

UDC 616.155.194-002-053.2

BOLALARDA QAYTALANUVCHI GEMORRAGIK VASKULITNING KLINIK, IMMUNOLOGIK VA GENETIK PREDIKTORLARI: KENG QAMROVLI SHARH

Avezova Guloyim Sattarovna — Toshkent davlat tibbiyot universiteti bolalar kasalliklari propedeutikasi kafedrasida dotsenti,

Matkarimova Dilfuza Saburovna — Toshkent davlat tibbiyot universiteti Gematologiya va transfuziologiya kafedrasida professori,

Sadikov Sherzod Arslonovich — Toshkent davlat tibbiyot universiteti Tibbiy rehabilitatsiya, sport tibbiyoti, xalq tabobati va jismoniy tarbiya kafedrasida assistenti, Toshkent shahri, O'zbekiston Respublikasi.

Annotatsiya

Gemorragik vaskulit (IgA vaskulit) bolalik yoshida uchraydigan eng keng tarqalgan tizimli vaskulitlardan biri bo'lib, ko'pincha qaytalanuvchi kechishi va ko'p a'zoli shikastlanishlar bilan tavsiflanadi. Kasallikning relapslar bilan kechishi uzoq muddatli klinik monitoring, individual davolash va prognozlash zaruratini yuzaga keltiradi. Ushbu o'zroq maqolada bolalarda gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini belgilovchi asosiy klinik, yallig'lanish va gemostaz markerlari, immunologik ko'rsatkichlar hamda genetik omillar tizimli va tanqidiy tahlil qilindi.

Adabiyotlarni izlash PubMed, Scopus va Web of Science ma'lumotlar bazalarida amalga oshirilib, 2005–2025 yillar oralig'ida chop etilgan ilmiy tadqiqot tahlilga kiritildi. Tahlil natijalariga ko'ra, nefritik va aralash klinik shakllar, abdominal sindrom, teri toshmalarining uzoq davom etishi va maktab yoshida kasallikning boshlanishi qaytalanuvchi kechishning asosiy klinik prediktorlari sifatida ajratildi. Yallig'lanish va gemostaz markerlaridan eritrotsitlar cho'kish tezligi, C-reaktiv oqsil, D-dimer, fibrinogen va fon Villebrand omilining oshishi relapslar rivojlanishi bilan ishonchli bog'liqlik ko'rsatdi.

Immunologik tahlil IgA ning persistensiyasi, IgE ning oshishi hamda Th17/IL-23 sitokin o'qining faollashuvi qaytalanuvchi gemorragik vaskulit patogenezida yetakchi o'rin tutishini ko'rsatdi. Genetik tadqiqotlar esa IL17A, IL17F va IL23R genlari polimorfizmlari kasallikning og'ir va relapsli shakllari bilan bog'liqligini tasdiqladi. Klinik, immunologik va genetik omillarni integratsiyalashgan holda baholash qaytalanuvchi gemorragik vaskulitni erta prognozlash va shaxsiylashtirilgan boshqaruv strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar. Gemorragik vaskulit; IgA vaskulit; bolalar; qaytalanuvchi kechish; xavf omillari; immunologik markerlar; sitokinlar; interleykin-17; interleykin-23; genetik polimorfizm; prognoz.

Abstract.

Hemorrhagic vasculitis (IgA vasculitis) is one of the most common systemic vasculitides in childhood and is frequently characterized by a recurrent course and multisystem involvement. Disease relapses necessitate long-term clinical monitoring, individualized treatment, and accurate prognostic assessment. This review provides a systematic and critical analysis of the main clinical predictors, inflammatory and hemostatic markers, immunological parameters, and genetic factors associated with the recurrent course of hemorrhagic vasculitis in children.

A literature search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, and

studies published between 2005 and 2025 were included in the analysis. The results indicate that nephritic and mixed clinical forms, abdominal syndrome, prolonged persistence of skin manifestations, and disease onset at school age are the main clinical predictors of recurrence. Among inflammatory and hemostatic markers, elevated erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, D-dimer, fibrinogen, and von Willebrand factor showed a reliable association with disease relapse.

Immunological analysis demonstrated that persistent elevation of IgA, increased IgE levels, and activation of the Th17/IL-23 cytokine axis play a key role in the pathogenesis of recurrent hemorrhagic vasculitis. Genetic studies confirmed an association between polymorphisms of the IL17A, IL17F, and IL23R genes and severe as well as relapsing forms of the disease. An integrated assessment of clinical, immunological, and genetic factors is of significant scientific and practical importance for early prediction of disease recurrence and the development of personalized management strategies.

Keywords: Hemorrhagic vasculitis; IgA vasculitis; children; recurrence; risk factors; immunological markers; cytokines; interleukin-17; interleukin-23; genetic polymorphism; prognosis.

Аннотация. Геморрагический васкулит (IgA-васкулит) является одним из наиболее распространённых системных васкулитов детского возраста и нередко характеризуется рецидивирующим течением и полиорганным поражением. Рецидивы заболевания требуют длительного клинического наблюдения, индивидуализированного лечения и точного прогностического подхода. В данном обзорном исследовании проведён системный и критический анализ основных клинических предикторов, воспалительных и гемостазиологических маркеров, иммунологических показателей и генетических факторов, определяющих рецидивирующее течение геморрагического васкулита у детей.

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science; в анализ включены научные исследования, опубликованных в период с 2005 по 2025 год. Результаты анализа показали, что нефритическая и смешанная клинические формы, абдоминальный синдром, длительное сохранение кожных высыпаний и дебют заболевания в школьном возрасте являются основными клиническими предикторами рецидивов. Среди воспалительных и гемостазиологических маркеров достоверную связь с развитием рецидивов продемонстрировали повышение скорости оседания эритроцитов, уровня C-реактивного белка, D-димера, фибриногена и фактора фон Виллебранда.

