

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Атопический дерматит – аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям.

Эпидемиология. Заболевание представляет собой довольно частую патологию, которая встречается у детей в 13-37%, у взрослых – лишь в 0,2-2%. Распространенность атопического дерматита особенно велика в индустриально развитых странах.

Этиология. Заболевание носит полиэтиологический характер. Ключевое значение в генезе атопического дерматита имеет наследственная мультифакториальная предрасположенность к атопии.

Развитию болезни способствуют экзогенные факторы риска: неблагоприятная экология; искусственное вскармливание; нерациональное питание; стрессы; применение вакцин и сывороток. Пищевые, бытовые и воздушные аллергены играют важную роль в генезе атопического дерматита.

Восприимчивость к триггерным факторам у разных лиц неодинаковая и зависит от возраста, конституциональных особенностей (морфо-функциональные характеристики желудочно-кишечного тракта, эндокринной, нервной и иммунной систем).

Патогенез. В основе атопического дерматита лежит хроническое аллергическое воспаление кожи.

Патогенез атопического дерматита сложен и представлен рядом ключевых звеньев:

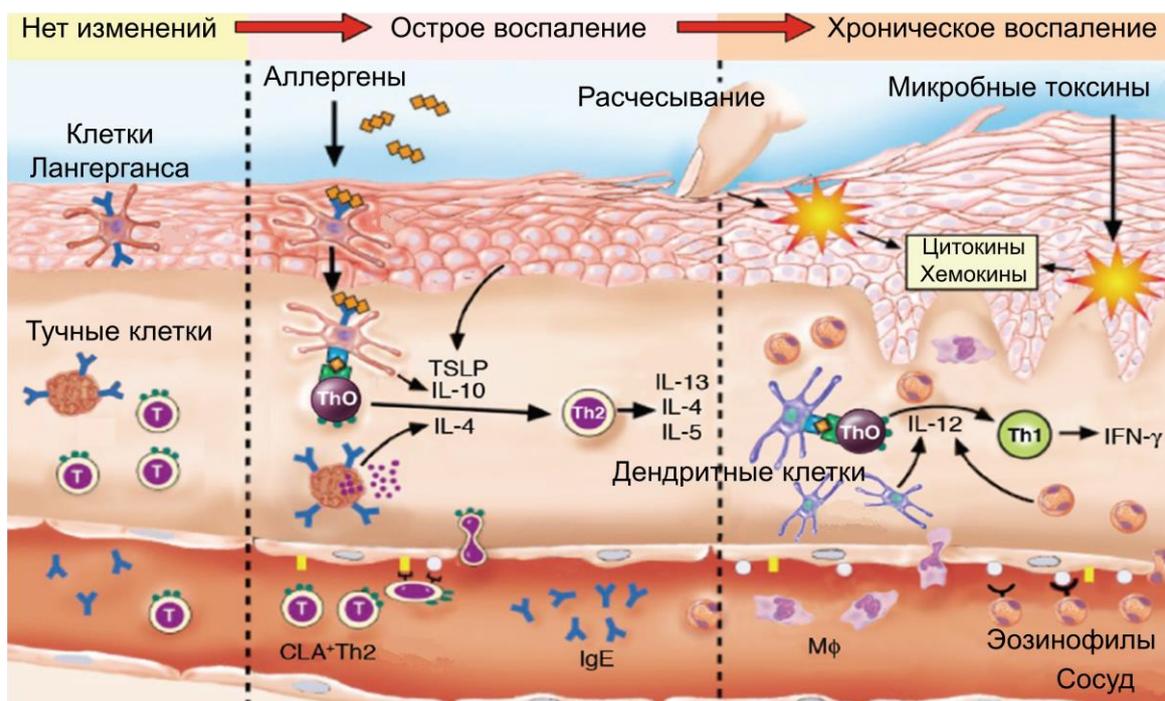
1. Генетические факторы
2. Дисфункция эпидермального барьера
3. Иммунологические механизмы
4. Экологические триггеры

Гены, кодирующие эпидермальные и иммунологические белки, участвуют в формировании АД. Основным прерасполагающим фактором для АД является наличие у многих пациентов мутации в гене, кодирующим белок

филаггрин, который является частью оболочки корнеоцита, образуемой кератиноцитом во время дифференцировки клетки.

