



Микульчик Н.В.¹ ✉, Буза Д.В.², Адуцкевич В.Н.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 4-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Клинический опыт применения *L. rhamnosus* в комплексной терапии у детей с атопическим дерматитом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Микульчик Н.В. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, обработка материала, написание текста; Буза Д.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Адуцкевич В.Н. – сбор и обработка материала.

Подана: 16.11.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: natalliamikulchyk@tut.by

Резюме

Введение. Доля атопического дерматита (АтД) в структуре всех аллергических заболеваний у детей составляет около 50% и до 40% в структуре кожных заболеваний.

Цель. Оценка на основе объективных клинических критериев влияния биологически активной добавки Пробакто Беби, содержащей *Lactobacillus rhamnosus*, на динамику развития симптомов АтД и функциональных нарушений у детей раннего возраста с АтД.

Материалы и методы. В исследование включено 48 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 5 месяцев до 5 лет. После 1 недели вводного периода детям основной группы помимо базисной терапии назначался пробиотик Пробакто Беби согласно инструкции по применению препарата в течение 30 дней. Дети группы сравнения продолжали получать только базисную терапию. По окончании терапии пробиотиком повторно оценивались клинические проявления АтД в обеих группах.

Результаты. К концу вводного периода на фоне диетотерапии с исключением причинно-значимых аллергенов и базисной терапии у детей в основной группе и группе сравнения отмечалось уменьшение кожных проявлений (индекс SCORAD $24,3 \pm 2,2$ и $22,6 \pm 2,4$ соответственно). Через 30 дней терапии биологически активной добавкой Пробакто Беби у 64% детей наблюдалось значительное улучшение всех гастроинтестинальных симптомов, у пациентов с младенческой формой – полное купирование срыгиваний, колик, нормализация частоты стула. Ремиссия АтД была достигнута у 84% пациентов основной группы, а в группе сравнения только у 25%. Все пациенты основной группы отмечали хорошую переносимость и отсутствие тех или иных побочных реакций при применении пробиотика.

Заключение. Включение в комплексное лечение детей с кожными проявлениями АтД и функциональными нарушениями ЖКТ средств, содержащих вид лактобактерий *L. rhamnosus*, показало повышение эффективности общепринятой терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, желудочно-кишечный тракт, микробиота, пищевая аллергия, пробиотик, лечение

Mikulchyk N.¹ ✉, Buza D.², Adutskevich V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 4th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Clinical Experience of Using *L. Rhamnosus* in Complex Therapy in Children with Atopic Dermatitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Mikulchyk N. – research concept and design, literature review, material processing, text writing; Buza D. – research concept and design, text editing; Adutskevich V. – material collection and processing.

Submitted: 16.11.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: natalliamikulchyk@tut.by

Abstract

Introduction. The proportion of atopic dermatitis in the structure of all allergic diseases in children is about 50%, and up to 40% in the structure of skin diseases.

Purpose. Evaluation of biologically active dietary supplement Probiacto Baby containing *Lactobacillus rhamnosus* effect on the dynamics of development of atopic dermatitis symptoms and functional disorders in young children with atopic dermatitis based on objective clinical criteria.

Materials and methods. The study was conducted in 48 children with atopic dermatitis aged from 5 months to 5 years. After 1 week of the introductory period, children in the main group in addition to basic therapy were prescribed Probiacto Baby probiotic for 30 days in accordance with this preparation's leaflet. The children from the comparison group continued to receive basic therapy. At the end of Probiacto Baby probiotic therapy, clinical manifestations of atopic dermatitis in both groups were re-evaluated.

Results. By the end of the introductory period, against the background of diet therapy with the exclusion of causally significant allergens and basic therapy, a decrease in skin occurrences were noted in children in both main and comparison group (SCORAD index 24.3 ± 2.2 and 22.6 ± 2.4 , respectively). After 30 days of therapy with Probiacto Baby dietary supplement, 64% of children showed a significant improvement in all gastrointestinal symptoms; in patients with infantile form, complete relief of regurgitation, colic, normalization of stool frequency were noted. Remission of atopic dermatitis was achieved in 84% of patients in the main group. All patients of the main group reported good tolerability and the absence of certain side effects when using the probiotic.