Иммунологический анализ показал, что персистирующее повышение IgA, увеличение уровня IgE и активация цитокиновой оси Th17/IL-23 играют ведущую роль в патогенезе рецидивирующего геморрагического васкулита. Генетические исследования подтвердили ассоциацию полиморфизмов генов IL17A, IL17F и IL23R с тяжёлыми и рецидивирующими формами заболевания. Комплексная оценка клинических, иммунологических и генетических факторов имеет важное научно-практическое значение для раннего прогнозирования рецидивов и разработки персонализированных стратегий ведения пациентов.

Ключевые слова: Геморрагический васкулит; IgA-васкулит; дети; рецидивирующее течение; факторы риска; иммунологические маркеры; цитокины; интерлейкин-17; интерлейкин-23; генетический полиморфизм; прогноз.

Kirish. Gemorragik vaskulit (IgA vaskulit) bolalik yoshida uchraydigan eng keng tarqalgan tizimli vaskulitlardan biri bo'lib, kichik tomirlarning immun komplekslar vositasida yallig'lanishi bilan tavsiflanadi. Kasallik odatda palpatsiyalanadigan purpura, bo'g'im sindromi, oshqozon-ichak tizimi shikastlanishi hamda buyrak zararlanishi bilan namoyon bo'ladi. Aksariyat bolalarda kasallik nisbatan qulay kechishiga qaramay, gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi (recurrent) kechishi klinik amaliyotda muhim muammo bo'lib qolmoqda va uzoq

muddatli prognozni sezilarli darajada murakkablashtiradi [9].

Epidemiologik tadqiqotlar ma'lumotlariga ko'ra, bolalarda gemorragik vaskulitning qaytalanish chastotasi 20–40% ni tashkil etadi, bunda eng yuqori ko'rsatkichlar buyrak zararlanishi va aralash klinik shakllarga ega bemorlarda kuzatiladi [6]. Qaytalanuvchi kechish kasallik faolligining uzayishi, surunkali nefropatiya rivojlanish xavfining ortishi hamda bolalarning hayot sifati pasayishi bilan bog'liq bo'lib, yuqori xavf guruhiga mansub bemorlarni erta aniqlash zaruratini yuzaga keltiradi [1].

Ko'plab tadqiqotlarda gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishiga olib keluvchi klinik xavf omillari aniqlangan. Xususan, buyrak sindromi, abdominal sindrom, teri toshmalarining uzoq saqlanib qolishi hamda kasallikning maktab yoshida boshlanishi qaytalanuvchi kechishning asosiy klinik prediktorlari sifatida ko'rsatilgan (Calvo-Río va hammualliflar, 2014; Dudley va hammualliflar, 2013). Ayniqsa, proteinuriya va gematuriya bilan kechuvchi nefritik shakllar og'ir va qaytalanuvchi kechish bilan kuchli bog'liqligi bilan ajralib turadi (Pillebout va hammualliflar, 2017). Biroq, faqat klinik ko'rsatkichlarga asoslangan baholash kasallik kechishidagi individual farqlarni to'liq tushuntirib bera olmaydi.

So'nggi yillarda laborator va immunologik markerlarning prognoztik ahamiyatiga katta e'tibor qaratilmoqda. Bir qator mualliflar eritrotsitlar cho'kish tezligi (EChT), C-reaktiv oqsil, D-dimer kabi yallig'lanish ko'rsatkichlarining oshishi kasallik faolligi va qaytalanuvchi kechish bilan bog'liqligini qayd etganlar [3,4]. Gemostaz tizimidagi o'zgarishlar, xususan, fibrinogen darajasining oshishi va fon Villebrand omili faolligining kuchayishi endotelial disfunktsiya va trombogen xavfning muhim rolini ko'rsatadi (Fujieda va hammualliflar, 2016).

Immunologik disbalans gemorragik vaskulit patogenezida yetakchi o'rin tutadi. Tadqiqotlar natijalariga ko'ra, serum IgA darajasining oshishi bolalarning aksariyat qismida aniqlanib, kasallik og'irligi va qaytalanuvchi kechish bilan ishonchli bog'liqlik ko'rsatadi [2,13]. Shu bilan birga, so'nggi ilmiy ishlar Th17/IL-23 sitokin o'qi faollashuvining kasallikning surunkali yallig'lanishini qo'llab-quvvatlashi va relapslarning rivojlanishida muhim ahamiyatga ega ekanini ko'rsatmoqda. Qaytalanuvchi va nefritik shakllarda IL-17A, IL-17F hamda IL-23 darajalarining sezilarli oshishi aniqlangan [14].

So'nggi yillarda genetik moyillik gemorragik vaskulit kechishining muhim determinanti sifatida e'tirof etilmoqda. Sitokinlar bilan bog'liq genlar, jumladan IL17A, IL17F va IL23R genlaridagi polimorfizmlar immun javob kuchi va tomir devori yallig'lanishining og'irligiga ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. Bir qator tadqiqotlarda IL17A G-197A va IL23R G257A polimorfizmlarining og'ir va qaytalanuvchi gemorragik vaskulit bilan ishonchli bog'liqligi, ayrim genotiplarning esa himoyalovchi (protektiv) ta'sirga ega ekanligi ko'rsatilgan [4].

Shu bilan birga, mavjud adabiyotlar tahlili tadqiqotlar dizayni, namuna hajmi va baholangan biomarkerlar xilma-xilligi bilan farq qilishini ko'rsatadi. Ko'pchilik ishlar alohida omillarni o'rganishga qaratilgan bo'lib, klinik, immunologik va genetik ko'rsatkichlarni birgalikda qamrab olgan integratsiyalashgan modellar yetarlicha ishlab chiqilmagan. Shu sababli, bolalarda gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini ishonchli bashorat qilish uchun yagona yondashuv mavjud emas.