Дефекты эпидермального барьера кожи, пораженного АД, также включают снижение уровня керамидов и антимикробных пептидов и повышение трансэпидермальной потери воды, которые увеличивают проникновение раздражителей из внешней среды, аллергенов, микроорганизмов, вызывая воспаление и сенсибилизацию.

При острых поражениях АД преобладают Th-2 Т-клеточные цитокины (IL-4, IL-5, IL-13), тогда как при хроническом течении присутствуют Th1-клеточные цитокины (гамма-интерферон, IL-12). Многочисленные другие цитокины, в том числе тимусный стромальный липопротеин, CCL17 и CCL22, играют определенную роль в воспалительной реакции при АД.



К наиболее распространенным провоцирующим факторам окружающей среды относят:

- пищевые продукты (например, молоко, яйца, соя, пшеница, арахис, рыба);
- воздушные аллергены (например, клещи домашней пыли, плесень, перхоть);
- *Staphylococcus aureus*, колонизирующий кожу в результате дефицита эндогенных антимикробных пептидов;
- наружные средства (например, косметические продукты, духи, отшелушивающее мыло);
- повышенное потоотделение;
- грубые ткани.

Классификация. В настоящее время единой классификации атопического дерматита нет. В России пользуются классификацией, представленной в национальном согласительном документе по атопическому дерматиту, отражающей возрастные периоды болезни (деление условно, так как клиническая картина меняется постепенно), стадии болезни, клинические формы, степень тяжести и распространенность кожного процесса, а также осложненные формы болезни (табл. 9).

Таблица 9

КЛАССИФИКАЦИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Возрастные периоды	I возрастной период – младенческий (до 2 лет) ; II возрастной период – детский (от 2 лет до 13 лет) ; III возрастной период – подростковый и взрослый (от 13 лет и старше)
Стадии	Стадия обострения (фаза выраженных клинических проявлений, фаза умеренных клинических проявлений); стадия ремиссии (неполная и полная ремиссия)
Клинические формы	Экссудативная, эритематосквамозная, эритематосквамозная с лихенизацией, лихеноидная, пруригоподобная
Степень тяжести	Легкая; средняя; тяжелая
Распространенность	Ограниченно-локализованный; распространенный; диффузный
Осложненные формы	Пиодермии; микозы; герпетиформная экзема Капоши

Клиника. Возрастные особенности локализации и морфологии кожных элементов отличают атопический дерматит от других аллергодерматозов заболеваний кожи.

Основные различия клинических проявлений по возрастным периодам заключаются в локализации очагов поражения и соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов.

Зуд является постоянным симптомом во всех возрастных периодах. Зуд, как правило, постоянный, в стадии обострения интенсивный, иногда – биопсирующий (приступообразный).

Возрастные периоды атопического дерматита характеризуются четкими клиническими особенностями и различной локализацией высыпаний на коже.

В I возрастном периоде преобладает экссудативная форма заболевания, при которой воспаление носит острый или подострый характер и протекает с проявлениями эритемы, отека, участков мокнутия и образования корок. Начальные проявления заболевания локализуются чаще на лице (симптом «наливного яблока»), а также на наружной поверхности голеней.



Симптом «наливного яблока»

Во II возрастном периоде воспалительные явления менее выражены. Процесс носит характер подострого воспаления. Высыпания локализуются, как правило, в локтевых и подколенных складках, на задней поверхности шеи, сгибательных поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов, в заушных областях и представлены эритемой (часто с синюшным оттенком застойного характера), папулами, шелушением. Со временем кожа утолщается (инфильтрация), усиливается кожный рисунок (лихенификация). Появляются множественные экскориации (расчесы) и трещины. На местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипо- или гиперпигментации. У некоторых детей в этом периоде формируется дополнительная складка нижнего века (симптом Dennie–Morgan). Кожа сухая. Дермографизм белый, стойкий.

