssaslıq (immun kompleks) reaksiyası səbəb olur.



Klinika. SQQ son dərəcə dəyişkən klinik təzahürləri olan sistem xəstəliyidir. Gənc qadınlarda daha çox rast gəlinir. Əlamətləri aşağıdakılardır: üzündə kəpənək formasında səpgilər; fotosensibilizasiya - günəş şüalarının təsirinə qarşı dərinin həssaslığının artması, xüsusilə də günəş işığına məruz qalan səthlərdə SQQ üçün səciyyəvi olan səpgilər görünür; alopesiya; qızdırma; bir və ya bir neçə periferik oynaqda ağrı (lakin deformasiya olmur) - ayaq, diz, bilək, dirsək və çiyin oynaqları zədələnir.

Xəstələrin əksəriyyətində böyrək problemləri olur. Qlomerulonefritin bir neçə forması inkişaf edə bilər, o cümlədən mezangial, ocaqlı proliferativ, diffuz proliferativ və membranoz. İnterstisial nefrit də ola bilər. Nefrotik sindrom proteinuriyaya, ayaqların, qarın və periorbital bölgələrin ödeminə səbəb olur.

SQQ tez-tez ürək və ağciyər fəsadları ilə nəticələnir. Plevrit, kəskin pnevmonit, ağciyər qanaxması, xronik interstisial ağciyər xəstəliyi və ağciyər emboliyası kimi ağciyər xəstəliklərinə, ürək ağırlaşmalarından isə perikarditə tez-tez rast gəlinir. Hematoloji pozulmalar hemolitik anemiya, leykopeniya, limfopeniya və ya trombositopeniya ilə özünü göstərir.

Xəstələrin 2/3-də MSS zədələnir. Nevroloji simptomların patoloji əsasını qan cərəyanını pozan, insult və qanaxmaya səbəb olan kəskin vaskulit, sinir hüceyrələrinə hücum edən antineyron və qan damarlarını zədələyən, beyində trombların əmələ gəlməsinə səbəb olan antifosfolipid anticisimlərlə əlaqəli immun cavab təşkil edir.

SQQ-nin laborator diaqnostika.

*Qanın ümumi analizi*

* EÇS yüksəlmiş olur. EÇS-in gözlənilmədən yüksəlməsi interkurrent infeksiyanın əlaməti ola bilər.
* Anemiya (o cümlədən, autoimmun hemolitik anemiya; müsbət Kumbs reaksiyası)
* Leykopeniya
* Trombositopeniya
* CRP-nin yüksəlməsi xarakterik deyildir, yanaşı gedən infeksiya olduqda yüksəlir.

Biokimyəvi göstəricilərdəki dəyişikliklər spesifik deyil və hansı daxili orqanın daha çox zədələnməsi ilə müəyyən edilir.

*Sidiyin ümumi analizi:* proteinuriya, hematuriya, leykosituriya aşkar edilir. Onların nəzərə çarpması lupus nefritininin klinik morfoloji variantından asılıdır.

İmmunoloji müayinələr

• Nüvə əleyhinə anticisimlər IgG(ANA – antinuklear antibodies) öz nüvələrinin komponentlərinə qarşı yönəlmiş heterogen autoanticisimlər qrupudur. Onları 4 kateqoriyaya bölmək olar: (1) DNT əleyhinə anticisimlər; (2) histonlara qarşı anticisimlər; (3) RNT ilə əlaqəli qeyri-histon zülallara qarşı anticisimlər; (4) nuklear antigenlərə qarşı anticisimlər. ANA-nın təyin etmək üçün ən çox istifadə edilən üsul qeyri-düz immunoflüoressensiya analizidir, onun köməyi ilə DNT, RNT və zülallar daxil olmaqla müxtəlif nüvə antigenləri ilə birləşən anticisimləri müəyyən etmək olur (bu anticisimlər ümumilikdə ANA və ya antinüvə faktoru ANF adlanır). ANA SQQ olan xəstələrin 98%-də aşkar edilir. Deməli, mənfi test nəticəsi SQQ diaqnozunu inkar edir. Bu anticisimlər SQQ üçün spesifik deyil: onlar digər xəstəliklər (digər birləşdirici toxuma xəstəlikləri, autoimmun pankreatit, birincili biliar sirroz, bəzi bədxassəli şişlər) zamanı da qanda olur.

