

<https://doi.org/10.25208/vdv1329>

Применение мочевины для коррекции нарушений кожного барьера

© Альбанова В.И.¹, Калинина О.В.^{2,3}, Петрова С.Ю.^{4,5*}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

² Смоленский государственный медицинский университет
214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

³ Смоленский кожно-венерологический диспансер
214031, Россия, г. Смоленск, ул. Рыленкова, д. 16а

⁴ АО «Ретиноиды»
143983, Россия, г. Балашиха, ул. Свободы, д. 1а

⁵ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
105064, Россия, г. Москва, Малый Казённый пер., д. 5а

В обзоре обобщена информация о причинах и патогенезе сухости кожи как одного из состояний, свидетельствующего о нарушении эпидермального барьера. Сухость кожи является клиническим признаком снижения в роговом слое эпидермиса количества и/или качества липидов и/или гидрофильных веществ. Современный подход к лечению дерматозов, сопровождающихся нарушениями эпидермального барьера, включает базовые увлажняющие средства. Мочевина не только увлажняет кожу, она участвует в регулировании барьерной функции и противомикробной защите. Она является низкомолекулярным регулятором синтеза белков в кератиноцитах, таких как филаггрин, лорикрин, инволюкрин и трансглутаминаза 1, кателицидин, бета-дефензин-2, белков — переносчиков воды и мочевины в клетку, а также белков, способствующих синтезу липидов межклеточного матрикса. Основные дерматотропные фармакологические эффекты мочевины (увлажнение эпидермиса, усиление барьерной функции кожи, кератолитическое действие, усиление проникновения лекарственных средств в кожу) используют в дерматологической практике для лечения кожных болезней, сопровождающихся сухостью и избыточным ороговением, коррекции деформации ногтевых пластин различного генеза, облегчения местного проникновения лекарственных препаратов. Использование топических средств УрокрЭМ5, УрокрЭМ10, мази Уродерм, содержащих 5, 10 и 30% мочевины соответственно, эффективно и безопасно.

Ключевые слова: мочевина, увлажняющие кремы, ксероз кожи, укрепление барьера кожи, натуральный увлажняющий фактор.

Конфликт интересов: В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа поддержана Фармацевтическим научно-производственным предприятием АО «Ретиноиды».

Для цитирования: Альбанова В.И., Калинина О.В., Петрова С.Ю. Применение мочевины для коррекции нарушений кожного барьера. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):00–00.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1329>



The use of urea for skin barrier correction

© Vera I. Albanova¹, Olesya V. Kalinina^{2,3}, Stanislava Yu. Petrova^{4,5*}

¹ Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after MF Vladimirovsky
61/2, bldg 1 Shepkina str, 129110, Moscow, Russia

² Smolensk State Medical University
28 Krupskaya str., 214019, Smolensk, Russia

³ Skin and Venereal Diseases Dispensary
16a Rylenkova str., 214031, Smolensk, Russia

⁴ Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids"
1a Svobody str., 143983, Balashikha, Russia

⁵ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera,
5a Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russia

The review summarizes information about the main causes and pathogenesis of xerosis cutis as one of the conditions indicating a violation of the epidermal barrier. Xerosis cutis is a clinical sign of a decrease in the amount and/or quality of lipids and/or hydrophilic substances in the stratum corneum of the epidermis. The modern approach to the treatment of dermatoses accompanied by violations of the epidermal barrier includes basic moisturizers. Urea not only moisturizes the skin. It is involved in the regulation of barrier function and antimicrobial protection. It is a low-molecular regulator of protein synthesis in keratinocytes, such as filaggrin, loricrin, involucrin and transglutaminase 1, cathelicidin, beta-defensin-2, water and urea carrier proteins into the cell, as well as proteins that promote the synthesis of intercellular matrix lipids. The main dermatotropic pharmacological effects of urea (hydration of the epidermis, strengthening of the barrier function of the skin, keratolytic effect, increased penetration of drugs into the skin) have been used in dermatological practice for many years. External agents with urea are used to treat skin diseases accompanied by dryness and excessive keratinization, to correct the deformation of nail plates of various genesis, to facilitate the local penetration of medicines. The use of topical UrocrEM5, UrocrEM10, Uroderm ointments containing 5%, 10% and 30% urea, respectively, is effective and safe.

Keywords: urea, moisturizing creams, xerosis cutis, skin barrier enhancing, natural moisturizing factor.

Conflict of interest: Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC. Stanislava Yu. Petrova officially works at "Retinoids" JSC and is as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC.

Source of funding: prospecting and analytical work supported by the Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids" JSC.

For citation: Albanova VI, Kalinina OV, Petrova SYu. The use of urea for skin barrier correction. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(4):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1329>



Введение

Существуют средства, проверенные временем, которые останутся в дерматологии навсегда. Они могут иметь простую формулу и не очень благозвучное название. К таким средствам относится мочевины. Эта небольшая молекула не только доказала свою пользу в коррекции нарушений гидратации кожи, но и по мере ее изучения открывает все большие свои возможности.

