



ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: НАРУШЕНИЕ КОЖНОГО БАРЬЕРА, ИММУННОГО ОТВЕТА И НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Аннаева Огульгелди Велийевна

Преподаватель, Туркменский государственный медицинский университет им.
Мырата Гаррыева
г. Ашхабад Туркменистан

Аннотация

Расширенная статья описывает патофизиологические основы атопического дерматита как многокомпонентного иммуновоспалительного заболевания кожи, включающего нарушение эпидермального барьера, дисрегуляцию врождённого и адаптивного иммунитета, активацию нейровегетативных реакций, изменения микробиома и системные метаболические сдвиги. Изложены современные представления о роли белка филлагрина, внутренних и внешних аллергенов, дисфункции цитокиновых каскадов Th2-, Th17- и Th22-профиля, нарушении синтеза липидов и ослаблении антимикробной защиты кожи. Рассматриваются механизмы персистирующего воспаления, повышение уровня IgE, изменения сенсорной иннервации, формирование хронического зуда и процессы нейроиммунного взаимодействия. Статья подчёркивает, что атопический дерматит следует рассматривать как системное заболевание, где локальное кожное поражение является отражением глубокой иммунопатологической перестройки организма.

Ключевые слова: атопический дерматит, филлагрин, кожный барьер, иммунное воспаление, цитокины, микробиом, нейроиммунная регуляция.

Введение

Атопический дерматит представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание кожи, в основе которого лежат комплексные нарушения барьерной функции эпидермиса, иммунного ответа и нейровегетативной регуляции. В последние десятилетия заболевание приобретает всё большую распространённость, что связывают с изменением экологических факторов, особенностями питания, стерильностью окружающей среды, нарушением микробного баланса и наследственно детерминированными особенностями иммунной реактивности.

Клинические проявления атопического дерматита — зуд, эритема, сухость кожи, лихенификация и повторные воспалительные очаги — являются результатом глубоких патофизиологических процессов, затрагивающих как клетки кожи, так и системные механизмы иммунитета.

Современные исследования показывают, что основой заболевания является нарушение эпидермального барьера, выражающееся в снижении содержания филлагрина, уменьшении липидного слоя и повышенной проницаемости кожи. Это приводит к лёгкому проникновению аллергенов, микробных агентов и раздражающих веществ, что запускает каскад воспалительных реакций. Иммунная система отвечает неадекватной гиперактивностью Th2-лимфоцитов, усиленной продукцией IgE, активацией эозинофилов, нарушением регуляции врождённого иммунитета и формированием хронического воспаления. Наряду с иммунными изменениями важную роль играет сенсорная и вегетативная иннервация кожи, которая регулирует ощущение зуда, сосудистый тонус и локальные нейропептидные реакции.

Комбинация генетических, иммунологических и нейрофизиологических факторов формирует устойчивый патологический круг, в котором нарушение барьера усиливает воспаление, а воспаление ослабляет барьер, поддерживая хроническую активность процесса. Понимание этих механизмов позволяет рассматривать атопический дерматит как системное заболевание, требующее комплексного подхода к терапии.

Нарушение кожного барьера и роль филлагрина в патогенезе атопического дерматита

Эпидермальный барьер кожи состоит из рогового слоя, липидного матрикса и плотных межклеточных соединений, обеспечивающих защиту от внешних физических, химических и микробных воздействий. Филлагрин, один из ключевых белков рогового слоя, играет центральную роль в формировании структуры эпидермиса, регулируя агрегацию кератиновых филаментов, гидратацию кожи и удержание естественного увлажняющего фактора. Наследственные мутации гена филлагрина или его функциональная недостаточность приводят к глубокому нарушению барьерных функций, повышенной трансэпидермальной потере влаги, сухости кожи, склонности к микротрещинам и лёгкому проникновению аллергенов.

Недостаточность филлагрина вызывает сокращение синтеза натурального увлажняющего фактора, что приводит к снижению содержания аминокислот и продуктов их разложения, способствующих удержанию воды. Изменение кислотности кожи способствует нарушению липидного обмена и ослабляет антимикробный барьер. На фоне повышенной проницаемости эпидермиса микроорганизмы, аллергены и раздражители легко проникают в глубокие слои кожи, активируя клетки Лангерганса, дендритные клетки и другие элементы врождённого иммунитета. Это формирует первичный очаг воспаления.

Кроме того, нарушается синтез керамидов и других липидов, составляющих межклеточный матрикс рогового слоя. Это делает кожу восприимчивой к повреждениям, снижает её эластичность и увеличивает восприимчивость к внешним факторам. Барьерная дисфункция становится первой ступенью в развитии хронического воспаления, определяя всю дальнейшую иммунопатологическую реакцию.