• Anti-dsDNT anticisimləri (anti-dsDNT) insanın öz ikizəncirli DNT-sinə qarşı yönəlmiş autoanticisimlərdir. Onlar ANA-nın bir növüdür.SQQ olan xəstələrin təxminən 70%-də anti-dsDNT aşkar edilir. Anti-dsDNT-nin SQQ-yə qarşı həssaslığı aşağı olsa da, onların spesifikliyi 100%-ə çatır. Bu yüksək həssaslıq o deməkdir ki, müsbət test nəticəsi SQQ diaqnozunu təsdiqləyir.

* Smit antigeni (anti-Sm) - nüvənin qeyri-DNT komponentlərinə qarşı yönəlmiş anticisimlərdir (tərkibində RNT olan molekulalara). SM-ə qarşı anticisimlər SQQ üçün yüksək dərəcəli spesifikdir, lakin 10-30% hallarda müəyyən edilir. Onlar ANA-nın bir növüdür.

• Antifosfolipid anticisimlər (IgG/IgM) fosfolipidlərə və onlarla əlaqəli zülallara qarşı yönəlmiş heterogen autoanticisimlər qrupudur. Bu qrupa beta-2-qlikoprotein, anneksin V, fosfatidilprotrombin və s.qarşı yaranan anticisimlər daxildir. SQQ xəstələrinin 40-50%-də antifosfolipid anticisimləri aşkarlanır. Fosfolipid-β2-qlikoprotein kompleksinə qarşı anticisimlər həm də sifilisin seroloji diaqnostikasında istifadə edilən kardiolipin antigeni ilə birləşir, buna görə də SQQ olan xəstələrdə sifilis üçün aparılan Vasserman reaksiyası müsbət ola bilər. Bu anticisimlər qanın laxtalanma sisteminin pozulma riskini artırır, arteriya və venalarda qan laxtalarının əmələ gəlməsinə səbəb olur ki, bu da insult və infarktın inkişafına səbəb ola bilər. Antifosfolipid anticisimləri həmçinin trombositopeniya, təkrarlanan düşüklər (xüsusilə, hamiləliyin II və sonuncu III aylığında ), vaxtından əvvəl doğuş riskini artırır.

Digər laborator dəyişikliklər: bir sıra xəstələrdə LE (lupus erythematosus) hüceyrələri (nüvə materiallarını faqositoz etmiş leykositlər), revmatoid faktor (RF) (aşağı titrdə) müəyyən edilir, lakin bunların klinik əhəmiyyəti elə də yüksək deyildir.

|  |  |
| --- | --- |
| SQQ-nin laborator əlamətləri | Xəstələrdə rast gəlinmə tezliyi (%) |
| Anti-dsDNT | 80 |
| Antinuklear anticisimlər (immunoqlobulinG) | 95 |
| Dərinin biopsiyası zamanı IgG, komplementin С3 vəС4 komponentlərinin çökməsi | 75 |
| Qan zərdabında IgG səviyyəsinin artması | 65 |
| Komplementin C3 və C4 komponentlərinin səviyyəsinin azalması | 60 |
| Krioqlobulinemiya | 60 |
| Fosfolipidlər əleyhinə anticisimlər | 30-40 |
| RNT (tərkibində ribonukleoprotein olan molekulalara qarşı anticisimlər) | 35 |
| -Sm (Smit antigeni) | 30 |
| SS-A (Ro) | 30 |
| SS-B (La) | 15 |
| Revmatoid faktoru titrinin aşağı olması | 30 |
| EÇS-in artması | 60 |
| Proteinuriya | 30 |
| Leykopeniya | 45 |
| Yalançı Vasserman reaksiyası | 10 |
| Qurdeşənəyi antikoaqulyantı | 10-20 |

