

Н.Н. Мурашкин^{1,2,3}, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, Д.В. Федоров¹, Л.А. Опрятин¹, В. Ахмад⁴¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской
Федерации, Москва, Российская Федерация⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Кабардино-Балкарская
Республика, Российская Федерация

Особенности формирования эпидермального барьера и применение эмоленгов у недоношенных и детей раннего возраста

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 06.09.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

241

В статье представлены современные данные об особенностях строения кожи и формирования эпидермального барьера у недоношенных и детей раннего возраста. Приведены сведения, касающиеся изменений свойств кожного покрова — микрорельефа, гидратации, трансэпидермальной потери воды, кислотности, содержания естественного увлажняющего фактора, секреции кожного сала. Также уделено внимание роли сыровидной смазки в образовании зрелого эпидермального барьера и приведены данные об использовании смягчающих/увлажняющих средств.

Ключевые слова: эпидермальный барьер, адаптация, новорожденные, недоношенные, сыровидная смазка, микрорельеф кожи, гидратация кожи, pH, NMF, ТЭПВ, эмоленги.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Савелова А.А., Федоров Д.В., Опрятин Л.А., Ахмад В. Особенности формирования эпидермального барьера и применение эмоленгов у недоношенных и детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (4): 241–247. doi: 10.15690/pf.v16i4.2054)

Nikolay N. Murashkin^{1,2,3}, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Dmitri V. Fedorov¹,
Leonid A. Opryatin¹, Wasel Ahmad⁴¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation⁴ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Kabardino-Balkarian Republic,
Russian Federation

Features of the Formation of the Epidermal Barrier and the Use of Emollients in Premature and Young Children

The article presents modern data on the features of the structure of the skin and the formation of the epidermal barrier in premature and young children. Information is given regarding changes in the properties of the skin: microrelief, hydration, transepidermal water loss, acidity, content of the natural moisturizing factor, and sebum secretion. Attention is also paid to the role of vernix caseosa in the formation of a mature epidermal barrier and data on the use of emollients are provided.

Key words: epidermal barrier, adaptation, newborns, pre-term infants, vernix caseosa, skin microrelief lines, skin hydration, pH, NMF, TEWL, emollients.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Fedorov Dmitri V., Opryatin Leonid A., Ahmad Wasel. Features of the Formation of the Epidermal Barrier and the Use of Emollients in Premature and Young Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 241–247. doi: 10.15690/pf.v16i4.2054)

ВВЕДЕНИЕ

Первое, с чем сталкивается ребенок после рождения, — это новая и совершенно незнакомая для него окружающая среда со всевозможными ее факторами, к которым относятся солнечное излучение, температура, влажность и все многообразие окружающих новорожденного микроорганизмов. Эти, казалось бы, совершенно привычные для взрослого человека условия среды являются агрессивными для только что появившегося на свет младенца, вызывающими у него огромный стресс [1]. Первым органом, который принимает на себя этот «удар», обеспечивает защиту и помогает познавать новорожденному новый мир, является кожа. Резкий «переход» из влажной щелочной внутриутробной в постоянно изменяющуюся «враждебную» к новорожденному внешнюю среду, незрелость эпидермального барьера и анатомо-физиологические особенности кожи обуславливают соответствующие изменения, направленные на адаптацию к новым условиям и раздражителям [2].

Кожа детей отличается от органа у взрослых и имеет ряд своих особенностей, которые необходимо учитывать как при постановке диагноза, так и при назначении наружной терапии [3]. Вследствие того, что многие транзиторные состояния и возникающие патологические процессы (отличная от взрослых специфика течения болезни) могут быть напрямую связаны с особенностями строения кожи и ее функциональными «перестройками» в определенный период жизни ребенка, важно уметь правильно оценить и, при необходимости, провести соответствующее лечение с учетом таких аспектов, как форма наружного лекарственного средства, фармакологические свойства активного вещества, наличие и возможное влияние дополнительных/вспомогательных компонентов препарата (вещество, используемое в качестве основы; стабилизаторы, консерванты, эмульгаторы, ароматизаторы, различные добавки) [4]. Таким образом, оказание рациональной терапии и осуществление ежедневного правильного ухода за кожей новорожденного при незнании этих особенностей невозможно.