Мочевина — это эндогенный метаболит, конечный продукт азотистого обмена. Она содержится во всех биологических жидкостях человека. За сутки выделяется около 30 г мочевины, и количество ее изменяется в зависимости от содержания белков в пище. Показатели мочевины в крови и в моче могут повышаться при некоторых патологических состояниях. Впервые мочевины были обнаружены в моче французским химиком Hilaire Rouelle в 1773 г. В 1828 г. немецкий химик F. Wöhler синтезировал ее из неорганических предшественников [1, 2].

Наружные средства с мочевиной используются в дерматологической практике уже более 150 лет. Однако изучение их действия при различных кожных заболеваниях продолжается до сих пор. Первые наблюдения терапевтического эффекта таких средств описаны Н. Rattner еще в 40-е гг. прошлого столетия у пациентов с экземой кистей. С середины прошлого века препараты, содержащие мочевины, стали одними из самых распространенных увлажняющих и кератолитических средств, доказавших свою эффективность в наружной терапии ксероза, атопического дерматита, ихтиоза, кератодермий и псориаза [1–4].

Сухость кожи

Сухость (в дерматологии ее часто обозначают термином ксероз) — состояние кожи, которое характеризуется снижением в ней количества и/или качества липидов и/или гидрофильных веществ (последние называются натуральным увлажняющим фактором). Ксероз кожи является одним из часто встречающихся состояний в дерматологической практике. Клинические проявления ксероза — сухость, шелушение, грубость и бледный цвет с сероватым оттенком. Кроме того, для него характерно снижение эластичности. Из-за повышенной раздражимости на коже часто появляется эритема. Снижение механической прочности рогового слоя эпидермиса клинически может проявляться трещинами [1, 5, 6]. Субъективные симптомы ксероза включают чувство стянутости и зуд, который может восприниматься некоторыми пациентами как боль или жжение. Хотя в целом могут быть поражены любые участки тела, чаще это участки с меньшим количеством сальных желез, такие как голени, предплечья, кисти и стопы. Ксероз, особенно

в сочетании с зудом, приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов [5–7].

Сухость кожи является одним из признаков нарушения эпидермального барьера. Повышенная проницаемость кожи для микроорганизмов, чужеродных белков и раздражающих веществ может способствовать развитию дерматозов, таких как атопический дерматит, контактный дерматит, бактериальные, вирусные и грибковые поражения кожи. У пожилых людей с сухой кожей, нуждающихся в уходе, снижена защита от внешних факторов и повышен риск развития пролежней [6, 8–11].

Сухость кожи может быть заболеванием, а может быть симптомом. Продолжаются споры в профессиональных кругах, стоит ли называть термином «ксероз» отдельное заболевание, а проявление сухости кожи как симптома другого заболевания — термином «сухость». С филологической точки зрения, да и по основным проявлениям — это одно и то же, так как ксероз происходит от греческого слова Ξέρωσις (сухость), звучащего как «ксероз».

С другой стороны, важно отличать заболевание от симптома, так как это помогает во многих случаях понять причину проявления сухости и правильно назначить лечение. Диагноз ксероза кожи (МКБ 10: L85.3), по-видимому, следует устанавливать, если его проявления вызваны экзогенными факторами (табл. 1), при условии, что нет воспалительных явлений на коже (острого или хронического простого контактного дерматита) и других признаков какого-либо дерматоза. Кроме этого, существуют еще конституциональный ксероз (наследственно обусловленная сухость кожи) и физиологический ксероз, связанный с определенными возрастными периодами развития и старения кожи [5, 6, 8, 11].

При многих кожных и соматических заболеваниях сухость является одним из симптомов. К таким кожным заболеваниям относят атопический дерматит, псориаз, различные типы ихтиоза, а к системным — сахарный диабет, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, заболевания почек, желчевыводящих путей и кишечника. Сухость кожи может быть вызвана рядом лекарственных препаратов, таких как ретиноиды, цинксодержащие и спиртосодержащие наружные препараты, местные кортикостероиды (длительное применение), диуретические, гиполлипидемические средства, антагонисты кальция, бета-блокаторы, противоревматические препараты, цитостатические средства. В этих случаях сухость кожи является побочным эффектом лечения [5, 6, 8, 11].

Основы патогенеза сухости кожи

В последние годы получены новые знания о структуре и функции кожного барьера. Поверхностный слой кожи выполняет барьерную функцию и защищает ор-

Таблица 1. Примеры внешних причин ксероза кожи [5, 6]
Table 1. Examples of external causes of xerosis cutis [5, 6]

Физические факторы	Холодный, влажный воздух; низкая влажность / сухое тепло в помещении; интенсивное воздействие солнечных лучей
Очищение кожи	Частое длительное принятие горячего или холодного душа/ванны; использование щелочных моющих средств
Профессиональные факторы/хобби	Контакт с раздражающими профессиональными веществами (например, у парикмахеров, строителей, слесарей, медперсонала); домашнее хозяйство

ганизм от проникновения инфекций, высыхания, химических и физических воздействий. При этом роговой слой эпидермиса несет на себе данную нагрузку прежде всего, отвечая за контроль трансэпидермальной потери воды и избирательное поглощение кожей химических соединений. Сложная иерархическая структура рогового слоя выполняет две основные функции: 1) корнеоциты и корнеодесмосомы в основном способствуют механическому и химическому сопротивлению слоя; 2) межклеточные липиды участвуют в барьерной функции, предотвращая потерю воды и попадание чужеродных веществ [12–14]. Дополнительным химическим и антимикробным барьером кожи служит водно-липидная мантия. Она представляет собой тонкий гидролипидный слой, состоящий из липидов, вырабатываемых сальными железами, пота и остатков отшелушившихся корнеоцитов. Водно-липидная мантия препятствует пересушиванию кожи, поддерживает постоянный слабощелочной pH (4,5–5,5), подавляет размножение бактерий, грибов и вирусов, является одним из путей выведения некоторых продуктов обмена, лекарственных и токсических веществ [14].