SİSTEM SKLEROZU (SS)

Sistem skleroz (sklerodermiya) xronik xəstəlik olub, autoimmun mənşəli iltihab, kiçik qan damarlarının yayılmış zədələnməsi, dəri və bir çox orqanlarda proqressivləşən interstisial və perivaskulyar fibrozla xarakterizə olunur. Fibroz prosesi bütün orqanizm səviyyəsində müşahidə olunduğu üçün bu xəstəliyi sistem skleroz adlandırmaq daha məqsədə uyğun hesab olunur. Sistem skleroz ən çox 50-60 yaşlı insanlar da müşahidə olunur. Qadınlarda kişilərə nisbətən daha çox rast gəlinir (3:1). Xəstəlik zamanı daha çox zədələnən orqan dəri olur, eyni zamanda mədə-bağırsaq traktı, böyrəklər, ürək, əzələlər və ağciyərlər də patoloji prosesə cəlb olunur. Bu xəstəlik zamanı ölümün səbəbi adətən böyrək, ürək, ağciyər çatışmazlığı və ya malabsorbsiya sindromunun inkişafı olur.

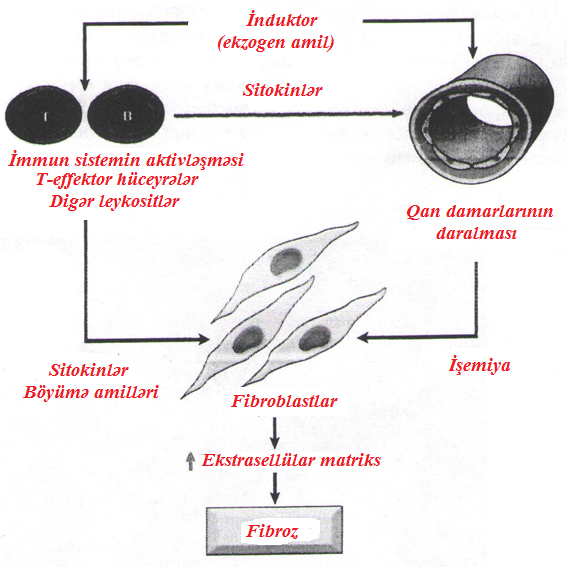
Etiologiyası və patogenezi

Sistem sklerozun etiologiyası dəqiq məlum olmasa da irsi-genetik meyllilik fonunda virus infeksiyasının rolu istisna olunmur. Xəstəlik zamanı inkişaf edən autoimmun reaksiya, damarların zədələnməsi və artıq miqdarda kollagen toplanması toxuma zədələnməsinə səbəb olan əsas amillərdir.

**Autoimmun reaksiya.** Ehtimal olunur ki, antigenə cavab verən CD4+ T hüceyrələri dəridə toplanır. Bu hüceyrələr müxtəlif sitokinlər sintez edir, o cümlədən iltihab hüceyrələrini, kollagenin sintezini və fibroblastların proliferasiyasını artıran amillərdən TGF-β və IL-13 əmələ gəlir. Digər sitokinlər isə leykositlərin miqrasiyasını təmin etməklə xronik iltihabın inkişafına səbəb olur.

