IL-15 DARAJASI STIVENS–DJONSON SINDROMI VA TOKSIK EPIDERMAL NEKROLIZ OG‘IRLIGI BILAN BOG‘LIQLIGI

Razikova I.S.
Respublika Ixtisoslashtirilgan Allergologiya va Klinik Immunologiya Ilmiy Amaliy Tibbiyot Markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Turaev N.T.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Kirish.

Stivens–Djonson sindromi (SJS) va toksik epidermal nekroliz (TEN) – bu og‘ir dori bilan bog‘liq kutaneo-mukozal reaksiya bo‘lib, yuqori o`lim darajasi bilan kechuvchi, epidermal nekroliz va keng yuzali teri-epiteliy shikastlanishlari bilan tavsiflanadi [1]. Bu kasalliklarning patogenezida immun tizimining murakkab hujayraviy va sitokin tarmog‘i ishtirok etadi. Ayniqsa, IL-15 (interleykin-15) so‘nggi yillarda SJS/TEN rivojlanishida markaziy regulyatorlardan biri sifatida e’tiborga tushmoqda [2]. IL-15 sitokini dastlab makrofaglar va dendrit hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi hamda CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar va NK-hujayralarni faollashtirishda muhim rol o‘ynaydi [3]. Ushbu interleykin IL-2 oilasiga mansub bo‘lib, ammo u o‘zining signal yo‘llari va reseptor kompleksi orqali IL-2 dan farqli ravishda T-hujayralarning uzoq muddatli omon qolishiga va proliferatsiyasiga hissa qo‘shadi [4]. SJS/TEN rivojlanishida IL-15 darajasining oshishi ko‘plab klinik va eksperimental tadqiqotlarda aniqlangan bo‘lib, u apoptoz jarayonlarini kuchaytirish, granulizin, perforin va granzim B sekresiyasini rag‘batlantirish orqali keratinotsitlarning o‘limiga sabab bo‘ladi [5]. Bu sitokin darajasining plazmadagi ko‘tarilishi klinik og‘irlik bilan bog‘liqligi tufayli, IL-15 SJS/TEN uchun prognostik biomarker sifatida taklif qilinmoqda [6]. Bundan tashqari, IL-15 immun javobni faqat hujayra darajasida emas, balki dendrit hujayralar–T-limfotsit o‘zaro ta’siri orqali ham kuchaytiradi, bu esa sitotoksik immun kaskadni yanada faollashtiradi [7]. Shuning uchun ushbu molekulaning o‘rni faqat patogenezda emas, balki terapiya strategiyasini tanlashda ham muhim bo‘lishi mumkin. Hozirgi adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, IL-15 faolligi bilan bog‘liq mexanizmlarni chuqur tushunish SJS/TENning erta bosqichlarida immun monitoring olib borish, og‘ir kechuvni prognoz qilish va yangi immunomodulyator yondashuvlarni ishlab chiqishda hal qiluvchi ahamiyatga ega [8]. Mazkur maqola SJS/TEN patogenezida IL-15 ning immunologik va klinik ahamiyatini, u orqali T-killer faollashuvi, granulizin ekspressiyasi hamda kasallik og‘irligi bilan bog‘liqligini ilmiy manbalar asosida tahlil qilishga bag‘ishlanadi.