Определенный уровень увлажненности является непременным условием нормального функционирования клеток. В норме содержание воды в роговом слое эпидермиса составляет от 10 до 30% по сравнению с базальным слоем, где ее содержится от 75 до 85%. Вода присутствует в эпидермисе в двух формах — динамичной (трансэпидермальной) и статичной. Динамичная вода движется из дермы по межклеточным промежуткам эпидермиса, принося к кератиноцитам кислород и питательные вещества. Далее в роговом слое она продолжает свой путь по извилистым узким гидрофильным слоям липидного матрикса и впоследствии испаряется с поверхности кожи. Эта вода содержит продукты жизнедеятельности кератиноцитов и многочисленные ферментативные молекулы. Часть ее задерживается в липидном матриксе между кератиноцитами, создавая упругую среду, как бы разглаживающую роговой слой. Нарушение состава или уменьшение содержания компонентов липидного матрикса эпидермиса, а также их упорядоченной организации прямо сказывается на барьерной функции кожи и повышает трансэпидермальную потерю воды [15–17].

Статичная вода связана с кератинами и с компонентами натурального увлажняющего фактора (NMF — Natural Moisturizing Factor), на долю которого приходится до 10% массы рогового слоя [13, 15, 18]. В корнеоците кератин и NMF удерживают воду в цитоскелете, придавая чешуйке необходимую механическую подвижность и упругость. В условиях низкой относительной влажности роговой слой является хрупким и ломким, становясь более эластичным по мере ее увеличения. В состав NMF входят мочевины, глицерин, аминокислоты, пирролидонкарбоновая кислота, молочная кислота и другие вещества. Компоненты NMF поступают в роговой слой тремя путями: 1) из нижних слоев эпидермиса с динамичной водой; 2) образуются непосредственно в роговом слое (в корнеоците при распаде белка филагрина); 3) из водно-липидной мантии, как результат деятельности потовых и сальных желез [12, 16, 17, 19, 20].

Для сохранения нормального значения pH и оптимальной концентрации воды важную роль играет процесс распада структурного белка филагрина, происходящий в корнеоците. Снижение содержания

или функциональных свойств данного белка, связанное как с генетической предрасположенностью, так и с действием провоспалительных цитокинов, приводит к уменьшению содержания NMF [8, 21]. Менее известной причиной снижения гидратации кожи является уменьшение распределения глицерина в эпидермисе, вызванное уменьшением содержания аквапоринов 3-го типа в базальном слое эпидермиса [5]. При снижении увлажнения кожи нарушаются процессы десквамации чешуек за счет изменения активности гидролитических ферментов и скорости реакций разрушения связей между корнеоцитами. Возникает шелушение и изменяется проницаемость кожи [1, 22].

Изменения в работе генов, кодирующих структурные белки и ферменты эпидермиса, могут приводить к нарушениям дифференцировки и пролиферации кератиноцитов, десмолизу, десквамации корнеоцитов и тем самым к повышению трансэпидермальной потери воды, что приводит к появлению сухости, шелушения и зуда [5, 21, 23].

Сухости кожи могут также способствовать недостаточная выработка кожного сала сальными железами и снижение секреции потовых желез [6, 21].

Недавно было отмечено, что микробиом кожи оказывает влияние на состояние кожи, ее текстуру и развитие кожных заболеваний, хотя точный патогенетический механизм еще полностью не выяснен. Считается, что индивидуальный состав и разнообразие микробиома играют роль в физиологических функциях и защите кожи [24]. Участки кожи с большим количеством сальных желез, такие как спина и лицо, как правило, колонизируются большим количеством пропионибактерий. Эти бактерии расщепляют триглицериды кожного сала на свободные жирные кислоты и, таким образом, способствуют восполнению липидов кожи, а также поддержанию защитной кислотной мантии [5, 20].

Таким образом, снижение содержания воды в коже обусловлено многими как эндогенными (в том числе и генетическими), так и экзогенными факторами, приводящими к изменению состава межклеточного липидного матрикса и водно-липидной мантии, нарушению дифференцировки кератиноцитов или десмолизу, снижению содержания NMF, изменению микробиома кожи.

Увлажняющие средства

Увлажняющие и смягчающие средства являются важной частью ежедневного ухода за кожей и стратегией современного подхода к лечению дерматозов, сопровождающихся нарушениями эпидермального барьера. Они улучшают защитные свойства кожи за счет восстановления ее целостности, замещения липидов и восполнения влаги, придают ей гладкость и мягкость [14].