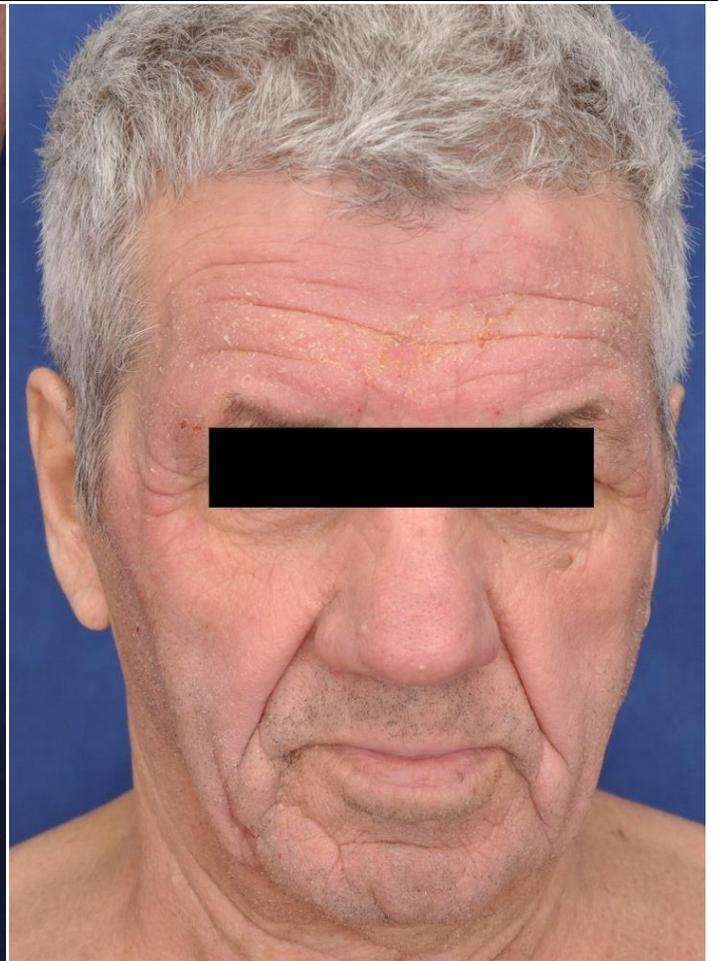


"Атопическая складка" Денне-Моргана



В III возрастном периоде преобладают очаги хронического воспаления, инфильтрация с лихенизацией, эритема имеет синюшный оттенок. Папулы сливаются между собой в очаги инфильтрации. Высыпания, как правило, локализуются в области верхней половины туловища, лица, шеи, верхних конечностей.





Клинические формы атопического дерматита. Различия отдельных клинических форм заключаются в разном соотношении морфологических элементов. Именно характер соотношения морфологических элементов подчеркивает относительную условность такого деления. У одного и того же больного клиническая картина заболевания может быть представлена различными формами, например сочетанием эритематосквамозной формы на коже лица с лихеноидной в складках и экссудативными проявлениями на кистях.

Экссудативная форма характеризуется преобладанием эритемы, отека, микровезикуляции с развитием мокнутия, с последующим образованием корок, что особенно характерно для младенческого периода жизни, хотя может наблюдаться в любом возрасте при обострении, протекающем с явлениями экссудации.



Эритематосквамозная форма характеризуется наличием эритемы и шелушения в виде сливающихся очагов поражения с нечеткими границами с мелкими папулами, расчесами. Эта форма встречается в конце 1-го и во 2-м возрастном периоде, редко встречается у взрослых больных.



Эритематосквамозная форма с лихенизацией отличается от предыдущей формы наличием множественных папул и формированием лихенизации. Обычно развивается во 2-м, реже в 3-м возрастном периоде.



Лихеноидная форма представляет собой очаги поражения тусклого сероватого цвета, со скрытым или отрубевидным шелушением, расчесами, серозно-геморрагическими корками на местах эксфолиаций. Границы очагов четкие. Наиболее часто встречается у больных во 2-м и 3-м возрастном периоде.



Пруригоподобная форма встречается редко. На коже, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, имеются полушаровидные узелки. Встречается чаще в подростковом и взрослом периоде при длительном и торпидном течении заболевания. Часто сочетается с другими формами дерматоза (чаще лихеноидной).