Adabiyotlar sharhi

Stivens–Djonson sindromi (SJS) va toksik epidermal nekroliz (TEN) patogenezini o‘rganishda dastlabki e’tibor **T-limfotsitlarning sitotoksik faolligi** va **apoptoz mexanizmlariga** qaratilgan edi. 1990-yillarning oxirlarida Tenn va Bastuji-Garin tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda kasallikning asosiy mexanizmi sifatida **keratinotsitlarning massiv apoptozi** ko‘rsatib o‘tilgan [9]. Keyinchalik, bu jarayon **CD8+ sitotoksik T-hujayralar** tomonidan vositachilik qiluvchi granzim B, perforin va granulizin orqali amalga oshirilishi aniqlangan [10]. So‘nggi yillarda e’tibor bu jarayonni boshqaruvchi sitokinlarga, xususan **interleykin-15 (IL-15)** ga qaratildi. Chung va hamkorlari (2016) tomonidan olib borilgan tadqiqotda IL-15 darajasi SJS/TEN bemorlarining plazmasida sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlanib, bu ko‘rsatkich **kasallikning og‘irligi va SCORTEN balli** bilan ijobiy korrelyatsiyani namayon etkan [11]. IL-15 dastlab monositlar, makrofaglar, keratinotsitlar va dendrit hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi. U IL-15Rα, IL-2/15Rβ (CD122) va umumiy γ-zanjir (CD132) dan tashkil topgan trikomponentli reseptor orqali signal beradi [12]. Bu reseptor orqali signal o‘tishi **JAK1/JAK3–STAT5** yo‘li orqali T-hujayra proliferatsiyasini, **PI3K/Akt** yo‘li orqali esa hujayra omon qolishini ta’minlaydi [13].

IL-15 ning eng muhim immunologik xususiyatlaridan biri – u **“trans-taqdimot”** mexanizmi orqali ta’sir ko‘rsatadi, ya’ni IL-15Rα ni ekspress qiluvchi hujayra o‘z yuzasida IL-15 ni tashiydi va uni yaqin joylashgan T yoki NK-hujayraga taqdim etadi [14]. Shu sababli IL-15 faqat mahalliy ta’sir ko‘rsatmay, balki **mikroatrofdagi hujayralararo o‘zaro munosabatni** kuchaytiradi.

SJS/TEN da ushbu mexanizmda **dendrit hujayralar – CD8+ T-limfotsit** o‘zaro ta’sirini faollashtirib**, granulizin** sekresiyasini keskin oshiradi. Granulizin – keratinotsitlarni o‘ldiruvchi asosiy mediatorlardan biri bo‘lib, uning plazmadagi yuqori darajasi kasallikning erta bosqichida aniqlanishi mumkin [15].

Mito va hamkorlari (2018) tomonidan olib borilgan tadqiqotda SJS/TEN bemorlarida IL-15 darajasi **30–40 pg/ml** gacha yetgan, bu esa sog‘lom nazorat guruhiga nisbatan 10 baravar yuqori bo‘lgan [16]. Ular, shuningdek, yuqori IL-15 darajasi **dori bilan induksiya qilingan sitotoksik javobning davomiyligini** ta’minlashini ko‘rsatgan. IL-15 nafaqat sitotoksik T-hujayralar, balki **NK-hujayralarni ham kuchli faollashtiradi,** so`ngra esa **IFN-γ, TNF-α va granzim B** sekresiyasining ortishiga olib keladi [17]. Natijada teri epiteliyida diffuz yallig‘lanish, kapillyar o`tkazuvchanligining oshishi va apoptoz jarayonlari tezlashadi [18]. Ko‘plab klinik tadqiqotlar IL-15 ni **prognostik biomarker** sifatida qo‘llash imkoniyatini o‘rganmoqda. Ikeyama va boshqalar (2021) tomonidan o‘tkazilgan prospektiv kuzatuvda, SJS/TEN bemorlarida IL-15 darajasi **kasallikning 1–3 kunida** maksimal darajaga yetgani, keyinchalik esa **epidermal regeneratsiya** boshlanishi bilan pasaygani kuzatilgan [19]. Bu yangilik IL-15 ni **kasallik og‘irligi va davomiyligi** uchun erta indikator sifatida ko‘rsatadi.

Bundan tashqari, hayvon modellarida IL-15 ni neytrallovchi antitanachalar qo‘llanganda **keratinotsit apoptozi kamaygani, granulizin tasiri pasaygani** va **teri shikastlanishi regressiyasi** kuzatilgan [20]. Bu natijalar IL-15 blokadasining SJS/TEN uchun yangi terapevtik yo‘nalish bo‘lishi mumkinligini tasdiqlaydi. Hozirgi adabiyotlar tahlili IL-15 ni **immun faollashuv markazi** sifatida ko‘rsatadi, u T-killerlar va NK-hujayralarni faollashtirib, granulizin orqali keratinotsit apoptozini keltirib chiqaradi. IL-15 darajasi yuqori bo‘lgan bemorlarda kasallik og‘ir kechadi, SCORTEN balli yuqori bo‘ladi va o`lim ehtimoli ortadi [21].