Увлажняющие средства в зависимости от механизма действия разделяют на несколько групп: окклюзивы, увлажнители (хумектанты), эмоленты. Действие окклюзивных средств направлено на создание барьера, который предотвращает испарение влаги. Это позволяет восполнить содержание воды в роговом слое за счет ее перераспределения из более глубоких слоев эпидермиса и дермы [25, 26]. К окклюзивам относят вазелин, пчелиный воск, минеральные и силиконовые масла, ланолин, животные и твердые растительные жиры. Увлажнители — соединения, которые притягивают вла-

гу в роговой слой из более глубоких слоев эпидермиса и дермы или с поверхности кожи. К ним относят мочевины, глицерин, гигроскопические аминокислоты, гиалуроновую кислоту, аллантоин, молочную кислоту. Смягчающие средства (эмоленты) распределяются между роговыми чешуйками, восполняя компоненты липидного матрикса. К ним принадлежат керамиды, холестерин, сквален, жирные кислоты. В составе большинства увлажняющих средств содержатся все три группы веществ с различными механизмами действия для достижения максимального результата [5, 21, 25, 26].

Мочевина — компонент натурального увлажняющего фактора эпидермиса

Являясь одним из компонентов NMF эпидермиса, мочевины выполняют важную физиологическую функцию в поддержании гидратации и целостности кожи. Кроме того, она снижает чувствительность кожи больных и делает ее менее восприимчивой к раздражающему действию моющих средств, содержащих лаурилсульфат натрия [15–17, 20, 27]. Мочевина поступает в эпидермис с секретом потовых желез [20, 28], но может поступать и непосредственно из дермы. В кератиноцитах экспрессируются мембранные транспортные белки (UTA1 и UTA2) — специфические переносчики мочевины [29]. Исследования, проведенные Grether-Beck и соавт. (2012) с ингибиторами UTA, доказывают, что кератиноциты эпидермиса человека, по-видимому, поглощают мочевины с помощью специфических транспортных механизмов, связанных с данными переносчиками. Кроме того, ее внутрь клетки переносят некоторые транспортеры воды (аквапорины 3-го и 9-го типов) [30].

Благодаря своим малым размерам, полярным свойствам и наличию транспортных механизмов доставки в клетку мочевины при нанесении на кожу в составе косметических или лекарственных средств может глубоко проникать в эпидермис, достигая его базального слоя, и попадать внутрь кератиноцитов и корнеоцитов [1, 28, 29, 31].

Основные дерматотропные фармакологические эффекты мочевины — увеличение увлажнения эпидермиса, усиление барьерной функции кожи, кератолитическое действие, уменьшение толщины эпидермиса, усиление проникновения лекарственных средств в кожу [1].

Увлажняющее действие мочевины

Увлажняющее действие мочевины обусловлено гигроскопичностью ее молекулы. Одна ее молекула может удерживать около себя до семи молекул воды. Это немного, если учитывать, что другие хумектанты, такие как глицерин или гиалуроновая кислота, могут удерживать от 10 до 500 молекул воды соответственно. Мочевина привлекает воду в эпидермис из дермы, уменьшает ее трансэпидермальную потерю, повышает устойчивость клеток рогового слоя к осмотическому стрессу, гидратирует не только роговой слой, но и нижележащие слои эпидермиса, а также непосредственно кератиноциты, что клинически выражается смягчением и повышением эластичности кожи [5, 29]. В исследованиях S. Björklund и соавт. (2013), F. O. Costa-Balogh и соавт. (2006), A. Nowacka и соавт. (2006) доказано, что осмолиты, такие как глицерин и мочевины, могут стабилизировать жидкокристаллическую структуру ли-

пидного матрикса рогового слоя эпидермиса при низкой относительной влажности воздуха и сохранять ее стабильную проницаемость для веществ, нанесенных на кожу [31].

Усиление барьерной функции кожи

Современные научные исследования дают основания полагать, что при наружном нанесении мочевины является высокоактивным низкомолекулярным регулятором генов, которые влияют на дифференцировку кератиноцитов (филаггрина, инволюкрина, лорикрина и трансглутаминазы 1), синтез липидов и выработку антимикробных пептидов (кателицидина, β -дефензина 2), что приводит к улучшению барьерной функции кожи [1, 2, 29, 30].

В 2012 г. S. Grether-Beck и соавт. провели исследование на здоровых добровольцах ($n = 21$), которым наносили на симметричные участки кожи либо крем с мочевиной 10%, либо увлажняющий крем того же состава без мочевины. Длительность наблюдения составила 4 недели. По данным иммуногистохимического анализа на тех участках, куда наносили крем с мочевиной, было получено достоверное повышение содержания белков терминальной дифференцировки кератиноцитов (филаггрина, лорикрина, инволюкрина и трансглутаминазы 1), липидов и антимикробных пептидов [30]. Трансглутаминаза 1 катализирует образование изопептидных межбелковых сшивок, позволяя построить механически устойчивую оболочку, состоящую из таких белков, как инволюкрин и лорикрин, которая окружает корнеоциты. Трансглутаминаза 1, инволюкрин, лорикрин и филаггрин необходимы для формирования рогового конверта корнеоцита. Кроме того, филаггрин необходим для формирования компонентов NMF.