Стадии болезни. Обострение заболевания характеризуется появлением типичной клинической симптоматики (зуд, воспалительная реакция кожи с экссудацией или без нее, инфильтрация, лихенизация, шелушение и т.д.). Во время обострения фаза выраженных клинических проявлений сменяется фазой умеренных клинических проявлений (уменьшение зуда, остроты воспаления, потребности в лекарственных препаратах, нормализация сна и общего состояния). Стадия ремиссии может быть неполной и полной. При неполной ремиссии на коже имеются небольшие очаги поражения в виде инфильтрации, лихенификации и сухости кожи. При полной ремиссии отмечается отсутствие каких бы то ни было клинических проявлений заболевания. Однако, гистопатологические изменения клинически «нормальной» кожи отражают субклиническое течение заболевания или остаточные проявления наблюдавшегося клинического эпизода. Так, в эпидермисе имеются заметные следы гиперкератоза, гиперплазия и межклеточный отек. Базальная мембрана утолщена. В дерме - небольшие лимфоцитарные инфильтраты, эндотелиальные клетки увеличены, лимфатические сосуды расширены.

Распространенность атопического дерматита. При ограниченно-локализованном процессе площадь поражения не превышает 10% кожного покрова; при распространенном - составляет от 10 до 50% кожного покрова; при диффузном - более 50% кожного покрова.

Степень тяжести процесса оценивают с учетом длительности и частоты обострений, длительности ремиссий, распространенности кожного процесса и его морфологических особенностей, интенсивности кожного зуда, нарушения сна, эффекта от проводимой терапии.

Легкое течение заболевания характеризуется преимущественно ограниченно-локализованными проявлениями кожного процесса, незначительным кожным зудом, редкими обострениями (реже 1–2 раз в год), преимущественно в холодное время года, продолжительность до 1 мес. Длительность ремиссии составляет 10 мес. и более. Отмечается хороший эффект от проводимой терапии. *При среднетяжелом течении* отмечается распространенный характер поражения. Число обострений – до 3–4 в год, увеличивается их длительность, процесс приобретает упорное, торпидное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии. *При тяжелом течении* заболевания кожный процесс носит распространенный или диффузный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями. Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение. Отмечается выраженный зуд, нередко с

нарушением сна. Наиболее тяжелым проявлением заболевания является *атопическая эритродермия Хилла*, которая характеризуется универсальным поражением всего кожного покрова в виде эритемы, инфильтрации, лихенификации, шелушения, сопровождается симптомами эндогенной интоксикации (гипертермия, озноб, лимфаденопатия, изменение формулы крови). На отдельных участках кожи возможны признаки экссудативного воспаления.



Атопическая эритродермия Хилла



Для объективизации оценки течения заболевания используют индекс SCORAD - Scoring of Atopic Dermatitis (1994). SCORAD объединяет объективные (интенсивность и распространенность кожного процесса) и субъективные (интенсивность дневного кожного зуда и нарушение сна) критерии. SCORAD предусматривает оценку в баллах шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная. При оценке площади поражения кожного покрова следует пользоваться "правилом девятки", в котором за единицу принята площадь поверхности ладони больного, которая эквивалентна 1% всей поверхности кожи. Оценка субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна) производится у детей старше 7 лет и взрослых, у детей младшего возраста – с помощью родителей, которым предварительно объясняется принцип оценки. Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение).

Осложненные формы атопического дерматита. Заболевание часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, грибковой или вирусной). *Пиодермии* проявляются в виде остеофолликулитов, фолликулитов, стрептококковых фликтен. Реже регистрируются фурункулы или эктимы. *Грибковая инфекция* (дерматофиты, дрожжеподобные, плесневые грибы), вызывая сенсibilизацию, часто осложняет течение болезни, приводит к более продолжительному течению обострений, отсутствию улучшения в теплое время года. *Герпетическая экзема Капоши* развивается после присоединения герпетической вирусной инфекции. Представляет редкое, наиболее тяжелое осложнение атопического дерматита, которое без адекватного лечения может закончиться летальным исходом. Заболевание характеризуется распространенными везикулезными высыпаниями, сильным зудом, фебрильной гипертермией, поражением ЦНС и глаз, а также развитием сепсиса.

Лечение. *Цель терапии* – устранить или максимально уменьшить выраженность воспаления и зуд; предотвратить или устранить развитие осложнений; улучшить качество жизни пациентов с атопическим дерматитом.