Tadqiqotning maqsadi. Mazkur o'zroq-tadqiqotning maqsadi bolalarda gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini belgilovchi asosiy klinik, laborator-immunologik va genetik omillarni aniqlash hamda ilmiy tadqiqot natijalari asosida ularning prognoztik ahamiyatini kompleks tahlil qilishdan iborat.

Tadqiqot materiallari va metodlari. Mazkur o'zroq-tadqiqot gemorragik vaskulitning bolalarda qaytalanuvchi kechishini belgilovchi klinik, immunologik va genetik omillarni aniqlashga qaratilgan bo'lib, zamonaviy ilmiy manbalarni tizimli va tanqidiy tahlil qilish asosida olib borildi. Adabiyotlarni izlash PubMed, Scopus va Web of Science xalqaro ilmiy ma'lumotlar bazalarida amalga oshirildi. Qidiruv jarayonida "IgA vasculitis", "hemorrhagic vasculitis",

“children”, “recurrence”, “risk factors”, “cytokines”, “IL-17”, “IL-23”, “genetic polymorphism”, “prognosis” kabi kalit soʻzlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalanildi.

Tadqiqotga bolalar (0–18 yosh) populyatsiyasida gemorragik vaskulit yoki IgA vaskulitni oʻrganishga bagʻishlangan original ilmiy ishlar kiritildi. Tanlash mezonlariga kasallikning qaytalanuvchi kechishi, klinik xavf omillari, laborator va immunologik koʻrsatkichlar, shuningdek, genetik polimorfizmlarning prognostik ahamiyatini baholagan kohort, “case–control” va prospektiv tadqiqotlar kiritildi. Faqat kattalar populyatsiyasiga bagʻishlangan ishlar, yakka klinik holatlar (case report), sharh maqolalar hamda yetarli statistik maʼlumot bermagan tadqiqotlar tahlildan chiqarib tashlandi.

Dastlabki qidiruv natijasida 120 dan ortiq ilmiy manbalar aniqlandi. Takroriy nashrlar olib tashlangandan soʻng, annotatsiya va toʻliq matnlarni tahlil qilish orqali yuqoridagi mezonlarga toʻliq javob beradigan tadqiqotlar tanlab olindi. Ushbu tadqiqotlar gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini baholashda klinik belgilar, yalligʻlanish va gemostaz markerlari, immunoglobulinlar darajasi, sitokin profili hamda IL17A, IL17F va IL23R genlari polimorfizmlarini qamrab olgan.

Tanlab olingan tadqiqotlar maʼlumotlari standartlashtirilgan jadval asosida tahlil qilindi. Har bir ishda bemorlar soni, yosh xususiyatlari, klinik shakllar, relaps chastotasi, asosiy laborator va immunologik koʻrsatkichlar, shuningdek, genetik assotsiatsiyalar alohida qayd etildi. Natijalarni umumlashtirishda tavsifiy va taqqoslovchi tahlil usullari qoʻllanildi, muhim klinik va biologik omillarning qaytalanuvchi kechish bilan bogʻliqligi sifat jihatdan baholandi.

Shunday qilib, ushbu tadqiqot gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi shakllari boʻyicha mavjud ilmiy dalillarni tizimli ravishda umumlashtirish, eng ishonchli prognostik omillarni aniqlash hamda klinik amaliyot uchun integratsiyalashgan yondashuvni asoslashga qaratildi.

Gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishining klinik prediktorlari

Tahlil qilingan ilmiy tadqiqot natijalari shuni koʻrsatadiki, gemorragik vaskulitning bolalarda qaytalanuvchi kechishi bir qator klinik omillar bilan barqaror va takroran tasdiqlangan bogʻliqlikka ega. Aksariyat mualliflar kasallikning dastlabki namoyon boʻlish xususiyatlari va klinik shakllari keyingi relapslar rivojlanishida hal qiluvchi ahamiyatga ega ekanini taʼkidlaydilar (Saulsbury, 2007; Narchi, 2005). Bir nechta yirik kohort tadqiqotlarda kasallikning maktab yoshida (7–14 yosh) boshlanishi qaytalanuvchi kechish xavfini oshiruvchi mustaqil omil sifatida qayd etilgan [7,9]. Mualliflar buni immun tizimining yetuklashish bosqichlari va tashqi infeksiya omillar bilan koʻproq kontaktga kirishishi bilan izohlaydilar. Erta maktab yoshidagi bolalarda kasallik koʻpincha ogʻirroq va uzoq davom etuvchi kechishga moyil boʻlishi aniqlangan.

Klinik shakllar tahlili shuni koʻrsatadiki, nefritik va aralash shakllar qaytalanuvchi gemorragik vaskulitning eng kuchli klinik prediktorlari hisoblanadi. Dudley va hammualliflar (2013) hamda Pillebout va hammualliflar (2017) oʻz tadqiqotlarida proteinuriya va gematuriya bilan kechuvchi nefritik shakllar relapslar chastotasini 2–3 barobarga oshirishini koʻrsatganlar. Buyrak zararlanishi mavjud boʻlgan bemorlarda kasallikning surunkali faolligi va uzoq muddatli klinik monitoring zarurati yuqori boʻlishi qayd etilgan.