Доказана способность мочевины регулировать экспрессию ее транспортеров (UTA1 и UTA2) и аквапоринов в кератиноцитах [29], что безусловно повышает осмотическую устойчивость кератиноцитов.

Ранние исследования доказали, что мочевины может вызывать конформационные изменения в белках, способствуя их разворачиванию, повышению растворимости и при определенных концентрациях — денатурации [4]. Хотя сигнальные пути, участвующие в индуцированных мочевиной изменениях экспрессии генов, в настоящее время неизвестны, регуляция генов не является результатом осмотического стресса, поскольку она происходит в нормальных осмотических условиях. Известно, что мочевины участвует в метаболизме и транспортировке белков, электролитов и воды, и с этим, возможно, связано ее регулирующее влияние на синтез белков в кератиноцитах. [27, 30]. Выраженная экспрессия некоторых генов, кодирующих синтез лорикрина, инволюкрина, филаггрина, LL-37 и β -дефензина 2, может наблюдаться только через 48–72 часа после воздействия мочевины, что указывает на косвенный механизм ее влияния [30].

Таким образом, вышеизложенное характеризует мочевины как вещество, которое не только увлажняет кожу, но может участвовать в процессах, формирующих NMF, стабилизирует водосохраняющую способность липидного матрикса, увеличивает механическую и химическую прочность рогового слоя, поддерживает гидратацию и осмотическую устойчивость кератиноцитов.

Уменьшение толщины эпидермиса

В экспериментах на животных при нанесении мочевины в высокой концентрации (30%) на кожу установлено, что данная композиция способствует снижению интенсивности пролиферации кератиноцитов и уменьшению толщины эпидермиса. Наружные средства, содержащие высокие концентрации мочевины (30%), замедляют гиперпролиферацию кератиноцитов, индуцируют их дифференцировку, снижая проявления гиперпарии при псориазе [28]. В исследованиях с меньшей концентрацией мочевины (10%) были получены противоречивые результаты, либо не было уменьшения толщины эпидермиса [30], либо данный эффект присутствовал [32].

Кератолитическое действие

Предполагают, что в основе кератолитического действия мочевины, как, возможно, и в снижении пролиферации, лежит ее способность к денатурации белка. Мочевина разрывает водородные связи белков рогового слоя кожи, в частности, участвующих в формировании межклеточных соединений. В результате сцепление между роговыми чешуйками ослабевает, и они легко отшелушиваются. Этим обусловлена высокая клиническая эффективность препаратов, содержащих мочевину в высокой концентрации (30–50%), при заболевании с выраженным гиперкератозом [4, 28, 33, 34].

Влияние на проницаемость

Как и другие кератолитические средства, мочевина способна облегчать проникновение веществ в кожу и таким образом усиливать их фармакологические эффекты. Установлено, что она повышает проницаемость эпидермиса не только для кортикостероидов, но и для противогрибковых препаратов [3, 17]. Мази, содержащие мочевину, находят применение в лечении ониомикозов в сочетании с противогрибковыми средствами. Установлено, что мочевина также гидратирует и растворяет межклеточный матрикс ногтевых пластинок, что клинически выражается их размягчением. Это свойство может применяться при лечении дистрофии ногтей, ониомикоза, псориаза и вросшего ногтя [1, 4, 28, 30].

Имеются ограниченные сведения о том, что местное применение мочевины может снижать зуд [4, 28].

Это соединение не вызывает системных и локальных побочных эффектов, в частности, аллергических реакций, о чем свидетельствует практический опыт применения содержащих ее лекарственных и косметических средств [5, 29].

Таким образом, мочевина используется в дерматологии благодаря своим многообразным дерматотропным эффектам, которые напрямую зависят от концентрации данного вещества в эпидермисе. В концентрации 2–10% она регулирует гидратацию эпидермиса. Топические препараты, в которых концентрация мочевины превышает 10%, обладают не только увлажняющим действием на кожу, но и проявляют кератолитическое действие (табл. 2) [3, 27]. Применение кремов, содержащих мочевину, самостоятельно или в сочетании с противовоспалительными лекарственными средствами, способствует уменьшению тяжести и продолжительности обострения атопического дерматита, продлению периода ремиссии. Поддерживающее лечение топическими средствами, содержащими около 5% мочевины, снижает риск возникновения рецидива экземы примерно на треть [27, 35, 36].

Отечественные средства, содержащие мочевину

Основываясь на дерматотропных эффектах мочевины, на отечественном фармацевтическом предприятии (АО «Ретиноиды») разработаны увлажняющие кремы двух концентраций — УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10, содержащие 5 и 10% мочевины соответственно. Сочетание в составе кремов глицерина и мочевины обеспечивает длительный увлажняющий эффект, а также усиливает отшелушивание чешуек рогового слоя [37].