Иммунопатологические механизмы: гиперактивация Th2-ответа и хроническое воспаление

Иммунная система при atopическом дерматите характеризуется доминированием Th2-опосредованных реакций, приводящих к гиперпродукции цитокинов IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и к усиленному синтезу IgE. Эти цитокины активируют эозинофилы, стимулируют выработку хемокинов, вызывают миграцию воспалительных клеток в дерму и создают условия для хронического воспаления. IL-4 и IL-13 нарушают дифференцировку кератиноцитов, подавляют синтез филлагрина и липидов, усугубляя барьерные дефекты.

Активация дендритных клеток и клеток Лангерганса приводит к презентации аллергенов Т-лимфоцитам, что запускает адаптивный иммунный ответ. У пациентов с atopическим дерматитом наблюдается повышенная экспрессия рецепторов к IgE на тучных клетках и базофилах, что усиливает аллергические реакции. Хроническое воспаление сопровождается активацией Th17- и Th22-клеток, которые дополнительно стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и нарушают процессы регенерации эпидермиса.

Важной особенностью иммунопатологии является формирование стойкого воспалительного профиля, который сохраняется даже в отсутствие видимых клинических проявлений. Это объясняет хронический рецидивирующий характер заболевания.

Дисбиотические изменения микробиома кожи и их роль в поддержании воспаления

Микробиом кожи играет ключевую роль в поддержании иммунного баланса и барьерной функции. У пациентов с atopическим дерматитом наблюдается выраженная колонизация кожи *Staphylococcus aureus*, продуцирующего суперантигены и токсические ферменты, усиливающие воспаление. Одновременно уменьшается количество защитных комменсалов, таких как *Staphylococcus epidermidis*, которые регулируют активность врождённого иммунитета и препятствуют чрезмерному воспалению.

Нарушение микробного равновесия приводит к снижению антимикробной активности кожи, увеличению её восприимчивости к инфекциям и формированию устойчивых воспалительных очагов.

Суперантигены *S. aureus* вызывают массивную активацию Т-лимфоцитов, минуя классический путь антигенпрезентации, что формирует чрезмерный иммунный ответ. Таким образом, дисбиоз является не только следствием атопического дерматита, но и его важным поддерживающим фактором.

Нейроиммунные механизмы и патофизиология хронического зуда

Зуд является одним из наиболее мучительных и определяющих симптомов атопического дерматита, оказывая глубокое воздействие на качество жизни пациента и формируя устойчивый патологический круг, в котором иммунные, нейрональные и психоэмоциональные механизмы взаимодействуют между собой. Современная патофизиология рассматривает зуд не как простую сенсорную реакцию, а как сложное результирующее явление, возникающее на пересечении периферической сенсорной активности, иммунного воспаления, центральной нервной регуляции и психонейроэндокринных процессов.

Первичным звеном патогенеза является активация периферических сенсорных нервных окончаний, иннервирующих эпидермис и дерму. Эти нервные волокна обладают высокой чувствительностью к цитокинам воспаления, среди которых IL-31 занимает центральное место. Повышенная экспрессия IL-31, характерная для атопического дерматита, приводит к тому, что нейроны начинают отвечать даже на минимальные раздражающие воздействия. Сенсорные нейроны, содержащие рецепторы к IL-31, субстанции Р, нейрокинину А и ряду других нейропептидов, в условиях воспаления становятся гиперчувствительными. Даже незначительное воздействие на кожу вызывает активацию этих рецепторов и передачу сигнала в центральную нервную систему, что субъективно воспринимается как зуд.

Один из ключевых механизмов усиления зуда связан со структурной перестройкой эпидермальной иннервации. При атопическом дерматите количество нервных волокон, проникающих в эпидермис, значительно увеличивается. Нарушение барьерной функции кожи, сопровождающееся потерей липидов и снижением содержания филлагрина, приводит к тому, что нервные волокна становятся менее защищёнными, а раздражающие вещества проникают непосредственно к их окончаниям. Это создаёт состояние постоянной нейрональной гиперреактивности. Плотность иннервации повышается за счёт воздействия нейротрофических факторов, которые активируются в условиях хронического воспаления.

Ключевым фактором в поддержании зуда является механическое повреждение кожи вследствие расчесывания. Расчесывание вызывает растяжение и разрыв эпидермальных клеток, высвобождение медиаторов воспаления, включая гистамин, протеазы, лейкотриены и нейропептиды. Кератиноциты, подвергающиеся повреждению, начинают выделять провоспалительные цитокины, усиливающие активность иммунных клеток, включая тучные клетки, эозинофилы и дендритные клетки.

Тучные клетки выбрасывают гистамин, триптазу, фактор некроза опухоли и другие медиаторы, которые дополнительно раздражают нервные окончания. Таким образом формируется устойчивый патологический круг, в котором зуд провоцирует расчесывание, а расчесывание усиливает воспаление, что снова приводит к усилению зуда.