Abdominal sindrom ham bir qator mualliflar tomonidan qaytalanuvchi kechish bilan bogʻliq muhim klinik omil sifatida baholangan. Calvo-Río va hammualliflar (2014) maʼlumotlariga koʻra, kuchli qorin ogʻrigʻi, ichak devorida gemorragik shikastlanishlar va gastrointestinal qon ketish epizodlari bilan kechuvchi holatlar relaps xavfini sezilarli darajada oshiradi. Ayrim tadqiqotlarda abdominal sindrom nefritik shakl bilan kombinatsiyalanganida prognoz yanada ogʻirlashishi taʼkidlangan.

Teri sindromining davomiyligi va intensivligi ham qaytalanuvchi kechish bilan uzviy bogʻliq ekani aniqlangan. Bir nechta tadqiqotlarda [1,5] purpuraning uzoq saqlanib qolishi yoki takroran paydo boʻlishi kasallik faolligining yetarli darajada nazorat qilinmaganidan dalolat

beruvchi belgi sifatida ko'rsatilgan. Ayniqsa, teri toshmalarining 4 haftadan ortiq davom etishi relapslar ehtimolini oshiruvchi mustaqil prediktor sifatida baholangan.

Shuningdek, anamnezda surunkali infeksiya o'choqlarining mavjudligi qaytalanuvchi gemorragik vaskulit rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Saulsbury (2007) va Kaku va hammualliflar (2018) yuqori nafas yo'llari infeksiyalari, tonzillit va sinusit bilan og'rikan bolalarda relapslar ko'proq uchrashini qayd etganlar [3]. Bu holat immun komplekslar hosil bo'lishining davom etishi va tomir devorida surunkali yallig'lanish jarayoni bilan izohlanadi.

Bir qator tadqiqotlarda kasallikning dastlabki bosqichida og'ir klinik kechish, yuqori isitma, keng tarqalgan purpura va ko'p tizimli zararlanish qaytalanuvchi shakl uchun prognoz qiluvchi omillar sifatida baholangan [2,13]. Mualliflar bu holatni kasallikning yuqori immun faolligi va agressiv patogenetik mexanizmlari bilan bog'laydilar.

Shunday qilib, tahlil qilingan ilmiy manbalar asosida gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini belgilovchi asosiy klinik prediktorlar sifatida maktab yoshi, nefritik va aralash shakllar, abdominal sindrom, uzoq davom etuvchi teri toshmali, surunkali infeksiya o'choqlari hamda kasallikning dastlabki og'ir kechishi ajratib ko'rsatildi. Ushbu klinik omillar relaps xavfini erta bosqichda aniqlash va yuqori xavf guruhidagi bemorlarni shakllantirishda muhim ahamiyatga ega.

Yallig'lanish va gemostaz markerlarining gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishidagi ahamiyati

Tahlil qilingan ilmiy tadqiqot natijalari gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishida yallig'lanish va gemostaz tizimi ko'rsatkichlari muhim prognostik ahamiyatga ega ekanini ko'rsatadi. Aksariyat mualliflar ushbu markerlar kasallik faolligi, og'irligi va relapslar rivojlanishi bilan bevosita bog'liqligini ta'kidlaydilar [3,5].

Yallig'lanish markerlari ichida eritrotsitlar cho'kish tezligi (EChT) va C-reaktiv oqsil (CRO) eng ko'p o'rganilgan ko'rsatkichlar hisoblanadi. Bir qator kohort va prospektiv tadqiqotlarda EChT ning yuqori bo'lishi gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi va og'ir shakllari bilan ishonchli bog'liqlik ko'rsatgani aniqlangan [1,12]. Mualliflar EChT ning uzoq muddat yuqori saqlanib qolishini tomir devorida davom etuvchi yallig'lanish jarayonining laborator aks sadosi sifatida baholaydilar.

C-reaktiv oqsil darajasining oshishi ham kasallik faolligi va relaps xavfini baholashda muhim ahamiyatga ega. Calvo-Río va hammualliflar (2014) hamda He va hammualliflar (2019) tadqiqotlarida CRO ning yuqori qiymatlari abdominal va nefritik shakllar bilan ko'proq uchrashi qayd etilgan [2]. Shu bilan birga, ayrim mualliflar CRO ning o'tkir davrda tez pasayishi, ammo EChT ning uzoq vaqt davomida yuqori saqlanishi relaps rivojlanishi uchun xos belgi ekanini ko'rsatganlar.

So'nggi yillarda gemostaz tizimi ko'rsatkichlarining prognostik ahamiyatiga alohida e'tibor qaratilmoqda. D-dimer darajasining oshishi gemorragik vaskulitda tomir ichki qavatining shikastlanishi va trombogen xavf ortishini aks ettiradi. Fujieda va hammualliflar (2016) hamda Lin va hammualliflar (2020) [5] o'z ishlarida D-dimer ning yuqori darajalari og'ir va qaytalanuvchi kechish bilan ishonchli bog'liqligini ko'rsatganlar. Ayrim tadqiqotlarda relaps rivojlangan bolalarda D-dimer darajasi remissiya davridagi bemorlarga nisbatan 1,5–2 baravar yuqori bo'lgani aniqlangan.

Fibrinogen darajasining oshishi ham gemostaz tizimidagi disbalansning muhim belgisi hisoblanadi. Bir nechta tadqiqotlarda [3,10] fibrinogen miqdorining ortishi kasallik faolligi va yallig'lanish darajasi bilan bog'liqligi ko'rsatilgan. Mualliflar bu holatni o'tkir faza oqsillari sintezining kuchayishi va tomir devorida yallig'lanish jarayonining faollashuvi bilan izohlaydilar.

Endotelial disfunktsiyaning laborator ko'rsatkichlaridan biri bo'lgan fon Villebrand omili faolligining oshishi qaytalanuvchi gemorragik vaskulit uchun xos marker sifatida ta'riflangan. Fujieda va hammualliflar (2016) hamda Zhang va hammualliflar (2020) [14] og'ir va nefritik

shakllarda fon Villebrand omili faolligi sezilarli darajada oshishini qayd etganlar. Ushbu o'zgarish tomir devori shikastlanishining chuqurligini va immunopatologik jarayonlarning faolligini aks ettiradi.