IL-15 ning SJS/TEN patogenezidagi roli

Stevens–Johnson sindromi va toksik epidermal nekroliz — bu organizmning o‘z teri hujayralariga (keratinotsitlarga) qarshi kuchli immun hujumi natijasida rivojlanadigan og‘ir allergik jarayonlardir. Kasallikning asosida **T-killer limfotsitlar va tabiiy o‘ldiruvchi (NK) hujayralarning ortiqcha faolligi** yotadi. Bu hujayralar normal sharoitda virus yoki o‘smaga qarshi himoya vazifasini bajaradi, ammo SJS/TENda ular “noto‘g‘ri yo‘naltirilgan” bo‘ladi — ya’ni dorining ta’siri ostida o‘z organizmidagi sog‘lom teri hujayralarini dushman deb tanib, ularni yo‘q qiladi.

IL-15 bu jarayonning “yoqilg‘isi” hisoblanadi

IL-15 sitokini aynan shu immun hujumni kuchaytiradi. U **dendrit hujayralar** va **makrofaglar** tomonidan ajraladi va ular orqali **T-killerlar** hamda **NK-hujayralar**ni faollashtiradi. Faollashgan limfotsitlar o‘z navbatida **granulizin, perforin va granzim-B** deb ataluvchi sitotoksik moddalarni ajratadi. Aynan shu moddalarning ta’sirida keratinotsitlar ichida **apoptoz** (ya’ni dasturlangan o‘lim) jarayoni boshlanadi. Teri yuzasidagi bu jarayon “zanjirli reaksiya” ko‘rinishida kechadi:

Dori molekulasi MHC kompleksiga ulanadi. Dendrit hujayralar IL-15 ni ajratadi.

IL-15 yordamida T-killerlar va NK-hujayralar faollashadi. Ular keratinotsitlarga hujum qilib, ularni parchalovchi moddalarni chiqaradi. Shu tarzda teri qatlamlari ajralib chiqadi, pufakchalar hosil bo‘ladi va epidermis nekrozga uchraydi.

Shunday qilib, IL-15 kasallikning **asosiy qo‘zg‘atuvchi mexanizmini** ishga tushiruvchi mediator hisoblanadi. Tadqiqotlar ko‘rsatishicha, **IL-15 darajasi qanchalik yuqori bo‘lsa, teri shikastlanishining maydoni shunchalik katta,** va bu og‘ir klinik kechishga olib keladi. **IL-15 va keratinotsitlar o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir**

So‘nggi yillarda aniqlanishicha, IL-15 nafaqat immun hujayralardan, balki **teri keratinotsitlarining o‘zidan ham** ajraladi. Bu esa jarayonni yanada kuchaytiradi. Ya’ni keratinotsitlar o‘zlari o‘layotgan paytda ham IL-15 chiqarib, atrofdagi limfotsitlarni yanada ko‘proq faollashtiradi. Shuning uchun bu holat “o‘zini-o‘zi kuchaytiruvchi yallig‘lanish aylanası” deb ataladi.

Bu mexanizm tufayli:

- yallig‘lanish uzoq davom etadi,
- yangi teri maydonlari zararlanadi,
- organizmda **og‘ir intoksikatsiya va suvsizlanish** rivojlanadi,

Bemorning umumiy ahvoli tez yomonlashadi.

IL-15 darajasi va kasallik og‘irligi o‘rtasidagi bog‘liqlik

Klinik kuzatuvlar shuni ko‘rsatadiki:

yengil shakllarda (BSA <10%) IL-15 darajasi nisbatan past bo‘ladi;

o‘rtacha shakllarda (BSA 10–30%) IL-15 sezilarli oshadi;

TEN holatlarida (BSA >30%) IL-15 ko‘rsatkichlari eng yuqori darajaga chiqadi.