Conclusion. Inclusion of medicines containing *Lactobacillus rhamnosus* species in the complex treatment of children with skin manifestations of atopic dermatitis and functional disorders of the gastrointestinal tract demonstrated an increase in conventional therapy effectiveness.

Keywords: atopic dermatitis, children, gastrointestinal tract, microbiota, food allergy, probiotic, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит – это самостоятельная нозологическая форма и в современных условиях рассматривается как мультифакториальное воспалительное заболевание кожи и ее придатков, которое обычно начинается на первом году жизни, у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, характеризуется зудом, непрерывно рецидивирующим течением с возрастными особенностями клинической картины и быстрым переходом в хроническую форму, нередко приводящую к инвалидности детей. Пищевая аллергия и АтД являются стартовой аллергической реакцией у детей раннего возраста, и у 20–43% детей с АтД в последующем возможно развитие бронхиальной астмы и аллергического ринита [2, 9, 14]. Развитие аллергической сенсибилизации в младенчестве свидетельствует о неспособности организма выработать толерантность к пищевому антигену/аллергену. При этом в развитии толерантности к пищевым антигенам принимают участие различные звенья врожденного и приобретенного иммунитета, и отсутствие толерантности свидетельствует о нарушении иммунного ответа у генетически предрасположенного ребенка [1, 3, 6, 14].

Развитие аллергического воспаления при атопических болезнях зависит от взаимодействия врожденной иммунной системы (прежде всего, дендритных клеток) и адаптивного иммунитета (особенно Т-лимфоцитов). В этом взаимодействии важную роль играют Th1-, Th2-, Th9-, Th17- и Th22-лимфоциты. Цитокины семейства IL10, IL19, IL20, IL21, IL24, IL26, IL17, IL17A, IL17E, IL17C, субсемейства IL28F, IL28D, IL29, синтезируемые лимфоцитами и другими клетками иммунной системы, способны регулировать синтез IgE и в последующем оказывать существенное влияние на формирование аллергических болезней, в том числе АтД. Изменения в иммунном ответе у пациентов с АтД носят гетерогенный характер, при этом возможно участие различных типов иммунопатологических реакций в его патогенезе.

Единая патогенетическая концепция АтД окончательно не ясна, что подтверждается недостаточной эффективностью терапии данного заболевания. Отличительная черта атопического дерматита – повышенная колонизация кожи пациентов бактериями, вирусами и грибами. В поддержании хронического воспаления кожи при АтД у детей важная роль принадлежит *Staphylococcus aureus*. В исследованиях показано, что нарушение барьерной функции кожи способствует присоединению вторичной инфекции, в то же время патогенное микробное обсеменение/инфекция усиливает нарушение кожного барьера, что повышает вероятность абсорбции антигенов в кожу, создавая порочный круг, приводящий к дальнейшей активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления. Выделены факторы, создающие благоприятные условия для роста и развития бактериальной и грибковой микрофлоры, предрасполагающие к возникновению осложнений атопического дерматита вторичной инфекцией, оказывающиеотягощающее действие на течение АтД у детей, приводящие к развитию тяжелых форм заболевания и устойчивости к проводимой традиционной терапии [2, 4, 5, 8, 15].

Установлено, что в становлении адекватного иммунного ответа в постнатальном периоде важную роль играет кишечная микробиота (КМ). Исследования последних лет указывают на центральную роль КМ, на которую влияют многочисленные экологические и диетические факторы. Известно, что микробиота может модулировать иммунный ответ, проявляя свои эффекты через многочисленные взаимодействия