Trombotsitar zveno ko'rsatkichlari ham relaps xavfini baholashda muhim o'rin tutadi. Ayrim tadqiqotlarda trombotsitoz va trombotsitlar faolligining oshishi qaytalanuvchi kechish bilan bog'liq ekani ko'rsatilgan [2,13]. Mualliflar trombotsitlar giperaaktivatsiyasini tomir devoridagi yallig'lanish va gemostaz tizimi o'rtasidagi o'zaro ta'sir natijasi sifatida talqin qiladilar.

Umuman olganda, tahlil qilingan ilmiy manbalar gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishida EChT, C-reaktiv oqsil, D-dimer, fibrinogen va fon Villebrand omili kabi yallig'lanish va gemostaz markerlari yuqori prognostik ahamiyatga ega ekanini ko'rsatadi. Ushbu ko'rsatkichlarning kompleks baholanishi kasallik faolligini aniqlash, relaps xavfini oldindan bashorat qilish va yuqori xavf guruhidagi bemorlarni erta bosqichda aniqlash imkonini beradi.

Immunologik prediktorlarning gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishidagi roli

Tahlil qilingan ilmiy tadqiqot natijalari gemorragik vaskulitning bolalarda qaytalanuvchi kechishida immunologik disbalans yetakchi patogenetik va prognostik ahamiyatga ega ekanini ko'rsatadi. Aksariyat mualliflar kasallikning relapslari immun komplekslar hosil bo'lishining davom etishi, sitokin muvozanatining buzilishi va adaptiv immun javobning gipera faollashuvi bilan bog'liqligini ta'kidlaydilar [2,5].

Immunologik ko'rsatkichlar ichida IgA darajasi eng ko'p o'rganilgan va eng barqaror prognostik markerlardan biri hisoblanadi. Bir qator tadqiqotlarda serum IgA ning yuqori bo'lishi gemorragik vaskulitning og'ir va qaytalanuvchi shakllari bilan ishonchli bog'liqlik ko'rsatgani aniqlangan [13]. Mualliflar IgA darajasining uzoq muddat yuqori saqlanib qolishini tomir devorida immun komplekslarning cho'kishi va surunkali yallig'lanish jarayonining davom etishi bilan izohlaydilar. Ayniqsa, nefritik va aralash shakllarda IgA ning persistensiyasi relapslar rivojlanishi uchun muhim immunologik prediktor sifatida baholanadi.

IgE darajasining oshishi ham qaytalanuvchi kechishda muhim ahamiyatga ega bo'lib, asosan allergik fon va teri sindromining yaqqol namoyon bo'lishi bilan bog'liq ekani qayd etilgan. Bir nechta tadqiqotlarda [5,11] IgE yuqori bo'lgan bolalarda teri toshmalarining uzoq davom etishi va takrorlanish ehtimoli yuqori ekani ko'rsatilgan. Bu holat IgA vaskulit patogenezida gipersensitiv immun reaksiyalarning ham muhim rol o'ynashini tasdiqlaydi.

So'nggi yillarda sitokin profili, xususan Th17/IL-23 o'qi gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini tushuntirishda markaziy o'rin egallamoqda. Bir qator mualliflar IL-17A va IL-17F darajalarining oshishi kasallik faolligi, nefritik shikastlanish va relapslar bilan ishonchli bog'liqligini ko'rsatganlar [7,14]. IL-17A ning yuqori darajalari tomir devorida neyrofil migratsiyasi, endotelial disfunksiya va yallig'lanish mediatorlari sekretsiyasining kuchayishiga olib kelishi ta'kidlanadi.

IL-23 sitokini va uning retseptori (IL-23R) Th17 hujayralarining differensiyalanishi va saqlanishida muhim rol o'ynaydi. Bir nechta tadqiqotlarda IL-23R darajasining oshishi ayniqsa nefritik va qaytalanuvchi gemorragik vaskulit shakllarida kuzatilgani qayd etilgan [4]. Mualliflar IL-23/IL-17 o'qining faollashuvi kasallikning surunkali yallig'lanishga o'tishi va relapslar rivojlanishida asosiy mexanizmlardan biri ekanini ta'kidlaydilar.

Shuningdek, ayrim tadqiqotlarda IgG va IgM darajalaridagi o'zgarishlar ham og'ir va qaytalanuvchi kechishda ko'proq uchrashi ko'rsatilgan [1]. Bu holat umumiy immun javobning disbalansi va immun komplekslar tarkibining o'zgarishi bilan bog'liq deb baholanadi, biroq ushbu ko'rsatkichlarning prognostik ahamiyati IgA va sitokinlarga nisbatan kamroq barqaror ekani qayd etiladi.

Umuman olganda, tahlil qilingan ilmiy manbalar gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi

kechishida IgA ning persistensiyasi, IgE ning oshishi hamda Th17/IL-23 sitokin o'qining faollashuvi asosiy immunologik prediktorlar ekanini ko'rsatadi. Ushbu ko'rsatkichlarning kompleks baholanishi kasallik faolligini aniqlash, relaps xavfini oldindan bashorat qilish va individual kuzatuv hamda davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega.

Genetik prediktorlarning gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishidagi ahamiyati

So'nggi o'n yilliklarda o'tkazilgan genetik tadqiqotlar gemorragik vaskulitning bolalarda kechishi va ayniqsa uning qaytalanuvchi shakllari individual genetik moyillik bilan chambarchas bog'liqligini ko'rsatmoqda. Tahlil qilingan 30 ta ilmiy tadqiqot ichida genetik omillarga bag'ishlangan ishlar alohida o'rin egallab, ular kasallikning og'irligi, relapslar chastotasi va organ shikastlanishlari bilan bog'liq mexanizmlarni tushuntirishga xizmat qiladi [4].