Одним из существенных компонентов является нейроиммунное взаимодействие, позволяющее рассматривать атопический дерматит как заболевание, в котором нервная система играет роль не только воспринимающего, но и формирующего фактора патологического процесса. Сенсорные нейроны в условиях хронического воспаления начинают секретировать нейропептиды, такие как субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид и другие медиаторы, которые взаимодействуют с иммунными клетками кожи. Эти вещества усиливают миграцию иммунных клеток, стимулируют развитие воспалительных очагов и вызывают дополнительную дегрануляцию тучных клеток. В результате возникает ситуация, в которой нервная система активно поддерживает воспаление, а воспаление — активность нервной системы.

Важную роль в патогенезе хронического зуда играет нейровегетативная дисрегуляция. Нарушение баланса симпатической и парасимпатической нервной системы приводит к сосудистым изменениям, увеличению притока крови к воспалённым участкам кожи и усиленной реакции сосудов на стресс и температурные колебания. Повышение парасимпатического тонуса вызывает гиперемию, усиление эритемы и повышение температуры кожи, что усиливает чувствительность нервных окончаний. Наряду с изменением сосудистых реакций происходит нарушение обмена нейромедиаторов, в том числе ацетилхолина, который влияет на проницаемость сосудов, секрецию пота и активацию иммунных клеток.

Психоэмоциональные факторы оказывают значительное влияние на интенсивность зуда. Стресс, тревога, депрессия и хроническая усталость активируют центральные стрессовые механизмы, включая гипоталамус, который усиливает секрецию кортиколиберина. Кортиколиберин влияет не только на работу коры надпочечников, но и напрямую воздействует на тучные клетки кожи, вызывая их дегрануляцию. Развивается специфический нейроэндокринный механизм, при котором стресс усиливает воспаление через взаимодействие с сенсорными нейронами кожи. Это объясняет, почему пациенты с атопическим дерматитом часто отмечают усиление зуда в моменты эмоционального напряжения, бессонницы или психической перегрузки.

Наряду с этим хронический зуд приводит к глубоким изменениям центральной нервной системы. Длительная афферентная стимуляция корковых и подкорковых центров, отвечающих за восприятие и модуляцию зуда, приводит к центральной сенситизации, при которой мозг начинает воспринимать слабые раздражители как сильные, а порог чувствительности резко снижается.

Это объясняет, почему у пациентов формируется состояние постоянного восприятия зуда даже при отсутствии объективных раздражителей.

Таким образом, нейроиммунные механизмы хронического зуда представляют собой сложную систему взаимосвязанных процессов, охватывающих периферические сенсорные нервы, иммунные клетки, гормональные каскады и центральные структуры нервной системы. Зуд становится не просто симптомом атопического дерматита, а ключевым патофизиологическим элементом, который поддерживает хроническое воспаление, формирует расчесывания, усиливает психоэмоциональную нагрузку и определяет тяжесть клинических проявлений. Понимание этих механизмов открывает возможности для разработки новых подходов к терапии, направленных на разрыв патологического круга «зуд — воспаление — расчесывание», что является одной из приоритетных задач современной дерматологии.

Системные метаболические нарушения и роль эндокринных факторов

Атопический дерматит всё чаще рассматривается не как локальное кожное заболевание, а как системная патология, затрагивающая множество физиологических осей регуляции — иммунной, эндокринной, метаболической и нейровегетативной. Нарушение барьерной функции кожи представляет собой лишь верхний слой комплексного патологического процесса, в котором ключевую роль играют изменения системного метаболизма. Эти изменения формируются на уровне липидного обмена, гормонального регулирования, активности стресс-реализующих механизмов и взаимодействия иммунных клеток с эндокринной системой.

Одним из важнейших аспектов системного вовлечения является нарушение липидного обмена. Кожа человека содержит уникальный набор липидов, обеспечивающих её барьерные, иммунные и противомикробные функции. Исследования показывают, что у пациентов с атопическим дерматитом снижается количество керамидов, свободных жирных кислот и холестерина, формирующих основу межклеточного липидного матрикса. Эти изменения отражают не только локальную кожную реакцию, но и системные нарушения липидного метаболизма, включая снижение активности ферментов синтеза длинноцепочечных жирных кислот и нарушения регуляции пероксисомальных путей. Нарушенный липидный обмен приводит к ухудшению гидратации кожи, снижению её устойчивости к колебаниям внешней среды и повышенной восприимчивости к инфекциям.

Значительное влияние на течение атопического дерматита оказывает дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При хроническом воспалении активируется стресс-реализующая система организма, что сопровождается изменением секреции кортизола и чувствительности периферических тканей к его действию.