как с врожденными, так и с приобретенными звеньями иммунной системы. В ряде исследований была доказана ассоциация между видовым составом кишечной микрофлоры и аллергическими заболеваниями. Наиболее убедительно это было показано в исследовании KOALA Birth Cohort Study, в котором была проанализирована кишечная микрофлора в 1 176 образцах фекалий детей в 1-й месяц жизни. Было установлено, что колонизация *C. difficile* в течение 1-го месяца жизни ассоциируется с возрастанием вероятности развития экземы, приходящей бронхообструкции и atopического дерматита. Колонизация *E. coli* более часто сочеталась с развитием экземы. При этом не было взаимосвязи между аллергическими заболеваниями и колонизацией *Bifidobacteria*, *B. fragilis* или *Lactobacilli* [1, 2, 11–13, 15]. Считается, что у 80–95% пациентов с АтД диагностируется дисбиоз кишечника, при этом, наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий, наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida*. Во многих исследованиях было показано, что тяжелое течение АтД ассоциируется с достоверным снижением уровня бифидобактерий и повышением уровня золотистого стафилококка [5, 14]. Композиция микробиоты кишечника при АтД у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбиотной флоры и высокой частотой (высоким патогенным давлением) условно-патогенной и патогенной микрофлоры. На фоне снижения количества лактобактерий и бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсibilизация и возникает дефицит *sIgA*, что способствует формированию atopических болезней. Замедление колонизации кишечника обуславливает изменение ответа Т-хелперов и развитие их по Th2-пути, что приводит к atopии и утяжеляет ее течение. Микробному фактору принадлежит важная роль в регулировании содержания свободного гистамина. Нарушение зубиоза кишечника сопровождается значительным повышением в кишечном содержимом гистамина, что приводит к увеличению свободного гистамина в биологических жидкостях и тканях человека [1, 2, 5, 14, 15]. Кроме прямого влияния нарушений микробиоты кишечника на сенсibilизацию организма, в ряде исследований выявлено также ее влияние на состав микробиоты кожи у пациентов с АтД: снижение количества лактобактерий в толстом кишечнике приводит к повышению уровня *S. epidermidis* и особенно *S. aureus* на коже, которые являются дополнительным источником алергизации организма, так как определенные штаммы *S. aureus* выделяют токсины, которые, действуя как суперантигены, усиливают сенсibilизацию, способствуя торпидному течению АтД [3, 5, 9]. Клинические исследования показывают, что пробиотики, введенные в организм, способны развивать иммунные эффекты, подобные тем, которые вырабатываются под влиянием нормальной микрофлоры. Пробиотики способны корректировать ряд кишечных дисфункций, включая нормализацию состава измененной микрофлоры, стабилизацию проницаемости кишечника, контроль роста и размножения патогенных бактерий и их конкурентную элиминацию из кишечника, снижение продолжительности диареи, повышение иммунных функций организма хозяина и метаболической активности микрофлоры. Лечебные штаммы могут оказывать прямое влияние на проницаемость кишечного барьера и звенья врожденного и приобретенного иммунитета. Адгезия микробов к клеточной поверхности – важное, но необязательное условие действия пробиотика на лимфоидную ткань и эпителий. Доказано, что пробиотики могут оказывать влияние без плотного контакта

со слизистой оболочкой и без проникновения внутрь клетки. Микроорганизмы, их структурные компоненты, в том числе ДНК, полисахариды стенки бактерий, метаболиты могут влиять на клеточные сигнальные молекулы (NF- κ B, PPAR γ) [1, 4, 9, 10, 15].

Возможны следующие механизмы, посредством которых пробиотики модулируют аллергическое воспаление:

1. Изменение иммуногенности аллергенов путем протеолиза. Протеазы пробиотиков разрушают казеин коровьего молока, при этом изменяются иммуногенные свойства белка. Необходимо обратить внимание на тот факт, что казеин усиливает продукцию IL4 и снижает γ -INF у детей, сенсibilизированных к коровьему молоку, тогда как казеин, расщепленный *Lactobacillus GG*, снижает продукцию IL4 и не влияет на высвобождение γ -INF. Данная находка свидетельствует о способности пробиотиков к подавлению синтеза IgE и активации эозинофилов [1, 7, 9, 12].
2. Модуляция барьерной функции кишечника. В ряде исследований показано, что *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) значительно усиливают барьерную функцию кишечника, снижая транслокацию пищевых и инфекционных антигенов [7, 12, 14].
3. Активация Toll-like-рецепторов, что приводит к стимуляции дендритных клеток и развитию иммунного ответа по Th1-типу. Результаты исследований подтверждают, что пробиотические штаммы сдвигают иммунный ответ с Th2- к Th1-типу [2, 15].