IL17A geni polimorfizmi (G-197A) gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini aniqlovchi eng muhim genetik omillardan biri sifatida baholanadi. Bir qator "case-control" va kohort tadqiqotlarda A-allel hamda G/A genotipi kasallikning og'ir va relapsli shakllari bilan ishonchli bog'liqlik ko'rsatgani aniqlangan [6,14]. Mualliflar ushbu genetik variant IL-17A sitokinining giperproduksiyasiga olib kelib, tomir devorida yallig'lanish jarayonini kuchaytirishini va immun komplekslarning uzoq saqlanishini ta'kidlaydilar. A-allel tashuvchilarida teri, buyrak va abdominal shakllarning birgalikda uchrashi hamda relapslar sonining ko'pligi qayd etilgan. Aksincha, IL17A G/G genotipi ko'proq yengil va bir martalik kechish bilan bog'liq bo'lib, protektiv genetik omil sifatida baholanadi.

IL17F genining His161Arg polimorfizmi ham qaytalanuvchi gemorragik vaskulit patogenezida muhim ahamiyatga ega ekani ko'rsatib berilgan. Bir nechta tadqiqotlarda Arg-allel (His/Arg va Arg/Arg genotiplari) tashuvchilari orasida kasallikning abdominal va nefritik shakllari ustunligi aniqlangan [11]. Ushbu genetik variant IL-17F sitokinining biologik faolligini oshirib, yallig'lanish mediatorlari sekretsiasini kuchaytirishi natijasida tomir devori shikastlanishining chuqurlashuviga olib kelishi mumkin. Shu bilan birga, IL17F His/His genotipi kasallikning yengil kechishi va relapslar chastotasining pastligi bilan bog'liq bo'lib, himoyalovchi (protektiv) genotip sifatida tavsiflanadi.

IL23R geni polimorfizmi (G257A) Th17/IL-23 sitokin o'qining faollashuvi orqali gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi va nefritik shakllari rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Bir qator tadqiqotlarda A-allel va G/A genotipi ayniqsa buyrak zararlanishi bilan kechuvchi holatlarda yuqori chastotada aniqlangan [4,14]. Mualliflar IL-23R signal yo'lining kuchayishi Th17 hujayralarining uzoq muddat saqlanishiga va IL-17A ishlab chiqarilishining davom etishiga olib kelishini, bu esa surunkali yallig'lanish va relapslar rivojlanishini qo'llab-quvvatlashini ta'kidlaydilar. Aksincha, IL23R G/G genotipi kasallikning yengil va bir martalik kechishi bilan bog'liq bo'lib, protektiv genetik omil sifatida qayd etilgan.

Tahlil qilingan ilmiy manbalar shuni ko'rsatadiki, IL17A-A, IL17F-Arg va IL23R-A allellari gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi va og'ir kechishini belgilovchi asosiy genetik xavf omillari hisoblanadi. Ushbu allellarning kombinatsiyasi mavjud bo'lgan bolalarda relapslar soni, kasallik davomiyligi va organ shikastlanishlari chastotasi sezilarli darajada yuqori bo'lishi qayd etilgan [6,11]. Shu bilan birga, IL17A G/G, IL17F His/His va IL23R G/G genotiplari himoyalovchi ta'sir ko'rsatib, kasallikning nisbatan yengil va barqaror remissiya bilan kechishiga xizmat qiladi.

Genetik prediktorlarning klinik va immunologik ko'rsatkichlar bilan integratsiyalashgan holda baholanishi qaytalanuvchi gemorragik vaskulitni erta bosqichda prognoz qilish imkonini beradi. Bir qator mualliflar genetik markerlar asosida yuqori xavf guruhlarini shakllantirish, individual kuzatuv rejalarini tuzish va shaxsiylashtirilgan immunosupressiv terapiyani tanlash mumkinligini ta'kidlaydilar [1,15].

Shunday qilib, tahlil qilingan 30 ta ilmiy tadqiqot natijalari genetik omillar gemorragik

vaskulitning qaytalanuvchi kechishini aniqlashda mustaqil va yuqori prognostik ahamiyatga ega ekanini ko'rsatadi. IL17A, IL17F va IL23R genlari polimorfizmlarini kompleks baholash klinik va immunologik markerlar bilan birgalikda kasallik kechishini bashorat qilish, relapslar xavfini kamaytirish va individual davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ilmiy-amaliy asos bo'lib xizmat qiladi.

Muhokama. Mazkur obzor-tadqiqot doirasida tahlil qilingan ilmiy ish natijalari gemorragik vaskulitning bolalarda qaytalanuvchi kechishi multifaktorial xususiyatga ega ekanini yaqqol namoyon etdi. Klinik belgilar, yallig'lanish va gemostaz markerlari, immunologik disbalans hamda genetik moyillik bir-biri bilan uzviy bog'langan holda kasallikning relapslar bilan kechishini belgilaydi. Ushbu integratsiyalashgan yondashuv gemorragik vaskulit patogenezini chuqurroq tushunish va individual prognozlash imkonini beradi.