Диета. Коровье молоко и аллергенные продукты должны быть исключены из рациона кормящей матери ребенка с атопическим дерматитом. Грудным детям, находящимся на грудном вскармливании, назначают гипоаллергенные профилактические или лечебные смеси (гидролизаты сывороточного белка). Взрослым больным следует рекомендовать исключить из рациона облигатные

аллергены, экстрактивные вещества, острые блюда, алкоголь; ограничить – углеводы и поваренную соль.

Элиминационные мероприятия. Сводятся к соблюдению гигиены кожи, домашних животных и жилища (регулярные влажные уборки помещений, проветривания, отказ от комнатных растений).

Антигистаминные средства. В период выраженного обострения атопического дерматита, интенсивном зуде, нарушении сна целесообразно назначить антигистаминные препараты первого поколения, обладающие седативным действием (димедрол, тавегил, супрастин). Школьникам и лицам, чья трудовая деятельность требует концентрации внимания, а также при стихании обострения, уменьшении зуда и нормализации сна препаратами выбора являются современные антигистаминные препараты второго поколения (klaritin, эриус, телфаст, зиртек, ксизал, кестин) в стандартных терапевтических дозах.

Гипосенсибилизирующие препараты. В период обострения заболевания показаны препараты кальция (глюконат, лактат, глицерофосфат), растворы натрия тиосульфата, магния сульфата.

Дезинтоксикационная терапия. При распространенных формах и тяжелом течении заболевания, сопровождающихся эндогенным токсикозом, показано назначение вливаний растворов гепасола, гемодеза, реополиглюкина. При более легких формах применяют энтеросорбенты (полифепан, фильтрум, лактофильтрум, энтерол).

Гидроколонотерапия в последние годы стала широко применяться в лечении атопического дерматита любой степени тяжести. Процедура мониторинга очистки кишечника позволяет подавать в желудочно-кишечный тракт растворы с сорбентами, фитосборами, минеральной водой. Сорбенты способствуют выведению вредных веществ - радионуклеидов, тяжелых металлов, фенолов и токсинов. Фитосборы снимают болевой синдром и воспаление, а всасываясь в кровь, оказывают лечебное воздействие на весь организм. Введение в кишечник живых лакто- и бифидобактерий обеспечивает терапевтический эффект при дисбактериозе.

Глюкокортикостероидные средства. Системное применение глюкокортикостероидных препаратов в лечении атопического дерматита оправдано только при эритродермии Хилла и формах, рефрактерных к другим методам лечения. Как правило, в первые дни назначают пульс-терапию в дозах 300-500 мг. преднизолона в сутки. В последующем проводят короткий курс лечения в суточных дозах от 30 до 40 мг. Длительная поддерживающая терапия нецелесообразна.

Иммуносупрессивная терапия. Показания: тяжелое течение в фазе выраженных клинических проявлений; распространенные формы, включая универсальное поражение кожи; рефрактерные к терапии формы. Применяют циклоспорин А (сандиммун-неорал) в дозе 2,5-5 мг/кг/сутки. После достижения терапевтического эффекта дозу циклоспорина А снижают постепенно до полной отмены. При отсутствии позитивного результата в течение 1,5 месяцев в максимальной суточной дозе лечение необходимо прекратить. В процессе терапии необходимо контролировать артериальное давление и содержание креатинина в периферическом кровотоке (при повышении данных показателей на 30% или более доза препарата должна быть скорректирована в сторону уменьшения).

Антицитокиновая терапия. Используют дупилумаб (дупиксент) - это полностью человеческое антитело IgG4, которое блокирует передачу сигналов от IL-4 и IL-13, провоспалительных цитокинов Е-хелперов 2 типа при АД. Назначают дупилумаб подкожно в виде нагрузочной дозы 600 мг, с последующей дозировкой 300 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела <60 кг нагрузочная доза составляет 400мг, с последующей дозировкой 200 мг каждые 2 недели. Дупилумаб может использоваться для лечения умеренного и тяжелого АД у пациентов в возрасте 12 лет и старше и рекомендуется пациентам, заболевание которых не достаточно контролируется другими рецептурными и безрецептурными препаратами и топическими средствами.