Среди причин, нарушающих состав кишечной микробиоты и увеличивающих риск атопии, следует указать кесарево сечение, а также использование антибиотиков в постнатальном периоде, что приводит к значительному снижению, вплоть до полного исчезновения, бифидобактерий и лактобацилл, замещению здоровой кишечной микрофлоры антибиотико-резистентными штаммами, повышению активности тучных клеток и продукции IL4 и IgE. Важнейшим фактором, влияющим на состав кишечной микробиоты младенца, является характер вскармливания. Именно грудное молоко является источником лактобактерий и бифидобактерий, необходимых для развития кишечника и созревания иммунного ответа. В этой связи к настоящему времени не вызывает сомнения тот факт, что формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей грудного возраста способствует развитию пищевой толерантности. Обсуждаются и факты изменения микрофлоры кишечника в качестве предшественника клинических симптомов пищевой аллергии [3, 6]. В то же время активно изучаются возможности применения пре- и пробиотиков в достижении пищевой толерантности у детей с пищевой аллергией. Данные метаанализов по эффективности тех или иных штаммов пробиотиков позволяют судить о возможности модуляции аллергического воспаления через воздействие на эпителиальные и дендритные клетки субэпителиального слоя кишечника, формирование иммунного ответа в направлении Th1, что, собственно, и обеспечивает их лечебно-профилактическое значение при применении у детей с пищевой аллергией [6, 10, 12]. В рандомизированных контролируемых исследованиях по эффективности и безопасности при атопической экземе наиболее изучены штаммы *L. rhamnosus GG* и *B. lactis BB-12*, однако вопрос об использовании тех или иных штаммов, их сочетаний, режимов назначения и определении показаний при различных клинических проявлениях ПА, равно как и в целях профилактики, остается актуальной задачей [10, 11, 13].

Дискутабельными остаются вопросы относительно дозы и длительности применения пробиотиков. Несмотря на некоторые ограничения, вмешательства с

пробиотиками, пребиотиками и/или синбиотиками показывают перспективность для разработки профилактической терапии либо путем восстановления измененной функциональности микробиома из-за дисбиоза, либо в качестве усиления иммунологической системы при специфической иммунотерапии. Однако эта область все еще является относительно новой.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние биологически активной добавки Пробакто Беби, содержащей вид лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus*, на динамику клинических проявлений АтД и функциональные нарушения у детей раннего возраста с АтД.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 48 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 5 месяцев до 5 лет, среди которых 29 мальчиков и 19 девочек. Наблюдаемые пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. Основная группа включала 28 детей: 17 мальчиков и 11 девочек. Группу сравнения составили 20 детей: 12 мальчиков и 8 девочек. В основной группе и группе сравнения были выделены подгруппы: 1-я подгруппа – дети с младенческой формой АтД (от 5 месяцев до 2 лет) (15 и 11 детей соответственно), 2-я подгруппа – дети с детской формой АтД (старше 2 лет) (13 и 9 соответственно). Кожные проявления, в зависимости от формы АтД, характеризовались типичными высыпаниями и локализацией, а также наличием кожного зуда. У пациентов 1-й подгруппы оценивались гастроинтестинальные симптомы в виде наличия срыгиваний, колик, частоты и характера стула, у пациентов 2-й подгруппы оценивались частота и характер стула.

Для всех пациентов был предусмотрен вводный период в течение 1 недели, во время которого проводились общеклинические (осмотр, оценка симптомов со стороны ЖКТ, оценка тяжести АтД по SCORAD, клинический анализ крови, копрологическое исследование) обследования и оценка анамнеза заболевания. Динамику изменения симптомов АтД оценивали по индексу SCORAD в начале лечения и через 1 месяц. Шкала SCORAD объединяет объективные (распространенность кожного процесса (А), интенсивность клинических проявлений (В)) и субъективные критерии (С), включающие интенсивность кожного зуда и нарушение сна. Общую сумму баллов по шкале SCORAD рассчитывали по формуле $A/5 + 7B/2 + C$, где А, В, С – показатели шкалы SCORAD.

Статистическая обработка данных проводилась стандартными методами оценки. Значимость различий между значениями определялась с помощью параметрических и непараметрических методов. Критерием достоверности оценок служил уровень значимости с указанием вероятности ошибочной оценки ($p < 0,05$).