Klinik tahlillar shuni ko'rsatdiki, kasallikning nefritik va aralash shakllari, abdominal sindrom, teri toshmalarining uzoq davom etishi hamda maktab yoshida boshlanishi qaytalanuvchi kechishning eng barqaror klinik prediktorlari hisoblanadi. Bu xulosalar Saulsbury (2007), Dudley va hammualliflar (2013), Calvo-Río va hammualliflar (2014) hamda Pillebout va hammualliflar (2017) ishlarini bilan tўliq mos keladi. Ayniqsa, buyrak zararlanishi mavjud bo'lgan bolalarda relapslar chastotasi va kasallik davomiyligining oshishi kasallikning prognozini sezilarli darajada og'irlashtiradi. Bu holat gemorragik vaskulitni faqat teri yoki o'tkir immun jarayon sifatida emas, balki potentsial surunkali tizimli kasallik sifatida baholash zarurligini ko'rsatadi.

Yallig'lanish va gemostaz markerlari tahlili klinik kuzatuvlarni biologik darajada tasdiqlab berdi. EChT, C-reaktiv oqsil, D-dimer, fibrinogen hamda fon Villebrand omilining oshishi kasallik faolligi va relapslar bilan uzviy bog'liq ekani bir nechta tadqiqotlarda qayta-qayta tasdiqlangan [3,5]. Ushbu ko'rsatkichlar tomir devorida davom etuvchi yallig'lanish, endotelial disfunktsiya va trombogen xavfning kuchayishini aks ettiradi. Shu nuqtai nazardan, qaytalanuvchi gemorragik vaskulitni faqat immun kompleksli vaskulit emas, balki yallig'lanish-koagulyatsiya o'zaro ta'siri bilan kechuvchi kasallik sifatida qarash maqsadga muvofiqdir.

Immunologik prediktorlar tahlili gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishida adaptiv immun javobning markaziy o'rni borligini ko'rsatdi. IgA darajasining persistensiyasi deyarli barcha tadqiqotlarda og'ir va relapsli kechish bilan bog'liq bo'lib, IgA vaskulit patogenezining asosiy immun mexanizmini tasdiqlaydi [2]. IgE ning oshishi esa allergik fon va teri sindromining davomiyligi bilan bog'liq bo'lib, gipersensitiv immun reaksiyalar ham relapslar rivojlanishida muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.

So'nggi yillarda Th17/IL-23 sitokin o'qiga oid tadqiqotlar gemorragik vaskulit patogenezini tushunishda yangi bosqichni boshlab berdi. IL-17A, IL-17F va IL-23 darajalarining qaytalanuvchi va nefritik shakllarda yuqori bo'lishi kasallikning surunkali yallig'lanishga moyilligini tushuntiradi [11,14]. Th17 hujayralarining uzoq muddat faollashuvi tomir devorida yallig'lanish mediatorlari ishlab chiqarilishini qo'llab-quvvatlab, remissiyaga erishilgandan keyin ham relapslar rivojlanishiga zamin yaratadi.

Genetik prediktorlar tahlili ushbu immunologik jarayonlarning individual darajada nima sababdan turlicha kechishini izohlab beradi. IL17A G-197A, IL17F His161Arg va IL23R G257A polimorfizmlarining qaytalanuvchi va og'ir shakllar bilan bog'liqligi bir nechta mustaqil tadqiqotlarda ishonchli tasdiqlangan [4,15]. Risk allellar mavjud bo'lgan bolalarda sitokin ishlab chiqarilishi kuchayib, yallig'lanishning uzoq davom etishi va klinik relapslar ehtimoli ortadi. Shu bilan birga, protektiv genotiplar (IL17A G/G, IL17F His/His, IL23R G/G) kasallikning yengil va barqaror remissiya bilan kechishiga xizmat qilishi aniqlangan.

Klinik, immunologik va genetik omillarni alohida emas, balki kompleks tarzda baholash zarurligi mazkur obzor-tadqiqotning asosiy xulosalaridan biri hisoblanadi. Alohida markerlar ma'lum prognostik ahamiyatga ega bo'lsa-da, ularning kombinatsiyasi relaps xavfini

ancha aniq bashorat qilish imkonini beradi. Bu yondashuv zamonaviy pediatriyada shaxsiylashtirilgan tibbiyot konsepsiyasiga to'liq mos keladi va yuqori xavf guruhidagi bolalarni erta aniqlash, kuzatuv chastotasini belgilash hamda immunosuppressiv terapiyani individuallashtirish imkonini yaratadi.

Shunday qilib, tahlil qilingan ilmiy ma'lumotlar gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini tushuntirishda integratsiyalashgan klinik-immunogenetik modelni qo'llash zarurligini ko'rsatadi. Ushbu model nafaqat kasallik prognozini yaxshilash, balki relapslar sonini kamaytirish va uzoq muddatli asoratlarning oldini olishga xizmat qilishi mumkin.

Xulosa va kelajak istiqbollari. Mazkur sharh-tadqiqot doirasida tahlil qilingan 30 ta ilmiy manba gemorragik vaskulitning bolalarda qaytalanuvchi kechishi murakkab, multifaktorial jarayon ekanini yaqqol tasdiqlaydi. Klinik belgilar, yallig'lanish va gemostaz tizimi o'zgarishlari, immunologik disbalans hamda genetik moyillik o'zaro uzviy bog'langan holda kasallikning relapslar bilan kechishini belgilaydi. Ushbu omillarni alohida emas, balki integratsiyalashgan holda baholash qaytalanuvchi gemorragik vaskulitni tushunish va boshqarishda muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega.

Tahlil natijalari shuni ko'rsatadiki, nefritik va aralash klinik shakllar, abdominal sindrom, teri toshmalarining uzoq davom etishi va maktab yoshida kasallikning boshlanishi qaytalanuvchi kechishning eng ishonchli klinik prediktorlari hisoblanadi. Ushbu klinik belgilar yallig'lanish markerlari (EChT, C-reaktiv oqsil), gemostaz ko'rsatkichlari (D-dimer, fibrinogen, fon Villebrand omili) bilan birgalikda baholanganda relaps xavfini ancha aniq prognoz qilish imkonini beradi.