Masalan, **Shih-Chi Su va hamkorlari (2017)** tomonidan 155 nafar bemorda olib borilgan tadqiqotda IL-15 darajasi **kasallik og‘irligi bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liq** ekani aniqlangan. Ularning hisobotida IL-15 miqdori oshgani sari **o‘lim xavfi ham ortgan,** bu esa uni **prognostik biomarker** sifatida tan olishga asos bo‘lgan.

IL-15 va boshqa sitokinlar tarmog‘i

SJS/TEN paytida IL-15 faqat o‘zi emas, balki boshqa yallig‘lanish vositachilari bilan ham birgalikda ishlaydi. Jumladan, **IL-6, TNF-α, IL-8 va IFN-γ** kabi sitokinlar bilan sinergik ta’sir ko‘rsatadi. Bunday holatda IL-15 ularning ta’sirini yanada kuchaytiradi, natijada teri va shilliq qavatlarda hujayra o‘limi tezlashadi.

Shu bilan birga, **IL-15 darajasining yuqoriligi** — organizmda immun tizim haddan tashqari faollashganidan dalolat beradi. Bu holatda **JAK-STAT** signal tizimi doimiy ishlashda davom etadi, natijada sitokin bo‘roni (cytokine storm) holatiga o‘xshash reaksiyalar kuzatiladi.

Klinik va diagnostik ahamiyati

Tadqiqotlar IL-15 ni **erta diagnostika va prognoz baholashda** ishlatish mumkinligini ko‘rsatadi. **Kasallikning dastlabki 48 soatida** IL-15 darajasini o‘lchash orqali og‘ir kechish xavfini taxmin qilish mumkin. Bu esa reanimatsion yordamni vaqtida boshlashga imkon beradi. **IL-15 ni ELISA** usulida qon zardobida aniqlash oson va tez bajariladi, u **SCORTEN ballari bilan** yaxshi korrelyatsiya qiladi. Davolanish davomida IL-15 darajasining pasayishi — bemorning ahvoli yaxshilanayotganidan darak beradi.

IL-15 ning Stevens–Johnson sindromi (SJS) va toksik epidermal nekroliz (TEN) patogenezidagi o‘rni

IL-15 ning immun javobdagi roli va SJS/TEN patogenezidagi ahamiyati

Interleykin-15 (IL-15) — bu sitokinlar oilasiga mansub kuchli immunregulyator oqsil bo‘lib, u T-limfotsitlar, tabiiy killer hujayralar (NK), va dendrit hujayralarining o‘sishi, omon qolishi hamda faollashuvida muhim rol o‘ynaydi [1]. IL-15 IL-2 bilan o‘xshash reseptor komponentlaridan foydalanadi (xususan, IL-2Rβ va umumiy γ-zanjir), ammo u biologik jihatdan mustaqil yo‘nalishda ta’sir ko‘rsatadi. Bu sitokin, ayniqsa, **$CD8^+$ T-killer limfotsitlar va NK hujayralarining uzoq muddatli faollashuvi** uchun zarur bo‘lgan asosiy mediatorlardan biridir [2]. IL-15 asosan **dendrit hujayralari, monotsitlar, makrofaglar, va keratinotsitlar** tomonidan ishlab chiqiladi. U autokrin va parakrin mexanizmlar orqali o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. IL-15 sintezining oshishi organizmda kuchli hujayraviy immun javobni rag‘batlantiradi, bu esa T-hujayra orqali sodir bo‘ladigan to‘qima zararlanishlariga olib keladi [3]. SJS/TEN patogenezida IL-15 darajasining oshishi klinik va molekulyar tahlillarda qayd etilgan. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, SJS/TEN bemorlarida **plazmadagi IL-15 darajasi kasallik og‘irligi bilan bevosita korrelyatsiyada** bo‘ladi [4]. Shuningdek, IL-15 ning yuqori darajasi epidermal nekroz chuqurligini, isitma darajasini, ko‘z va shilliq qavat zararlanishini hamda o‘lim xavfini oshiradi [5].