Физиотерапия является важнейшим компонентом в комплексном лечении пациентов с атопическим дерматитом.

Фототерапия с успехом применяется в терапии больных с давних пор. В последнее время разработана высокотехнологичная методика *сочетанной средне- и длинноволновой ультрафиолетовой терапии* (длина волны 280-400 нм). При данном методе одновременно используют лучи А и В спектра. Доза А лучей более чем на два порядка превышает дозу В-спектра лучей, оказывая противовоспалительное, рассасывающее, гипосенсибилизирующее и антитоксическое действие. Курс лечения – 20 процедур.

Широкополосная средневолновая УФ-терапия с использованием ультрафиолетового излучения в диапазоне волн 280-320 нм может быть назначена пациентам в возрасте 6 лет и старше. На курс – 20-25 процедур.

Фотохимиотерапия представляет собой сочетанное применение фотосенсибилизаторов фотокумаринового ряда и длинноволнового ультрафиолетового излучения в диапазоне волн 320-400 нм. Оксарален, аммифурин в дозе 0,6-0,8 мг/кг массы тела пациент принимает за 2 часа до

сеанса фототерапии. Обычно проводят 4 сеанса фотохимиотерапии в неделю, на курс – 15-20. Ввиду токсичности фотокумаринов используется при тяжелом течении атопического дерматита с 18 лет (в исключительных случаях может использоваться с 12-летнего возраста).

Наружное лечение атопического дерматита должно учитывать возрастной период, стадию заболевания и выраженность воспалительного процесса.

Как правило, для купирования островоспалительных явлений, мокнутия, доминирующих в I возрастном периоде, эпителизации эрозий применяют примочки с дезинфицирующими средствами (растворы марганцевокислого калия, фурациллина, риванола).

При подострых формах, преобладающих особенно во II возрастном периоде, применяют пасты (борно-нафталановую, цинковую, дегтярную).

При выраженной инфильтрации, лихенификации, доминирующих в III возрастном периоде, для купирования воспалительного процесса используют мазевые средства.

Следует помнить, что при поражении волосистой части головы особенно удобны лосьоны, эмульсии, при их отсутствии – кремы либо мази (пасты не применяются). На кожу лица лучше использовать кремы или лосьоны (эмульсии). На область складок, в особенности подмышечных и пахово-бедренных, применение мазей не рекомендовано.

В последние годы была разработана ступенчатая терапия атопического дерматита с использованием увлажняющих средств, ингибиторов кальциневрина и топических глюкокортикостероидов.

В период ремиссии больному рекомендуется пользоваться *наружными средствами, увлажняющими кожу*. Используют препараты на основе термальных вод, а также содержащие в своей основе липиды, мочевины, керамиды, незаменимые жирные кислоты, ламеллярные эмульсии, которые снимают раздражение кожи, укрепляют эпидермальную барьерную функцию, обладают увлажняющим и смягчающим эффектами.

При легкой и средней тяжести заболевания препаратом выбора для контроля атопического дерматита являются *ингибиторы кальциневрина* – пимекролимус (элидел) и такролимус (протопик). Препараты нестероидного ряда эффективно блокируют воспаление кожи, ингибируя провоспалительные цитокины. В настоящее время доказано, что систематическое применение ингибиторов кальциневрина 2 раза в неделю способно модулировать течение атопического дерматита, который протекает в более легкой форме.

Топические стероиды являются препаратами выбора при тяжелом атопическом дерматите с инфильтрацией и лихенификацией. Наружное

применение данных лекарственных средств основано на противовоспалительном, иммуносупрессивном, антиаллергическом, противозудном действиях, которые обусловлены следующими фармакологическими эффектами:

- торможением миграции нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в очаг воспаления;
- активизацией гистаминазы и связанным с ней снижением уровня гистамина в очаге воспаления;
- снижением чувствительности нервных окончаний к гистамину;
- усилением продукции белка липокортин, тормозящего активность фосфолипазы А, что в свою очередь приводит к уменьшению синтеза медиаторов аллергического воспаления (арахидонатов);
- снижением активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов, что уменьшает проницаемость сосудистой стенки и выраженность отека;
- уменьшением образования свободных кислородных радикалов;
- торможением синтеза мукополисахаридов;
- уменьшением количества антигенпрезентирующих и тучных клеток;
- торможением синтеза нуклеиновых кислот.