КОЖА: ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Кожа является самым большим и многофункциональным органом человеческого тела, обеспечивающим защитную/барьерную, рецепторную, иммунологическую, терморегуляторную, выделительную и метаболическую функции; также кожа поддерживает гомеостаз всего организма [5]. Сложное строение кожи, ее физико-химические свойства и специфика иммунного ответа направлены по большей части на выполнение одной из важнейших функций — защитной. Особо важная роль отводится эпидермальному барьеру, состоящему из трех взаимодействующих между собой компонентов — рогового слоя, плотных контактов зернистого слоя эпидермиса (tight junctions, TJs) и клеточной сети Лангерганса, так называемого иммунологического барьера [6, 7].

Многие исследователи считают, что к моменту рождения кожа и эпидермальный барьер у доношенного новорожденного (гестационный возраст от 37 до 41 нед) сформированы практически полностью и могут компетентно выполнять свои функции, но это суждение спорно [8–10]. Несмотря на то, что с гистологической точки зрения созревание кожи новорожденного по большей части завершено, ее физико-химические свойства сформированы пока еще не до конца и полноценную защитную и другие функции на начальных этапах постнатального периода кожа обеспечить не может [11, 12].

Первое, что обращает на себя внимание при рождении ребенка, это наличие вязкой сыровидной смазки (Vernix caseosa), которая служит в качестве защитного покрытия кожи, или «естественного барьерного крема». В последнем триместре беременности после терминальной дифференцировки эпидермиса и формирования рогового слоя образуется первородная смазка, которая на 80% состоит из воды, белков (10%), липидов кожного сала (10%), а также антимикробных пептидов, лануго и корнеоцитов, заключенных в гидрофобный липидный матрикс [13]. Сыровидная смазка необходима для лучшей гидратации/увлажнения кожи, формирования кислого pH, обеспечения противомикробной/противогрибковой защиты и снижения потери тепла после рождения [14]. Интересно наблюдение G. Darmstadt и соавт., где продемонстрировано, что жирные кислоты, особенно линолевая, находящиеся в составе первородной смазки, обладают не только противовоспалительными свойствами, но еще и активируют рецепторы к пероксисомным пролифераторам альфа (PPARα), ускоряя тем самым образование зрелого эпидермального барьера [15].

G. Stamatas и соавт., изучая микроскопическую структуру поверхности кожи младенца и взрослого, получили сравнительные данные о микрорельефе кожи: оказалось, что у младенцев сеть линий микрорельефа более плотная, так называемые островки корнеоцитов по размеру меньше, а гидратация рогового слоя выше по сравнению со взрослыми (старше 18 лет) [11]. Толщина слоев эпидермиса и количество клеток в них тоже отличаются: так, у младенцев в возрасте от 6 до 24 мес толщина рогового слоя тоньше примерно на 30%, а эпидермиса — на 20% по сравнению со взрослыми [16]. Значительно меньшую толщину рогового слоя имеют недоношенные дети, в результате чего страдает барьерная/защитная функция эпидермиса. Кроме того, размер корнеоцитов и кератиноцитов зернистого слоя у младенцев в сравнении со взрослыми оказался меньше, но при этом данная особенность строения была компенсирована высокой скоростью пролиферации и дифференцировки [16]. Дерма у новорожденных тоньше — в ней отсутствует ретикулярный слой и снижено содержание белка эластина, а основным структурным компонентом является «эмбриональный» коллаген III типа, замещающийся уже в первый месяц жизни на «взрослый» коллаген I типа [17]. Также отмечается сглаженность сосочкового слоя и относительно большее количество клеток, участвующих в местном иммунном ответе [18].

Гидратация кожи зависит от возраста: если после рождения кожа новорожденного относительно сухая, то в течение первых 2–4 нед жизни наблюдается быстрое увеличение данного показателя вследствие адаптации к внешним условиям среды [2]. Увеличение гидратации может быть связано с формированием функциональной зрелости и повышением активности эккринных потовых желез [2]. Данная тенденция прослеживается у детей в возрасте от 8 до 24 мес, показатели гидратации кожи у которых выше, чем у взрослых [19]. Нормальный уровень гидратации рогового слоя позволяет предотвратить повреждение, уменьшить сухость и шелушение, тем самым обеспечивая защиту кожи [20]. Оценивая гидратацию у недоношенных новорожденных, стоит отметить, что у детей, родившихся до 30-й нед беременности, гидратация рогового слоя была больше, чем у недоношенных с гестационным возрастом более 30 нед, что, вероятнее всего, связано с неполным развитием первородной смазки, защищающей плод от внутриматочной мацерации [21].