**Damarların zədələnməsi.** Mikrodamarlarda zədələnmə sistem sklerozun inkişafının erkən mərhələsində müşahidə edilir. Barmaq arteriyalarının intiması proliferasiyaya uğrayır (100% hallarda), kapilyarlar genişlənir, keçiriciliyi artır, həmçinin destruksiyaya uğrayır, xüsusilə ilkin mərhələdə dırnaq qatının kapilyarları deformasiyaya uğrayır. Həmçinin endotelin zədələnməsi (Villebrand amilinin səviyyəsinin artması) və trombositlərin aktivləşməsi (dövr edən trombosit aqreqatlarının sayının artması) qeyd olunur. Damar zədələnməsinin inkişafı I-li və ya xronik iltihabın nəticəsi (iltihab mediatorlarının azad olması hesabına) ola bilər. Təkrar zədələnmələr nəticəsində trombositlərin aqreqasiyası baş verir, bu da perivaskulyar fibroz törədən trombositar və endotelial faktorların (məsələn, PDGF, TGF-β) azad olmasınasəbəb olur. Aktivləşmiş və ya zədələnmiş endotel hüceyrələri özləri PDGF və fibroblastlar üçün xemotaksis amilləri sintez edir. Damarların saya əzələ hüceyrələrində anomaliyalar, xüsusən də adrenergik reseptorların ekspressiyasının artması müşahidə olunur. Mikrovaskulyar şəbəkənin daralması işemik pozulmalara və çapıqlara səbəb olur.

**Artıq miqdarda kollagen toplanması.** Xəstəliyə xas olan proqressivləşən fibroz müxtəlif pozulmaların kulminasiya nöqtəsi olub, əsasını fibrogen sitokinlərin təsiri, fibroblastların hiperreaktivliyi və damarların işemik zədələnməsindən sonra inkişaf edən çapıq toxuması təşkil edir.



Klinik əlamətlər. Bir çox əlamətlərinə görə sistem skleroz SQQ, revmatoid artritə bənzəyir, onlardan fərqi dəridəki dəyişikliklərin kəskin nəzərə çarpması, xüsusilə dərinin qalınlaşmasıdır.Sistem sklerozunun iki əsas klinik forması ayırd edilir: *diffuz sklerodermiya və lokal sklerodermiya*. Diffuz sklerodermiya başlanğıcdan dərinin geniş zədələnməsi, sürətlə proqressivləşməsi və prosesin daxili orqanlara erkən yayılması ilə xarakterizə olunur. Reyno sindromu ətrafların arteriya və arteriollarının epizodik daralması ilə özünü göstərir, demək olar ki, bütün xəstələrdə rast gəlinir və 70% hallarda digər simptomlardan əvvəl meydana çıxır. Qida borusunun fibrozu ilə əlaqədar yaranan disfagiya və hipokineziya xəstələrin 50%-dən çoxunda müşahidə olunur. Nəhayət, qida borusu divarının dağılması qida borusunun aşağı hissəsinin atoniyasına və genişlənməsinə səbəb olur. Qarın ağrısı, bağırsaq keçməməzliyi və ya arıqlama, anemiya ilə müşayiət olunan malabsorbsiya sindromu nazik bağırsağın zədələnməsini göstərir. Ağciyər fibrozu nəticəsində tənəffüsün çətinləşməsi sağ mədəcik çatışmazlığına, miokard fibrozu isə ya aritmiyalara, ya da ürək çatışmazlığına səbəb ola bilər. Əksər xəstələrdə cüzi proteinuriya qeyd olunur, lakin nadir hallarda nefrotik sindroma səbəb olacaq qədər massiv olur. Ən təhlükəli təzahür bədxassəli hipertoniyadır, bu isə böyrək çatışmazlığının inkişafı, ölümlə nəticələnir.

Lokal sklerodermiya zamanı barmaqların, çiyinin və üzün dərisi zədələnir, lakin daxili orqanlar gec zədələnir və buna görə də klinik gediş nisbətən xoşxassəli olur. Lokal sklerodermiyası olan xəstələrdə çox vaxt CREST sindromu (kalsinoz – dərialtı toxumada kalsiumun çökməsi; Reyno sindromu - barmaqları qidalandıran arteriyaların geri dönən vazospazmı ilə xarakterizə olunur; ezofaqusun hərəki funksiyasının pozulması, sklerodaktiliya, teleangioektaziya) inkişaf edir.

Ümumiyyətlə, bu xəstələr başlanğıcdan daxili orqanların diffuz zədələnməsi ilə müşayiət olunan sistem sklerozlu xəstələrdən daha uzun yaşayırlar.