Предпочтение отдают препаратам последнего поколения, характеризующимся высокой эффективностью, минимальными побочными эффектами, а также пролонгированным действием (например, элоком, локоид, адвантан).

Выпускают топические стероиды в различных лекарственных формах (лосьон, аэрозоль, гель, крем, мазь), выбор которых зависит от остроты и локализации кожных проявлений. Эмульсии или лосьоны, содержащие небольшое количество жирного компонента и большое количество воды, предназначены для лечения кожи с островоспалительными явлениями, с мокнутием или без него. Они уменьшают экссудацию, "подсушивают" очаги поражения, снижают отечность и обладают охлаждающим действием. Их можно использовать на любые участки кожи, включая волосистую часть головы. Кремы используют в разные стадии заболевания с наличием экссудации или без нее и наносят на любые участки кожного покрова. Целесообразно назначать кремы в острый или подострый периоды, при эритематосквамозной форме атопического дерматита. При хроническом воспалении кремы применяют в основном для нанесения на нежные участки кожи (лица, шеи и др.). Пациентам с выраженной инфильтрацией кожи, лихенизацией, при наличии сухости, трещин назначают мази.

Противопоказаниями к применению топических стероидов являются: инфекционные заболевания кожи различной этиологии, вульгарные и розовые угри, периоральный дерматит, трофические изменения кожи, а также повышенная чувствительность к составным компонентам препаратов.

Побочные действия отмечаются при длительном применении фторированных препаратов и проявляются атрофией кожи, телеангиэктазиями, гипертрихозом, стероидными акне, стриями, вторичной пиодермией, нарушением пигментации. Системные побочные эффекты наблюдаются при большой площади аппликации и длительном применении топических стероидов

На коже лица и шеи не рекомендуется длительно использовать топические стероиды. Исключение составляют нефторсодержащие препараты последнего поколения – мометазонафураат, гидрокортизона бутират, метилпреднизолона ацепонат, алклометазон, которые можно применять более продолжительное время.

Негормональные препараты линии скин-кап (аэрозоль, крем, шампунь), на основе активированного пиритиона цинка, способны восстанавливать гомеостаз кератиноцитов и угнетать воспалительные реакции, также обладая антибактериальной и противогрибковой активностью. Применение аэрозоля скин-кап показано при наличии острого и подострого воспаления с элементами экссудации и мокнутия в соответствии с дерматологическим принципом «на мокрое – мокрое, на сухое – жирное» в качестве альтернативы традиционно применявшимся примочкам и влажно-высыхающим повязкам, а также в случаях, когда применение примочек невозможно (например, при локализации процесса на волосистой части головы, в области кожных складок). Крем применяется при сухости кожи (обладает гидратирующей способностью), лихенификации, после купирования экссудативных проявлений и всех остальных случаях, когда нет выраженного мокнутия. Аэрозоль и крем разрешены к применению с 1 года. В связи с отсутствием побочных эффектов возможно применение при локализации процесса на тех участках кожи (лицо, складки кожи), где применение кортикостероидных препаратов ограничено. При выраженной лихенификации рекомендовано применение под окклюзионную повязку. Крем и аэрозоль скин - кап применяют 2 раза в день, курс лечения до 3 - х недель.

Образовательные программы должны быть направлены на обучение больного атопическим дерматитом и его родственников правилам гигиены, ухода за кожей, рационального питания, проведения элиминационных мероприятий, принципам наружной терапии. Предоставление понятной

информации о природе заболевания и его симптомах, вопросы социальной адаптации также являются составной частью образовательных программ. Внедрение обучающих программ и самостоятельное использование больным эффективных безрецептурных препаратов составляют суть концепции «контролируемого самолечения» при atopическом дерматите.

Прогноз. Как правило, благоприятный. Следует помнить, что atopический дерматит может быть первым проявлением atopического марша. К неблагоприятным прогностическим факторам относят: раннее начало, сочетание с пищевой либо респираторной atopией, наличие функциональных и органических заболеваний желудочно-кишечного тракта и фокальных инфекций.