Стоит также отметить роль естественного увлажняющего фактора (natural moisturizing factor, NMF), который

имеет решающее значение в удержании воды и сохранении гидратации эпидермиса. J. Nikolovski и соавт. показали, что у детей в возрасте от 3 до 12 мес концентрация NMF, по сравнению со взрослыми, гораздо ниже [22], а значит, уровень гидратации рогового слоя менее зависим от количества NMF у детей до первого года жизни по сравнению со взрослыми [22]. Данные наблюдения заставляют задуматься о том, что в коже детей раннего возраста преобладают другие механизмы, регулирующие водный гомеостаз: вероятнее всего, ими являются анатомо-физиологические особенности в виде более тонкого рогового слоя, плотной структуры микро рельефа, а также высокой скорости дифференцировки и десквамации кератиноцитов [23].

Внутриклеточные липиды являются важными регуляторами гидратации рогового слоя, но, как ни странно, уровни общих липидов и кожного сала на поверхности кожи младенца низкие, что также указывает на незрелость эпидермального барьера. Так, P. Agache и соавт. выявили следующую закономерность изменения уровней кожного сала: в первую неделю после рождения наблюдается увеличение секреции кожного сала, достигающее уровня экскреции у взрослых. Этот факт во многом обуславливает возможность формирования младенческого себорейного дерматита. Однако к 6 мес жизни уровень кожного сала на поверхности кожи становится низким у младенцев обоих полов [24]. Полученные результаты позволили предположить, что перед родами происходит сильная стимуляция секреции кожного сала, которая, вероятнее всего, прекращается в момент или вскоре после рождения. В этой стимуляции рассматривается также активная роль андрогенов и дегидроэпиандростерона (dehydroepiandrosterone, DHEA) [24]. Секреция кожного сала остается относительно низкой и постоянной до наступления препубертатного периода, в процессе которого вместе с увеличением выработки половых гормонов наблюдается увеличение выделения кожного сала [24].

Показатель кислотности кожи новорожденного изначально (после родов) находится в интервале от 6,2 до 7,5 и зависит от воздействия амниотической жидкости (с pH = 7,4), низкого содержания NMF, незрелости ферментативной системы рогового слоя, а также отсутствия сформированной нормальной микрофлоры [25]. Однако в течение первых 4 дней происходит значительное снижение pH, продолжающееся на протяжении 3 мес: примерно тогда показатель pH достигает уровня 5,0–5,5, характерного для кожи взрослых (рис. 1) [25, 26]. В исследовании M. Visscher и соавт. показано, что сохранение первородной смазки в первые 24 ч после рождения ребенка способствует не только лучшей гидратации кожного покрова, но и более быстрому снижению pH и активному формированию гидролипидной мантии [14]. Становление кислого pH обусловлено образованием свободных жирных кислот, молочной кислоты и лактата в потовых железах, расщеплением церамидов, филагрина [27, 28]. Становление кислого pH — одно из важнейших изменений кожи новорожденного, способствующих созреванию и правильному формированию эпидермального барьера, изменению активности сериновых протеаз, отвечающих за деградацию корнеодесмосом и десквамацию корнеоцитов, а также контролю численности микробиоты кожи, подавлению роста патогенных микроорганизмов [29, 30].

Оценивая эпидермальный барьер у детей раннего возраста, следует понимать, что наиболее важным параметром, отражающим целостность и компетентность защитной функции кожного барьера, является уровень трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), оптимальные значения которого составляют до 8 г/м² в час [31]. При этом высокие показатели ТЭПВ указывают на незрелость эпидермального барьера и его функциональную недостаточность [32]. Так, например, у недоношенных новорожденных ТЭПВ намного выше, чем у доношенных, что также указывает на несостоятельность эпидермального барьера [33]. Параметры ТЭПВ зависят от внешних

Рис. 1. Показатели pH, NMF (естественный увлажняющий фактор) и гидратации кожи в зависимости от возраста [25, 26]

Fig. 1. Levels of pH, NMF (natural moisturizing factors) and skin hydration depending on the age [25, 26]