Увлажняющий крем УрокрЭМ®5 разработан для базового увлажняющего ухода у больных с аллергодерматозами, для улучшения барьерной функции и гидратации кожи при ее сухости. Он подходит для лечения детей и взрослых. Крем можно использовать при всех видах сухости кожи как в дерматологии, так и в косметологии. В международной практике кремы с 5% мочевиной применяют также для профилактики радиационно-индуцированного дерматита, ксеродермии при химиотерапии и зуде беременных [5, 29]. Учитывая, что мочевина вызывает жжение у детей в возрасте до двух лет [5, 29], ее рекомендуется применять у детей старше этого возраста в концентрации

Таблица 2. Основные эффекты и показания к назначению средств с мочевиной в зависимости от концентрации [3–5, 28, 29]
Table 2. The main effects and indications for the appointment of drugs with urea, depending on the concentration [3–5, 28, 29]

Концентрация	Эффект	Показания	Возрастные ограничения
Низкая (2–10%)	Гидратация	Базовая терапия при аллергодерматозах и ксерозе кожи (лицо, тело)	До 2 лет
		Профилактика радиационно-индуцированного дерматита	
		Наследственные болезни ороговения (ихтиозы)	До 1 года
		Наследственные болезни ороговения (кератодермии; кератозы); зуд кожи при беременности	Без ограничений
Средняя (10–30%)	Гидратация Кератолитический Усиление местного действия лекарственных средств	Базовая терапия при аллергодерматозах и ксерозе кожи (тело); себорейный дерматит, ихтиоз, псориаз	До 5 лет
Высокая (30–50%)	Кератолитический Усиление местного действия лекарственных средств	Устранение гиперкератоза (псориаз, ихтиозы, кератодермии, кератозы, мозоли и омозолелости); бородавки (обработка перед удалением); вросший ноготь (обработка перед подрезанием); ониомикоз	До 5 лет

до 5%. У младенцев и детей до двух лет кремы с 5% мочевиной можно применять на ограниченные очаги гиперкератоза, что чаще встречается в этом возрасте при наследственных болезнях ороговения и очень редко при псориазе [34]. При этом следует помнить, что у детей, страдающих ихтиозом, до 1 года мочевины не применяют, а со 2-го года жизни кремы и мази с мочевиной 4–5% наносят на отдельные небольшие участки 1 раз в день. С двухлетнего возраста 5% крем с мочевиной применяют без ограничений [38].

Крем УрокрЭМ®10 обладает увлажняющим, мягким кератолитическим действием и может способствовать усилению местного действия лекарств. Эффект увлажнения при данной концентрации мочевины выражен более сильно. Крем необходим для устранения сухости кожи туловища и конечностей любого генеза. Он может быть рекомендован для ухода за кожей больных псориазом, ихтиозом и другими наследственными болезнями ороговения у детей с пяти лет и у взрослых с целью смягчения, увлажнения и легкого отшелушивающего эффекта. Более высокие концентрации мочевины (обычно $\geq 10\%$) могут быть связаны с неприятным ощущением жжения даже при легком раздражении кожи или воспалении, поэтому в начале лечения слегка раздраженной кожи рекомендуется использовать крем с мочевиной в концентрации не более 5% [5, 27, 37].

Кремы обладают легкой текстурой, быстро распределяются по поверхности кожи и хорошо впитываются, их наносят на проблемные участки кожи до полного впитывания 1–2 раза в день. УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10 и наружные лекарственные средства при нанесении на кожу не смешивают. На пораженные участки кожи вначале наносят данные кремы с мочевиной и только через 15 минут наружные лекарственные средства. После такролимуса УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10 наносят через 2 ч, после пимекролимуса — сразу. После водных процедур УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10 применяют перед нанесением ингибиторов кальциневрина [21].

При необходимости воздействия на плотные очаги гиперкератоза назначают кремы и мази с высоким содержанием мочевины (30–50%). Отечественный лекарственный препарат для наружного применения Уродерм® в течение многих лет широко применяется в практике врачей-дерматологов и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство. Мазь

содержит 30% мочевины, обладает кератолитическим действием, смягчает и увлажняет кожу. Результаты ее применения демонстрируют высокую эффективность в комплексном лечении пациентов с заболеваниями кожи, сопровождающимися избыточным ороговением, такими как ихтиозы, ихтиозиформные дерматозы, кератодермии, хроническая экзема, болезнь Девержи, фолликулярный кератоз, гиперкератотические изменения ногтей, гиперкератотические формы микозов. Применение препарата Уродерм® в качестве наружного средства в комплексной терапии заболеваний с избыточным ороговением кожи и ногтей характеризуется хорошим профилем безопасности [4, 28, 33, 39, 40].