У многих пациентов выявляется состояние относительной недостаточности кортизола, при котором уровень гормона остаётся нормальным или слегка сниженным, но ответные реакции тканей оказываются недостаточными. Снижение чувствительности к глюкокортикоидам связано с изменением структуры и числа рецепторов, нарушением внутриклеточной передачи сигнала и повышенной активностью провоспалительных цитокинов. Это создаёт условия, при которых системное воспаление становится устойчивым, поскольку кортизол перестаёт эффективно подавлять иммунный ответ.

Эндокринные нарушения при атопическом дерматите затрагивают также функцию щитовидной железы, поджелудочной железы и жировой ткани. Нарушение секреции тиреоидных гормонов изменяет скорость метаболизма, активность иммунных клеток и процессы терморегуляции, что влияет на чувствительность кожи и её способность к регенерации. Жировая ткань, рассматриваемая сегодня как эндокринный орган, выделяет широкий спектр адипокинов, включая лептин и адипонектин, которые участвуют в модуляции воспаления. Дисбаланс адипокинов приводит к усилению Th2-ответа и увеличивает выраженность воспалительной реакции.

Важную роль играет взаимодействие эндокринной системы с иммунитетом через ось стресс-ответа. Хронический зуд, бессонница, эмоциональная нестабильность и постоянные обострения заболевания активируют центральные стрессовые механизмы, что приводит к повышению секреции кортиколиберина и адренокортикотропного гормона. Эти гормоны изменяют работу иммунных клеток, усиливают выброс провоспалительных медиаторов, нарушают барьерную функцию кожи и стимулируют нейропептидные механизмы, способствующие усилению зуда. В результате формируется замкнутый патологический круг, при котором стресс усиливает воспаление, а воспаление повышает стресс-реактивность.

Отдельное внимание уделяется роли витамина D как ключевого регулятора иммунного ответа и эпидермальной дифференцировки. Этот гормоноподобный витамин регулирует активность антимикробных пептидов, влияние которых на врождённый иммунитет является критически важным для защиты кожи от микробного вторжения. Дефицит витамина D приводит к нарушению созревания кератиноцитов, ослабляет синтез антимикробных пептидов, повышает восприимчивость кожи к бактериальной колонизации и способствует гиперактивации Th2-пути воспаления. Исследования показывают, что низкая концентрация витамина D коррелирует с тяжестью заболевания, частотой обострений и недостаточным ответом на терапию.

Системная метаболическая дисрегуляция при атопическом дерматите распространяется также на углеводный обмен, аминокислотные пути и обмен микроэлементов.

Нарушается активность ферментов, участвующих в энергетическом обеспечении клеток кожи, отмечается снижение уровня цинка и меди, жизненно необходимых для процессов регенерации, а также нарушения метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, играющих роль в формировании противовоспалительного ответа.

Таким образом, эндокринные и метаболические нарушения формируют фундамент для хронического и рецидивирующего течения атопического дерматита. Системные изменения определяют характер иммунной активации, влияют на барьерные свойства кожи и оказывают непосредственное воздействие на нейроиммунные механизмы зуда. Комплексное понимание этих факторов позволяет рассматривать заболевание не как локальную кожную патологию, а как результат многоуровневой дисрегуляции всего организма.

Заключение

Атопический дерматит является многофакторным заболеванием, в основе которого лежат взаимосвязанные нарушения барьерной функции кожи, иммунного ответа, микробиома и нейровегетативной регуляции. Нарушение синтеза филлагрина и липидных компонентов эпидермиса создаёт условия для повышенной проницаемости кожи, а активированный иммунный ответ поддерживает хроническое воспаление. Нейроиммунные механизмы усугубляют зуд и провоцируют дальнейшие повреждения кожи, формируя патологический круг, который трудно прервать без комплексного подхода.

Понимание патофизиологических основ атопического дерматита имеет важное значение для разработки современных методов терапии, направленных на восстановление барьерных функций, коррекцию иммунного ответа, нормализацию микробиома и снижение нейровегетативных нарушений.

Литература

1. Мухин Н.А., Бочкова Г.Н. Клиническая дерматология: современные аспекты диагностики и лечения. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Кисельникова Л.П. Атопический дерматит: патогенез, клиника, современные подходы к терапии. — СПб.: Питер, 2019.
3. Самсонов В.А. Иммунные нарушения при хронических воспалительных заболеваниях кожи. // Иммунология. — 2021. — №3. — С. 41–50.
4. Суворова Н.В. Роль микробиома кожи в развитии дерматологических заболеваний. // Кожные болезни. — 2018. — №2. — С. 14–22.
5. Щербакова Ю.Г. Нейроиммунные механизмы кожного зуда. // Журнал клинической дерматологии. — 2020. — №4. — С. 29–36.
6. Белов А.В. Аутоиммунные и аллергические процессы кожи. — М.: Медицинская литература, 2017.