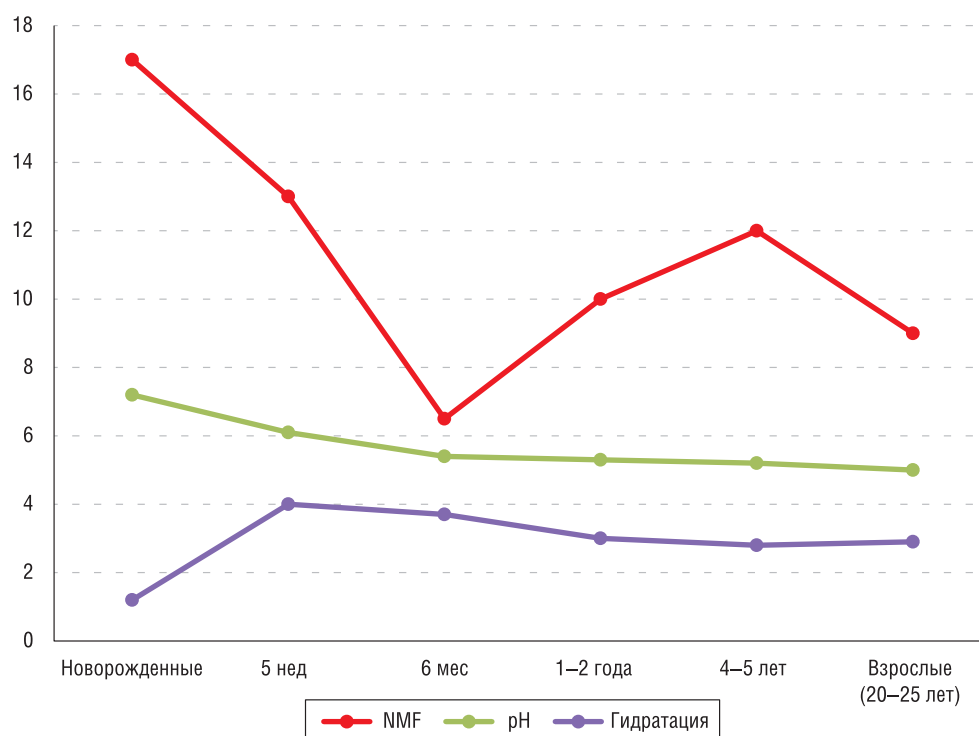
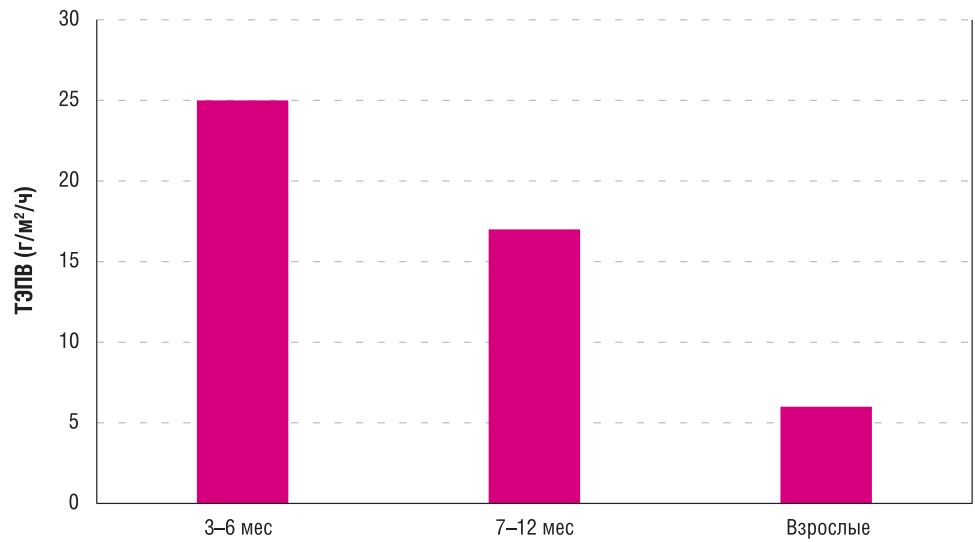


Рис. 2. Зависимость уровня ТЭПВ от возраста [22]
Fig. 2. TEWL level depending on the age [22]