Всем детям назначалась диагностическая элиминационная диета с исключением причинно-значимого аллергена и базисная терапия (антигистаминные лекарственные средства, наружная терапия). Из пищевого рациона исключались продукты с высоким содержанием гистамина, тирамина, фенилэтиламина, а также продукты с выраженными гистаминолиберирующими свойствами. Проводилась беседа с пациентами и их родителями и выдавалась памятка со списком таких продуктов.

К концу вводного периода проводилась оценка клинической эффективности общепринятой базисной терапии в обеих группах.

Далее детям основной группы, помимо базисной терапии, назначался пробиотик Пробакто Беби. Это оптимальный пробиотик для детей, содержит 1 штамм (NCIMB 30373), выделенный от человека, который может быть использован в том числе для производства молочных смесей для новорожденных и детей младшего возраста, что важно для безопасности детей раннего возраста. Пробакто Беби согласно инструкции добавлялся в молоко, воду, сок. Дозировался по 5 капель, содержащих эффективную дозу лактобактерий 1 млрд, 1–2 раза (чаще 2 раза) в сутки для детей до 3 лет, при рекомендациях детям после 3 лет – по 5 капель 2–3 раза в сутки. Дети группы сравнения продолжали получать только базисную терапию. По окончании терапии (через 30 дней) оценивались клинические проявления АтД у детей обеих групп.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа анамнеза заболевания установлено, что наследственную отягощенность по atopическим заболеваниям в группах имели 52 и 49% пациентов соответственно. По данным иммунологического обследования у пациентов с младенческой формой АтД в группах преобладала сенсибилизация к пищевым аллергенам (68 и 71% соответственно), а у пациентов с детской формой – поливалентная (пищевая, бытовая, эпидермальная и пыльцевая) сенсибилизация. В начале терапии при оценке по шкале SCORAD 42% детей ($n = 12$) в основной группе и 45% детей ($n = 9$) в группе сравнения имели среднетяжелые кожные проявления, остальные пациенты в обеих группах имели легкие проявления, пациентов с тяжелой степенью АтД не было. В начале исследования в наблюдаемых группах достоверных различий интенсивности симптомов по шкале SCORAD не выявлено. К концу вводного периода на фоне диетотерапии с исключением причинно-значимых аллергенов и базисной терапии у детей в основной группе и группе сравнения отмечалось в основном уменьшение кожных проявлений. Значительного улучшения гастроинтестинальных симптомов не отмечалось. После назначения детям основной группы биологически активной добавки Пробакто Беби через 30 дней терапии у 64% ($n = 16$) отмечалось значительное улучшение всех гастроинтестинальных симптомов, при этом у пациентов с младенческой формой наблюдалось полное купирование срыгиваний, колик, нормализация частоты стула. При оценке показателей копрологического исследования у 48% пациентов с младенческой формой уменьшалось количество слизи, лейкоцитов и увеличивался показатель pH ($p < 0,05$). У 52% пациентов с детской формой отмечалась нормализация частоты стула ($p < 0,05$), со стороны копрологических показателей в этой группе пациентов значительных изменений не обнаружено, однако выявлено снижение количества нейтрального жира. В группе сравнения через 30 дней у 45% ($n = 9$) отмечалось незначительное улучшение гастроинтестинальных симптомов, у 30% сохранялись жалобы на разжиженный стул с примесью слизи и редкие колики. У 32% пациентов с детской формой АтД в группе сравнения сохранялась склонность к запорам. Ремиссия АтД была достигнута у 84% пациентов основной группы, у 16% сохранялись жалобы на периодически возникающие новые элементы дерматита. Неполная ремиссия АтД была достигнута у 75% ($n = 15$) пациентов группы сравнения (сохранялись легкие проявления atopического дерматита).