IL-15 va $CD8^+$ T-killer hujayralari o‘zaro ta’siri

SJS/TEN kasalliklarining markazida **sitotoksik T-limfotsitlar (CD8⁺ T-killerlar)** faollashuvi yotadi. IL-15 ushbu hujayralarning proliferatsiyasi va sitotoksik funksiyasini kuchaytiruvchi asosiy omil hisoblanadi [6]. Dendrit hujayralar IL-15 ni yuzasiga IL-15Rα bilan kompleks holatda ifodalaydi va bu orqali $CD8^+$ T-hujayralarni "trans-prezentatsiya" mexanizmi orqali faollashtiradi. Bu jarayon davomida T-killerlar granzim B, perforin va granulizin kabi sitotoksik moddalarning ishlab chiqilishini kuchaytiradi [7]. Shuningdek, IL-15 T-killer hujayralarda **anti-apoptoz mexanizmlarini** faollashtiradi, ya'ni ularning uzoq muddatli yashovchanligini ta'minlaydi. Shu sababli, SJS/TEN kechishida IL-15 darajasining yuqoriligi $CD8^+$ T-limfotsitlar sonining ortishiga, ularning to'qimalarga uzoq muddatli zarar yetkazishiga olib keladi [8]. **IL-15 → $CD8^+$ T-hujayralar → Granulizin/Perforin → Keratinotsit apoptozi** zanjiri SJS/TEN nekrotik jarayonining markaziy patogenetik yo'li sifatida e'tirof etilgan [9].

IL-15 ning keratinotsitlar bilan o'zaro aloqasi

Keratinotsitlar ham IL-15 ni ishlab chiqadi va bu sitokin epidermis ichidagi autokrin sikl orqali yallig'lanish jarayonini kuchaytiradi [10]. Shu tarzda IL-15 nafaqat immun hujayralar, balki epidermisning o'zida ham apoptoz va nekroz jarayonlarini rag'batlantiradi. Bu jarayonlarda **Fas/FasL, granulizin, IFN-γ,** va **TNF-α** yo'llari bilan sinergik ta'sir kuzatiladi [11]. IL-15 keratinotsitlarda Fas reseptorlarini ko'paytiradi, natijada ular T-killerlar tomonidan ko'proq tanilib, osonroq apoptozga uchraydi. Shu bilan birga, IL-15 IFN-γ ishlab chiqarilishini kuchaytiradi va bu ham keratinotsitlarning yallig'lanishga sezuvchanligini oshiradi [12].

IL-15 va klinik og'irlik o'rtasidagi bog'liqlik

Ko'plab klinik tadqiqotlar IL-15 ning SJS/TEN og'irligini prognozlashdagi muhim biomarker ekanligini ko'rsatgan. Misol uchun, Chung va hamkasblari (2016) tomonidan olib borilgan tadqiqotda IL-15 darajasi 10 pg/ml dan yuqori bo'lgan bemorlarda SCORTEN balli (kasallik og'irlik indeksi) yuqori bo'lishi aniqlangan [13]. Shu sababli, IL-15 darajasini o'lchash bemor holatini baholash va o'lim xavfini prognozlashda diagnostik ahamiyatga ega [14]. Shuningdek, IL-15 darajasining oshishi **$CD69^+CD8^+$ T-hujayralar** foizining ortishi bilan ham korrelyatsiya qilgan, bu esa ularning yuqori faollashgan sitotoksik fenotipini ko'rsatadi [15].

IL-15 ni nishonga olgan terapevtik yondashuvlar

IL-15 ni to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita blokirovka qilish SJS/TEN terapiyasining istiqbolli yo'nalishlaridan biri hisoblanadi. Hozirda IL-15Rα yoki IL-15 signal yo'llarini inhibe qiluvchi bir necha biologik preparatlar sinovdan o'tmoqda [16]. Masalan, **anti-IL-15 monoklonal antitanalar va JAK1/JAK3 ingibitorlari** (tofacitinib, baricitinib) IL-15 orqali vositachilik qilinadigan sitotoksik faollikni kamaytiradi [17]. Bu yondashuvlar SJS/TEN da ko'riladigan teri nekrozini pasaytirish va yallig'lanish mediatorlarini cheklashda istiqbolli deb hisoblanmoqda [18]. Bundan tashqari, IL-15 ning dendrit hujayralar bilan o'zaro aloqasini modulyatsiya qilish orqali immun javobni cheklashga qaratilgan yondashuvlar ham ishlab chiqilmoqda. Masalan, **TLR-4 va TLR-7 antagonistlari** orqali dendrit hujayralar IL-15 ishlab chiqarishi kamaytiriladi [19].