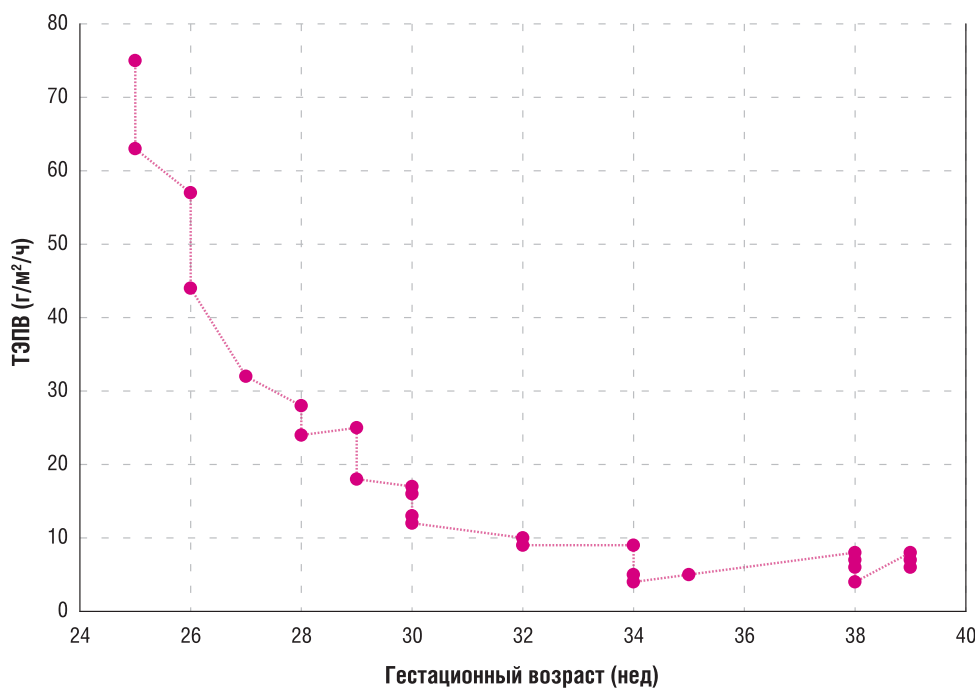


Примечание. ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды.
Note. TEWL — transepidermal water loss.

условий, анатомической области, выбранной в качестве места измерения, физической активности и состояния питания, поэтому выводы в различных исследованиях, сравнивающих ТЭПВ детей раннего возраста и взрослых, различаются между собой [34]. Так, в исследовании S. Saijo и соавт. [35] показано, что уровень ТЭПВ у младенцев выше, чем у взрослых, тогда как G. Yosipovitch и соавт. [36] высказали прямо противоположное утверждение. Тем не менее, имеются также данные, подтверждающие высокий уровень ТЭПВ у детей раннего возраста по сравнению со взрослыми, что в совокупности с остальными вышеперечисленными факторами позволяет сделать вывод о незрелости эпидермального барье-

ра у новорожденного после родов и его функциональной некомпетентности (рис. 2) [22].
У недоношенных новорожденных созревание эпидермального барьера напрямую зависит от гестационного возраста и в среднем достигается через 2–4 нед постнатальной жизни (при гестационном возрасте > 25 нед) [11, 37]. Толщина рогового слоя и ТЭПВ у недоношенных детей также зависят от гестационного возраста: при сроке гестации до 26 нед роговой слой еще не сформирован, а значение ТЭПВ достигает максимальных значений — ~75 г/м² в час, которое постепенно уменьшается за счет созревания рогового слоя и эпидермального барьера (рис. 3) [20].

Рис. 3. Зависимость уровня ТЭПВ от гестационного срока [20]
Fig. 3. TEWL level depending on the gestation period [20]



Примечание. ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды.
Note. TEWL — transepidermal water loss.

На поверхности кожи у недоношенных со сроком гестации до 34 нед выявляются более высокие уровни содержания альбумина, IL1 α , IL6, IL8 и инволюкрина, обусловленные недостаточностью эпидермального барьера, что повышает предрасположенность к развитию воспаления [38, 39]. Именно поэтому крайне важно обеспечить и поддерживать барьерную функцию кожи, особенно у недоношенных новорожденных. Высокий уровень ТЭПВ у недоношенных способствует обезвоживанию, термической нестабильности и дисбалансу электролитов [40]. Так, исследования в Бангладеш показали, что массаж с применением эмолентов на основе вазелина или подсолнечного масла дважды в день снижал ТЭПВ и улучшал состояние кожи, что приводило к уменьшению смертности на 25–30% среди недоношенных детей (гестационный возраст < 33 нед), также наблюдалось снижение частоты внутрибольничных инфекций на 71% при использовании смягчающего средства на основе вазелина и на 41% в случае использования подсолнечного масла [41].

Такая тенденция отмечается и в других развивающихся странах [42, 43]. Стоит отметить, что в развитых странах подобные исследования показали смешанные результаты. Несмотря на то, что многие исследователи действительно наблюдали улучшение состояния эпидермального барьера при применении эмолентов, было также продемонстрировано, что после использования мазей на основе вазелина риск развития коагулазо-негативной стафилококковой инфекции у младенцев с гестационным возрастом < 37 нед или системного кандидоза у недоношенных с гестационным возрастом до 27 нед и низкой массой тела (< 1000 г), наоборот, увеличивался более чем в 3 раза, вероятнее всего, в результате создания окклюзии кожи или из-за отсутствия консервантов в средстве, что создает благоприятные условия для размножения патогенных микроорганизмов [44–46].