Sistem sklerodermiyada laborator diaqnostikası.

**İltihab markerləri:** CRP-nin yüksəlməsi, EÇS-in yüksəlməsi, fibrinogenin səviyyəsinin yüksəlməsi;

α2 və γ-qlobulinlərin səviyyəsinin yüksəlməsi ilə müşayət olunan disproteinemiya.

Xronik iltihab nəticəsində hipoxrom anemiya inkişaf edir. Mədə-bağırsaq qanaxmaları dəmir defisitli, nazik bağırsağın atoniyası zamanı bakteriyaların həddindən artıq artması - fol turşusu defisitli və B12 vitamini defisitli anemiyaların inkişafına səbəb ola bilər. Mikroangiopatik hemolitik anemiya adətən böyrəklərin zədələnməsi zamanı inkişaf edir və böyrək arteriollarında fibrinin çökməsi ilə əlaqədardır. Xəstələrin təxminən yarısında IgG səviyyəsinin artması fonunda hiperqammaqlobulinemiya aşkarlanır. Sistem sklerodermiyalı xəstələrin 25%-də revmatoid faktorun aşağı titri müəyyən edilir. Xəstələrin 95%-də insanın HEp-2 qırtlaq xərçəngi hüceyrə kulturasından istifadə edərək aparılan immunofluoressensiya ilə qan zərdabında antinüvə anticisimləri aşkarlanır. Sistem skleroz üçün spesifik antinüvə anticisimlərinə aşağıdakılar aiddir:

• Scl-70 antigeninə qarşı anticisimlər IgG (DNT-topoizomeraza 1 əleyhinə anticismlər);

• sentromerlərə qarşı anticisimlər.

*DNT-topoizomeraza 1 (anti-Scl 70) əleyhinə yaranan ANA* yüksək spesifikliyə malikdir. ANA diffuz sklerodermiyası olan xəstələrin 30-70%-də rast gəlinir.Bu anticisimlərə malik olan xəstələrdə ağciyər fibrozu və periferik damar patologiyalarının inkişaf riski yüksəlir. *Antisentromer anticisimlər* CREST sindromu və ya lokal sklerodermiyasının inkişafına meylli olan xəstələrin 90%-də aşkar edilir. Yalnız nadir hallarda eyni xəstədə ANA-nın hər iki növü aşkarlanır. Bu anticisimlərin bəziləri fibrozun inkişafını stimulə edə bilər. RNT polimerazaları I, II və III də daxil olmaqla nüvəciyə qarşı yaranan anticisimlər də xəstələrin 20-30%-də aşkar edilir. RNT polimerazaları I, II və III-ə qarşı anticisimlər ən çox diffuz sistem sklerodermiya və böyrək, ürəyin zədələnməsi olan xəstələrdə aşkar edilir. U3-ribonukleoproteidə (fibrillarin) qarşı anticisimlər sistem sklerodermiya üçün yüksək dərəcədə spesifikdir, (20% xəstələrdə rast gəlinir), skelet əzələsinin və bağırsaqların zədələnməsi və ağciyər hipertenziyası olan xəstələrdə aşkar edilir. Sistem sklerodermiya və Şeqren sindromunun əlamətlərini birləşdirən çarpaz sindromu olan xəstələrin zərdabında RO/SS-A və La/SS-B antigenlərinə qarşı anticisimlər ola bilər.

Cədvəl 1.Sistem sklerodermiya zamanı aşkarlanan autoanticisimlər

|  |  |
| --- | --- |
| Autoanticisimlər | Xəstəliyin forması |
| Scl-70 antigeninə qarşı anticisimlər | Diffuz |
| Sentromerlərə qarşı anticisimlər | Lokal (GREST sindromu) |
| RNT polimerazaları I, II və III-ə qarşı anticisimlər | Diffuz |
| Th-ribonukleoproteidə qarşı anticisimlər | Lokal |
| U3-ribonukleoproteidə qarşı anticisimlər | Diffuz |