Все пациенты основной группы отмечали хорошую переносимость и отсутствие тех или иных побочных реакций при применении пробиотика.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом патогенеза заболевания терапия АД должна быть направлена на восстановление нарушенной функции эпидермиса и подавление присутствующего в коже пациентов воспаления. АД характеризуется хроническим рецидивирующим течением, поэтому основной целью лечения является снижение частоты и степени выраженности рецидивов и увеличение периодов ремиссии. В настоящее время общепринятой является ступенчатая схема лечения АД в зависимости от степени тяжести. Включение в комплексное лечение детей с функциональными нарушениями ЖКТ и кожными проявлениями АД биологически активной добавки Пробиоacto Беби показало улучшение результатов общепринятой терапии. Хорошая переносимость и безопасность данного пробиотика у детей раннего возраста обуславливают возможность его применения у детей с АД и признаками функциональных нарушений со стороны ЖКТ.

Необходимо отметить, что биологически активная добавка Пробиоacto Беби содержит хорошо изученный у детей с рождения и в грудном возрасте вид лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus*. Назначение Пробиоacto Беби в составе комплексного лечения АД позволило повысить эффективность терапии, что сопровождалось положительной динамикой общего состояния пациентов, уменьшением тяжести atopического дерматита, улучшением функции кишечника.

Пробиотик Пробиоacto Беби способствует восстановлению баланса микрофлоры кишечника и помогает решать проблему atopического дерматита у детей грудного и раннего возраста, влияя на кишечный иммунный барьер, уменьшая всасывание пищевых аллергенов в кишечнике. Полученный положительный опыт применения Пробиоacto Беби позволяет рекомендовать включение пробиотика Пробиоacto Беби в комплексную терапию atopического дерматита у детей грудного и раннего возраста.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aleshkin A.A., Afanas'ev S.S., Karaulov A.V., eds. *Microbiocenoses and human health*. Moscow: Dinastiya; 2015; 547 p. (in Russian)
2. Zhiltsova E.E., Chakhoyan L.P. The Role of Immunological Disorders in the Development of Atopic Dermatitis. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018;(1):45–51. DOI:10.17709/2409-2231-2018-5-1-5. (in Russian)
3. Znamenskaya L.K. State of Intestinal Microbiocenosis in Patients With Atopic Dermatitis Depending on the Severity of the Disease. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2013;16(1, Pt. 3):80–82. (in Russian)
4. Levina Yu.G., Alekseeva A.A., Efendieva K.E. Correction of the Skin Microbiome Dysbiosis as an Integral Part of Causative Treatment of Atopic Dermatitis. *Pediatric Pharmacology*. 2019;16(2):97–100. DOI:10.15690/pf.v16i2.2006. (in Russian)
5. Murashkin N.N., Materikin A.I., Ambarchyan E.T. Innovations in the Therapy of Atopic Dermatitis Complicated by a Secondary Infection. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(4):318–323. DOI:10.15690/pf.v15i4.1946. (in Russian)
6. Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Pediatric Practice. *Pediatrician*. 2019;10(2):69–74. DOI:10.17816/PED10269-74. (in Russian)
7. Pritulo O.A., Znamenskaya L.K., Marakakh M.Y.N., Rychkova I.V. Influence of Synbiotic Containing *Lactobacillus Rhamnosus* GG in Controlling the Symptoms of Atopic Dermatitis of Moderate Severity in Children. *Medical Council*. 2018;(2):229–232. DOI:10.21518/2079-701X-2018-2-229-232. (in Russian)
8. Bianchi P., Theunis J., Casas C. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):165–171. DOI:10.1111/pde.12786.
9. Fiocchi A., Burks W., Bahna S.L. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J*. 2012;5(11):148–167. DOI:10.1097/WOX.0b013e3182784ee0.
10. Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9372):1869–1871. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13490-3.
11. Lise M., Mayer I., Silveira M. Use of probiotics in atopic dermatitis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018;64(11):997–1001. DOI:10.1590/1806-9282.64.11.997.
12. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(Suppl 1):S1–S41. DOI:10.1097/MCG.0000000000001170.
13. Oksaharju A., Kankainen M., Kekkonen R.A. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cells. *World J Gastroenterol*. 2011;17(6):750–759. DOI:10.3748/wjg.v17.i6.750.
14. Pascal M., Perez-Gordo M., Caballero T. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1584. DOI:10.3389/fimmu.2018.01584.
15. Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203–214. DOI:10.1017/S2040174412000712.