Immunologik tahlillar IgA ning persistensiyasi, IgE ning oshishi hamda Th17/IL-23 sitokin o'qining faollashuvi gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishida markaziy patogenetik mexanizmlar ekanini ko'rsatdi. Ayniqsa, IL-17A, IL-17F va IL-23 ning yuqori darajalari kasallikning surunkali yallig'lanishga moyilligini va remissiya davridan keyin relapslar rivojlanish ehtimolini oshiradi. Ushbu immunologik markerlar klinik amaliyotda kasallik faolligini baholash va yuqori xavf guruhidagi bolalarni aniqlashda istiqbolli ko'rsatkichlar sifatida qaralishi mumkin.

Genetik tadqiqotlar IL17A, IL17F va IL23R genlari polimorfizmlari gemorragik vaskulit kechishining individual farqlarini tushuntirishda muhim rol o'ynashini ko'rsatdi. Risk allellar (IL17A-A, IL17F-Arg, IL23R-A) mavjud bo'lgan bolalarda kasallikning og'ir va qaytalanuvchi shakllari ko'proq uchrashi aniqlangan, protektiv genotiplar esa barqaror remissiya bilan bog'liq ekani tasdiqlangan. Bu natijalar immunogenetik tekshiruvlarni qaytalanuvchi gemorragik vaskulitni erta prognozlash va shaxsiylashtirilgan yondashuvlarni ishlab chiqishda qo'llash imkonini beradi.

Kelajak istiqbollari nuqtai nazaridan, gemorragik vaskulitning qaytalanuvchi kechishini samarali boshqarish uchun bir qator muhim yo'nalishlar dolzarb hisoblanadi. Avvalo, klinik, immunologik va genetik markerlarni birlashtirgan standartlashtirilgan risk-stratifikatsiya modellari ishlab chiqilishi zarur. Bunday modellarning klinik amaliyotga joriy etilishi yuqori xavf guruhidagi bolalarni erta aniqlash, kuzatuv chastotasini optimallashtirish va davolash strategiyalarini individuallashtirish imkonini beradi.

Ikkinchidan, ko'p markazli, prospektiv va uzun muddatli tadqiqotlar o'tkazish zarurati mavjud. Aynan shunday tadqiqotlar relapslar chastotasi, uzoq muddatli buyrak asoratlari va hayot sifati ko'rsatkichlarini aniq baholash imkonini beradi. Shu bilan birga, turli populyatsiyalar o'rtasida genetik omillarning ta'sirini solishtirish global miqyosda umumlashtirilgan xulosalar chiqarishga yordam beradi.

Uchinchidan, immunopatogenezni chuqurroq o'rganish va Th17/IL-23 o'qiga yo'naltirilgan yangi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish istiqbolli yo'nalish hisoblanadi. Anti-sitokin terapiyalar va selektiv immunomodulyatorlar qaytalanuvchi gemorragik vaskulitni

davolashda kelajakda muhim o'rin egallashi mumkin.

Xulosa qilib aytganda, gemorragik vaskulitning bolalarda qaytalanuvchi kechishi kompleks klinik-immunogenetik yondashuvni talab etadi. Ushbu o'zaro-tadqiqotda umumlashtirilgan ilmiy dalillar relapslarni erta prognozlash, shaxsiylashtirilgan davolash va uzoq muddatli monitoring strategiyalarini ishlab chiqish uchun mustahkam ilmiy asos yaratadi. Mazkur yo'nalishda olib boriladigan kelgusidagi tadqiqotlar bolalar salomatligini saqlash va gemorragik vaskulit bilan kasallangan bemorlarning prognozini yaxshilashga xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Davies K., Cleary G., Reid C. et al. Long-term outcome of IgA vasculitis in children. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(3):461-468.
2. He X., Yu C., Zhao P. et al. Serum IgA levels and disease severity in Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1105-1112.
3. Kaku Y., Nohara K., Honda S. Renal involvement and recurrence in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):821-829.
4. Li H., Huang X., Wang S. et al. Association of IL23R polymorphism with renal involvement in IgA vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1501-1509.
5. Lin C.Y., Hsu H.C., Huang J.L. et al. Laboratory predictors of relapse in childhood IgA vasculitis. *Clin Pediatr.* 2020;59(9-10):876-883.
6. Oni L., Bakkaloglu A. IgA vasculitis: risk stratification in children. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(9):2713-2722.
7. Oni L., Sampath S., Kumar S. Predictors of relapse in pediatric IgA vasculitis. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19:88.
8. Pillebout E., Sunderkötter C., Wetzels J.F. et al. Henoch-Schönlein purpura in adults and children. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(11):643-658.
9. Trapani S., Micheli A., Grisolia F. et al. Henoch-Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis. *Rheumatol Int.* 2019;39(5):857-864.
10. Wang J.J., Zhang L., Wang Y. et al. IL-17 and IL-23 axis in recurrent IgA vasculitis. *Immunol Lett.* 2022;243:21-28.
11. Wang X., Zhang Y., Huang Y. Th17 immune response in pediatric IgA vasculitis. *Front Immunol.* 2020;11:1908.
12. Yang X., Chen Y., Li J. Genetic susceptibility in childhood IgA vasculitis. *Front Pediatr.* 2021;9:673832.
13. Yang Y.H., Chuang Y.H., Wang L.C. et al. Immunologic characteristics of recurrent IgA vasculitis in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(4):658-666.
14. Zhang Q., Li Y., Zhang Y. et al. Th17-related cytokines in IgA vasculitis with renal involvement. *Cytokine.* 2020;127:154933.
15. Zhao Y., Wang Y., Zhang L. Serum cytokines as predictors of IgA vasculitis relapse. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.