V. Kanti и соавт. в своем недавнем исследовании, проведенном в Германии, показали, что массаж с подсолнечным маслом может ухудшить созревание кожного барьера и увеличить ТЭПВ [47]. Напротив, в исследовании австрийских коллег показано, что использование крема с оливковым маслом (70% ланолина и 30% оливкового масла) положительно влияет на состояние эпидермального барьера у недоношенных детей, снижает риск возникновения дерматитов и даже превосходит эффективность смягчающего крема по типу «вода в масле» [48].

Нанесение на кожный покров эмолентов также важно у доношенных новорожденных, особенно в качестве предотвращения и/или лечения различных заболеваний, связанных с нарушением эпидермального барьера [10]. Наиболее частой проблемой младенцев и детей раннего возраста является пеленочный дерматит, характеризующийся островоспалительными высыпаниями на коже в области ношения подгузника, возникающими за счет создания окклюзии, трения, воздействия ферментов каловых масс и мочи, сдвига pH в щелочную сторону [10]. Одним из основных пунктов профилактики и лечения пеленочного дерматита является нанесение защитных и смягчающих кремов тонким слоем после каждой смены подгузника. Данные кремы должны иметь в составе такие ингредиенты, как оксид цинка, вазелин, ланолин, масло печени трески, диметикон, декспантенол (при условии отсутствия признаков кандидозной инфекции) [49]. Эмоленты защищают кожу в области подгузника, покрывая ее поверхность и создавая таким образом

дополнительный барьер между кожей и естественными выделениями, поставляют липиды, которые могут проникать в межклеточные пространства рогового слоя, тем самым предотвращая воздействие избыточной влаги, раздражителей и способствуя восстановлению липидного барьера эпидермиса [50].

Отдельного внимания заслуживает атопический дерматит (АтД). АтД является хроническим, воспалительным заболеванием кожи мультифакториальной природы, риск возникновения которого возрастает при дисфункции эпидермального барьера. При АтД происходит еще большее увеличение уровня ТЭПВ, изменение pH кожи, снижение уровня керамидов, увеличение проницаемости для патогенов/аллергенов, усиление бактериальной колонизации, нарушение местного иммунного ответа [10]. E. Simpson и соавт. провели открытое проспективное и рандомизированное контролируемое исследование, в которых показали, что применение эмолентов типа «масло в воде» с рождения является безопасной и эффективной стратегией в профилактике АтД и снижении риска развития транскутанной сенсibilизации [51, 52]. Обсуждается использование эмолентов «плюс», которые содержат активные ингредиенты (сапонины; флавоноиды и рибофлавин из экстрактов проростков овса, не содержащих белков; бактериальные лизаты *Aquaphilus dolomiae* или *Vitreoscilla filiformis*). A. Wollenberg и соавт. утверждают, что использование эмолентов «плюс» снижает тяжесть АтД, восстанавливает эпидермальный барьер и нормальную микробиоту кожи [53]. Кроме того, некоторые европейские рекомендации по лечению АтД у детей рекомендуют содержание конкретных ингредиентов в смягчающих средствах (вазелина, керамидов/предшественников керамидов и глицерина), а также предостерегают от применения эмолентов, содержащих мочевины, хлорид натрия и пропиленгликоль [54]. Так, S. Koppes и соавт. сообщили, что использование эмолента с содержанием керамидов и магния привело к значительному снижению SCORAD и уровня ТЭПВ, улучшилась гидратация кожи и возросло количество NMF [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сразу после рождения у новорожденного происходят различные структурные и функциональные «перестройки» кожи и ее придатков, направленные на адаптацию к новым условиям среды: созревание потовых желез, регуляция уровня секреции кожного сала, гидратации кожи, pH, NMF, ТЭПВ. Эти изменения необходимы для конечного формирования нормальной структуры и функциональной зрелости эпидермального барьера. Поскольку кожа младенцев продолжает созревание в течение первых лет жизни, важно соблюдение основных принципов ухода за кожей, а также использование специально предназначенных очищающих и увлажняющих средств, которые не должны нарушать кожный барьер, изменять pH или липидный состав кожного покрова, а, наоборот, должны быть направлены на поддержание эпидермального барьера, улучшение баланса липидов, жидкости и электролитов. Также следует помнить об особенностях кожи у недоношенных детей, применение эмолентов у которых необходимо для обеспечения функционального эпидермального барьера и снижения уровня ТЭПВ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Л.А. Опрятин, В. Ахмад подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