Заключение

Проигрывая большинству хумектантов в прямом увлажняющем действии на кожу, мочевина благодаря своим дерматотропным эффектам уже признана «золотым стандартом» увлажнения среди дерматологов Германии [5], и это экспертное мнение в силу своих убедительных доказательств поддерживают и авторы данной статьи; оно постепенно распространяется среди дерматологов в других странах [39]. Дерматотропные эффекты наружного применения мочевины разнообразны и зависят от ее концентрации. Данное вещество не только увлажняет кожу, но также играет важную роль в регуляции пролиферации эпидермиса, его барьерной функции и противомикробной защите кожи. Эти свойства используются в лечении различных дерматозов. В концентрации 5 и 10% кремы с мочевиной эффективны как базовая наружная терапия при ксерозе кожи и аллергодерматозах; для профилактики радиационно-индуцированного дерматита; при зуде беременных; при лечении наследственных болезней ороговения, псориаза и себорейного дерматита с целью смягчения, увлажнения и легкого отшелушивающего эффекта. В концентрации 30% наружные препараты с мочевиной применяются для устранения гиперкератоза при псориазе, ихтиозах, кератодермиях, кератозах, мозолях и оmozолелостях; обработки бородавок перед удалением; размягчения ногтевой пластины при онихомикозах, ониходистрофиях и вросшем ногте. Использование средств с мочевиной является эффективным и безопасным методом топической терапии и профилактики заболеваний кожи. ■

Литература/References

1. Friedman AJ, von Grote EC, Meckfessel MH. Urea: a clinically oriented overview from bench to bedside. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(5):633–639.
2. Verzi AE, Musumeci ML, Lacarrubba F, Micali G. History of urea as a dermatological agent in clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2020;74(187):e13621. doi: 10.1111/ijcp.13621
3. Celleno L. Topical urea in skincare: a review. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12690. doi: 10.1111/dth.12690
4. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J.* 2013;19(11):20392.
5. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, Staubach P. Diagnosis and treatment of xerosis cutis — a position paper. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(7):3–33. doi: 10.1111/ddg.13906
6. Garibyan L, Chiou AS, Elmariah SB. Advanced aging skin and itch: addressing an unmet need. *Dermatologic Therapy.* 2013;26(2):92–103. doi: 10.1111/dth.12029
7. Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, Szepletowski JC. International forum for the study of itch special interest group scoring itch in clinical trials. Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the study of itch (IFSI) special interest group scoring itch in clinical trials. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:509–514. doi: 10.2340/00015555-1620