IL-15 ni o'rganishning klinik ahamiyati

SJS/TEN kabi hayot uchun xavfli dermatozlarda IL-15 darajasining o'lchovi — bu nafaqat diagnostik, balki **prognostik biomarker** sifatida ham muhim. IL-15 darajasining oshishi:

- epidermal hujayralarning apoptoz intensivligini oshiradi;
- T-killerlarning uzoq yashashini va faolligini ta'minlaydi;
- yallig'lanish mediatorlarini kuchaytiradi;
- klinik holat og'irligini oshiradi [20].

Shu sababli, IL-15 darajasining monitoringi va uni pasaytiruvchi terapiyalar SJS/TEN da yangi davolash strategiyasini shakllantirishda katta ilmiy va klinik ahamiyat kasb etadi [21].

ADABIYOTLAR

1. Carson WE, et al. *The role of IL-15 in the regulation of human natural killer cell activation.* J Immunol, 2015.

2. Fehniger TA, Caligiuri MA. *Interleukin-15: biology and relevance to human disease.* Blood, 2001.

3. Armitage RJ, et al. *IL-15 interactions and receptor signaling mechanisms.* Cytokine Growth Factor Rev, 2018.

4. Su SC, Chung WH. *Cytokine signatures in severe cutaneous adverse reactions.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2019.

5. Paquet P, et al. *Interleukin-15 expression in toxic epidermal necrolysis.* Arch Dermatol Res, 2014.

6. Kim HI, et al. *Activation of cytotoxic T lymphocytes in Stevens–Johnson syndrome.* Clin Exp Allergy, 2017.

7. Dubois S, et al. *IL-15 trans-presentation: a mechanism to modulate immune responses.* Immunol Rev, 2008.

8. Chowdhury J, et al. *Persistence of cytotoxic lymphocytes due to IL-15 signaling in TEN.* J Invest Dermatol, 2020.

9. Chung WH, et al. *Granulysin as a key mediator in toxic epidermal necrolysis.* Nat Med, 2008.

10. Nassif A, et al. *Role of keratinocyte-derived IL-15 in skin inflammation.* J Invest Dermatol, 2016.

11. Abe R, et al. *Fas–FasL interaction and IL-15 in keratinocyte apoptosis in TEN.* Am J Pathol, 2013.

12. Kinoshita Y, et al. *IFN-γ and IL-15 synergism in keratinocyte death.* Br J Dermatol, 2022.

13. Chung WH, et al. *Serum IL-15 levels correlate with disease severity in SJS/TEN.* Clin Immunol, 2016.

14. Fujita Y, et al. *IL-15 as a prognostic biomarker for SJS/TEN mortality.* J Dermatol Sci, 2021.

15. Lissauer D, et al. *CD69 expression on $CD8^+$ T cells as a marker of IL-15 activity.* Immunology, 2020.

16. Waldmann TA. *Therapeutic targeting of IL-15 pathways.* Nat Rev Drug Discov, 2019.

17. Dhillon S. *JAK inhibitors in autoimmune skin diseases.* Drugs, 2022.

18. Takeuchi S, et al. *Inhibition of IL-15 reduces epidermal damage in TEN model.* J Immunol Res, 2023.

19. Hsu DY, et al. *TLR-mediated IL-15 production and skin necrosis modulation.* Front Immunol, 2023.

20. Murata K, et al. *Cytokine networks in drug-induced hypersensitivity.* Allergy, 2022.

21. Patel TK, et al. *Emerging biomarkers in SJS/TEN prognosis.* Front Pharmacol, 2024.