Dmitrii V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Leonid A. Opryatin, W. Ahmad confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Д.В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

В. Ахмад

<https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin physiology of the neonate and infant: clinical implications. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(10):587–595. doi: 10.1089/wound.2015.0642.
2. Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, et al. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):483–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
3. Fernandes JD, Machado MC, Oliveira ZN. Children and newborn skin care and prevention. *An Bras Dermatol*. 2018;86(1):102–110. doi: 10.1590/s0365-05962011000100014.
4. Nepalia A, Mathur N, Singh A. An overview of the harmful additives and contaminants possibly present in baby cosmetic products. *Int J Chem Sci*. 2017;15(2):127.
5. Sharma S, Hani Y. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. 2017;8:141.
6. Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(1):1–5. doi: 10.5114/pdia.2015.48037.
7. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416.
8. Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate*. 1986;49(2):74–80. doi: 10.1159/000242513.
9. Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, Guy RH. Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol*. 1998;111(2):320–326. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00289.x.
10. Telofski LS, Morello AP, Mack Correa MC, Stamatas GN. The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier? *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:198789. doi: 10.1155/2012/198789.
11. Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(1):17–24. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x.
12. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, et al. Functional skin adaptation in infancy — almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol*. 2010;19(6):483–492. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01023.x.
13. Pickens WL, Warner RR, Boissy YL, et al. Characterization of vernix caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(5):875–881. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00134.x.
14. Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol*. 2005;25(7):440–446. doi: 10.1038/sj.jp.7211305.
15. Darmstadt GL, Mao-Qiang M, Chi E, et al. Impact of topical oils on the skin barrier: possible implications for neonatal health in developing countries. *Acta Paediatr*. 2002;91(5):546–554. doi: 10.1080/080352502753711678.
16. Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA, et al. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):125–131. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x.
17. Sriram G, Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *Eur J Cell Biol*. 2015;94(11):483–512. doi: 10.1016/j.ejcb.2015.08.001.
18. Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatas GN, et al. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):1–14. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x.
19. Giusti F, Martella A, Bertoni L, Seidenari S. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(2):93–96. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.018002093.x.
20. Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: physiology, development, and care. *Clin Dermatol*. 2015; 33: 271–280. *Clin Dermatol*. 2015;33(3):271–280. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.003.
21. Hoeger PH, Schreiner V, Klaassen IA, et al. Epidermal barrier lipids in human vernix caseosa: corresponding ceramide pattern in vernix and fetal skin. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):194–201. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04584.x.
22. Nikolovski J, Stamatas GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.
23. Visscher M. Infant skin research. In: Second annual joint meeting of the International Society of Bioengineering and the skin and the International Society for Skin Imaging. Philadelphia, PA; 2005.
24. Agache P, Blanc D, Barrand C, Laurent R. Sebum levels during the first year of life. *Br J Dermatol*. 1980;103(6):643–649. doi: 10.1111/j.1365-2133.1980.tb01686.x.
25. Hoeger PH, Enzmann CC. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early *Pediatr Dermatol*. 2002;19(3):256–262. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00082.x.
26. Houben E, Hachem JP, De Paepe K, Rogiers V. Epidermal ceramidase activity regulates epidermal desquamation via stratum corneum acidification. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(2):111–118. doi: 10.1159/000114872.
27. Puhvel SM, Reisner RM, Sakamoto M. Analysis of lipid composition of isolated human sebaceous gland homogenates after incubation with cutaneous bacteria. Thin-layer chromatography. *J Invest Dermatol*. 1975;64(6):406–411. doi: 10.1111/1523-1747.ep12512337.
28. Mauro T, Holleran WM, Grayson S, et al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing. *Arch Dermatol Res*. 1998;290(4):215–222. doi: 10.1007/s004030050293.
29. Matousek JL, Campbell KL. A comparative review of cutaneous pH. *Vet Dermatol*. 2002;13(6):293–300. doi: 10.1046/j.1365-3164.2002.00312.x.
30. Scientific dossier Mustela: new discoveries on infant skin from the first days of life [Publié le 4 avr. 2014]. Available from: <https://>

fr.slideshare.net/MustelaMedical/dossier-scientifique-nouvelles-dcouvertes-sur-la-peau-saine-du-bb.