8. Thyssen JP, Johansen JD, Zachariae C, Menné T, Linneberg A. Xerosis is associated with atopic dermatitis, hand eczema and contact sensitization independent of filaggrin gene mutations. *Acta Derm Venereol.* 2013;6;93(4):406–411. doi: 10.2340/00015555-1539
9. Augustin M, Kirsten N, Körber A, Wilsmann-Theis D, Itschert G, Staubach-Renz P, Maul JT, Zander N. Prevalence, Predictors and comorbidity of dry skin in the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):147–150. doi: 10.1111/jdv.15157
10. Keller BP, Wille J, van Ramshorst B, van der Werken C. Pressure ulcers in intensive care patients: a review of risks and prevention. *Intensive Care Med.* 2002;28(10):1379–1388. doi: 10.1007/s00134-002-1487
11. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
12. Évora AS, Adams MJ, Johnson SA, Zhang Z. Corneocytes: Relationship between structural and biomechanical properties. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021;34(3):146–161. doi: 10.1159/000513054
13. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д., Молочков А.В. Липиды человеческого эпидермиса (фундаментальные сведения и клиническая имплементация). М: МОНИКИ; 2015. С. 4–56 [Hlebnikova AN, Petrunin DD, Molochkov AV. Lipids of the human epidermis (fundamental information and clinical implementation). Moscow: MONIKI; 2015:4–56 (In Russ.)].
14. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020. С. 5–16 [Albanova VI, Pampura AN. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2020: 5–16 (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-5640-8-АТТИ-2020-1-144
15. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(11):771–788. doi: 10.2165/00128071-200304110-00005
16. Buraczewska I, Berne B, Lindberg M, Törmä H, Lodén M. Changes in skin barrier function following long-term treatment with moisturizers, a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):492–498. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07685.x.3
17. Scheinfeld NS. Urea: a review of scientific and clinical data. *Skinmed.* 2010;8(2):102–6.
18. Eberting CL, Coman G, Blickenstaff N. Repairing a compromised skin barrier in dermatitis: leveraging the skin's ability to heal itself. *J Allergy Ther.* 2014;5:187. doi:10.4172/2155-6121.1000187
19. Jokura Y, Ishikawa S, Tokuda H, Imokawa G. Molecular analysis of elastic properties of the stratum corneum by solid-state ¹³C-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Invest Dermatol.* 1995;104(5):806–812. doi: 10.1111/1523-1747.ep12607005
20. Lefèvre-Utile A, Braun C, Haftek M, Aubin F. Five functional aspects of the epidermal barrier. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11676. doi: 10.3390/ijms222111676
21. Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Атопический дерматит: Учебное пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. с. 133–142 [Albanova VI, Petrova SYu. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2022:133–142 (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-6852-4-АТД-2022-1-168
22. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005;19:672–88. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01326.x
23. Аничков Н.М., Сыдинов А.А., Чупров И.Н., Заславский Д.В., Насыров Р.А. Роль межклеточных щелевидных контактов (коннексинов) в патогенезе эритродермий. *Архив патологии.* 2018;80(4):61–64 [Anichkov NM, Sydikov AA, Chuprov IN, Zaslavskiy DV, Nasyrov RA. Role of intercellular slit-like contacts (connexins) in the pathogenesis of erythroderma. *Arkhiv Patologii.* 2018;80(4):61–64. (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol201880461
24. Grice EA. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* 2014;33(2):98–103. doi: 10.12788/j.sder.0087
25. Kraft N, Lynde CW. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett.* 2005;10:1–8.
26. Sethi A, Kaur T, Malhotra SK, Gambhir ML. Moisturizers: the slippery road. *Indian J Dermatol.* 2016;61(3):279–287. doi: 10.4103/0019-5154.182427
27. Voegeli D. Urea creams in skin conditions: composition and outcomes. *Dermatology in practice.* 2012;18(3):13–5.
28. Белоусова Т.А., Гузев К.С., Лаврик О.И., Ноздрин В.И. «Уродерм» (мазь с мочевиной 30%). М.: АО «Ретиноиды»; 2015. С. 1–184 [Belousova TA, Guzev KS, Lavrik OI, Nozdrin VI. "Uroderm" (ointment with urea 30%). Moscow: "Retinoids"; 2015:1–184 (In Russ.)].
29. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in dermatology: a review of its emollient, moisturizing, keratolytic, skin barrier enhancing and antimicrobial properties. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11:1905–1915. doi: 10.1007/s13555-021-00611-y
30. Grether-Beck S, Felsner I, Brenden H, Kohne Z, Majora M, Marini A, Jaenicke T, Rodriguez-Martin M, Trullas C, Hupe M, Elias PM, Krutmann J. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol.* 2012;132(6):1561–1572. doi: 10.1038/jid.2012.42
31. Björklund S, Engblom J, Thuresson K, Sparr E. Glycerol and urea can be used to increase skin permeability in reduced hydration conditions. *Eur J Pharm Sci.* 2013;50(5):638–645. doi: 10.1016/j.ejps.2013.04.022
32. Berardesca E, Cameli N. Non-invasive assessment of urea efficacy: A review. *Int J Clin Pract.* 2020;74(187):e13603. doi: 10.1111/ijcp.13603
33. Starace M, Alessandrini A, Piraccini BM. Clinical evidences of urea at high concentration on skin and annexes. *Int J Clin Pract.* 2020;74(187):e 13740. doi: 10.1111/ijcp.13740
34. Hutchens TW, Li CM, Besch PK. Urea-induced transformation of native estrogen receptor and evidence for separate DNA-and ATP-binding sites. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;139(3):1250–1255. doi: 10.1016/s0006-291x(86)80312
35. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1256–1271. doi: 10.1111/bjd. 15602
36. Lindh JD, Bradley M. Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: a systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(5):341–359. doi: 10.1007/s40257-015-0146-4
37. Benintende C, Boscaglia S, Dinotta F, Lacarrubba F, Micali G. Treatment of ichthyosis vulgaris with a urea-based emulsion: videodermoscopy and confocal microscopy evaluation. *G Ital Dermatol Venereol.* 2017;152(6):555–559. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05743-1
38. Клинические рекомендации. Ихтиоз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020. (03 Мая 2022) [Klinicheskie rekomendacii. Ihtioz. RODVK. 2020. (In Russ.)] https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ихтиоз%2008.10.2020.docx (03 May 2022)
39. Охлопков В.А., Комаровский И.В., Скальский С.В. Мочевина — «золотой стандарт» терапии ксероза кожи. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(1):93–100 [Okhlopov VA, Komarovskiy IV, Skalskiy SV. Urea — the gold standard for skin xerosis therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2020;19(1):93–100. (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma2020190193
40. Dirschka T. Mode of action of urea. *Int J Clin Pract.* 2020;74(187):e13569. doi: 10.1111/ijcp.13569

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — В.И. Альбанова, О.В. Калинина, С.Ю. Петрова; сбор и обработка материала — О.В. Калинина, С.Ю. Петрова; написание текста — О.В. Калинина, С.Ю. Петрова; редактирование — В.И. Альбанова, О.В. Калинина.

Authors' participation: all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Vera I. Albanova, Olesya V. Kalinina, Stanislava Yu. Petrova; collection and processing of material — Olesya V. Kalinina, Stanislava Yu. Petrova; text writing — Olesya V. Kalinina, Stanislava Yu. Petrova; editing — Vera I. Albanova, Olesya V. Kalinina.

Информация об авторах

***Петрова Станислава Юрьевна** — к.м.н., адрес: Россия, 111123, г. Москва, улица Плеханова, д. 2/46, строение 5; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Альбанова Вера Игоревна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Калинина Олеся Владимировна — к.м.н., ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1051-4385>; eLibrary SPIN: 7783-5990; e-mail: olesya.kalinina577@yandex.ru

Information about the authors

***Stanislava Yu. Petrova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 2/46 bldg 5 Plekhanova street, 111123 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.r

Vera I. Albanova — MD, Dr. Sci. (Med.); Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Olesya V. Kalinina — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1051-4385>; eLibrary SPIN: 7783-5990; e-mail: olesya.kalinina577@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 00.00.2022

Принята к публикации: 00.00.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 00.00.2022

Accepted: 00.00.2022

Published: 15.08.2022