31. Kelleher MM, O'Carroll M, Gallagher A, et al. Newborn transepidermal water loss values: a reference dataset. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(6):712–716. doi: 10.1111/pde.12106.
32. Levin J, Maibach H. The correlation between transepidermal water loss and percutaneous absorption: an overview. *J Control Release*. 2005;103(2):291–299. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.11.035.
33. Wilson DR, Maibach HI. Transepidermal water loss in vivo. Premature and term infants. *Biol Neonate*. 1980;37(3–4):180–185. doi: 10.1159/000241271.
34. Sedin G, Hammarlund K, Nilsson GE, et al. Water transport through the skin of newborn infants. *Ups J Med Sci*. 1981;86(1):27–31. doi: 10.3109/03009738109179207.
35. Saijo S, Tagami H. Dry skin of newborn infants: functional analysis of the stratum corneum. *Pediatr Dermatol*. 1991;8(2):155–159. doi: 10.1111/j.1525-1470.1991.tb00308.x.
36. Yosipovitch G, Maayan-Metzger A, Merlob P, Sirota L. Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics*. 2000;106(1 Pt 1):105–108. doi: 10.1542/peds.106.1.105.
37. Rutter N, Hull D. Water loss from the skin of term and preterm babies. *Arch Dis Child*. 1979;54(11):858–868. doi: 10.1136/adsc.54.11.858.
38. Hirao T, Terui T, Takeuchi I, et al. Ratio of immature cornified envelopes does not correlate with parakeratosis in inflammatory skin disorders. *Exp Dermatol*. 2003;12(5):591–601. doi: 10.1034/j.1600-0625.2003.00007.x.
39. Jiang YJ, Lu B, Crumrine D, et al. IL-1 α accelerates stratum corneum formation and improves permeability barrier homeostasis during murine fetal development. *J Dermatol Sci*. 2009;54(2):88–98. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.01.001.
40. Kusari A, Han AM, Virgen CA, et al. Evidence-based skin care in preterm infants. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):16–23. doi: 10.1111/pde.13725.
41. Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS, et al. Effect of skin barrier therapy on neonatal mortality rates in preterm infants in Bangladesh: a randomized, controlled, clinical trial. *Pediatrics*. 2008;121(3):522–529. doi: 10.1542/peds.2007-0213.
42. Bharathi M, Sundaram V, Kumar P. Skin barrier therapy and neonatal mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(2):e355; author reply e355-6. doi: 10.1542/peds.2008-2307.
43. Darmstadt GL, Badrawi N, Law PA, et al. Topically applied sunflower seed oil prevents invasive bacterial infections in preterm infants in Egypt: a randomized, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(8):719–725.
44. Al-Kharfy T, Ba-Abbad R, Hadi A, Al-Faleh K. Use of topical petroleum jelly for prevention of sepsis in very low-birthweight infants: a prospective, randomised controlled trial. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34(3):194–197. doi: 10.1179/2046905514Y.0000000117.
45. Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(5):1041–1045. doi: 10.1542/peds.105.5.1041.
46. Conner JM, Soll RF, Edwards WH. Topical ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001150. doi: 10.1002/14651858.CD001150.pub2.
47. Kanti V, Grande C, Stroux A, et al. Influence of sunflower seed oil on the skin barrier function of preterm infants: a randomized controlled trial. *Dermatology*. 2014;229(3):230–239. doi: 10.1159/000363380.
48. Kiechl-Kohlendorfer U, Berger C, Inzinger R. The effect of daily treatment with an olive oil/lanolin emollient on skin integrity in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):174–178. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00627.x.
49. Bonifaz A, Rojas R, Tirado-Sánchez A, et al. Superficial mycoses associated with diaper dermatitis. *Mycopathologia*. 2016;181(9–10):671–679. doi: 10.1007/s11046-016-0020-9.
50. Blume-Peytavi U, Kanti V. Prevention and treatment of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35 Suppl 1:s19–s23. doi: 10.1111/pde.13495.
51. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):587–593. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.011.
52. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
53. Wollenberg A, Szepletowski J, Taieb A, Ring J. Corrigendum: consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436. doi: 10.1111/jdv.15719.
54. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):36–65. doi: 10.1111/pde.13678.
55. Koppes SA, Charles F, Lammers L, et al. Efficacy of a cream containing ceramides and magnesium in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomized, double-blind, emollient- and hydrocortisone-controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(7):948–953. doi: 10.2340/00015555-2395.