

Мультидисциплінарний підхід у веденні пацієнток з акне

В.Г. Сюсюка, Г.І. Макуріна, А.С. Чорненко, М.Ю. Сергієнко, О.А. Ершова

Запорізький державний медичний університет

У статті узагальнені дані наукових публікацій щодо підходів ведення пацієнток з андрогензалежними дерматопатіями, а саме – акне, з урахуванням сучасного погляду на патогенез, клінічні прояви та результати обстеження даного контингенту жінок. Андрогензалежні дерматопатії – не лише медична, а й соціально-економічна проблема, бо вони призводять до порушення соціалізації та зниження якості життя.

Вугрова хвороба належить до числа найбільш поширених дерматозів. Акне – це хронічне мультифакторне захворювання пілосебаційного комплексу, яке клінічно проявляється поліморфною висипкою у формі відкритих та закритих комедонів, папул, пустул, вузлів. Патогенез хвороби базується на чотирьох основних ланках: зміні кількісного та якісного складу шкірного сала через гіперпродукування андрогенів та/або підвищення чутливості рецепторів до їхньої дії, порушенні фолікулярної кератинізації, запаленні та зміні мікробіому шкіри. Окрім головних патогенетичних аспектів, враховують тригерні фактори, такі, як харчування, стрес, паління, механічні агенти.

Розглянуто сучасне лікування вугрової хвороби згідно з дерматологічними протоколами, яке ґрунтується на комбінації топічної терапії з використанням місцевих ретиноїдів та антибіотиків, бензоїлпероксиду, азелаїнової кислоти, у випадку тяжкого перебігу чи неефективності місцевої терапії застосовують системні антибіотики та системні ретиноїди. Утім, незважаючи на наявність безлічі схем терапії дерматозу, досить часто не вдається досягти стійкого ефекту від лікування, знижується прихильність пацієнтів до виконання рекомендацій.

З огляду на те, що провідна роль у патогенезі акне відводиться гіперандрогенному впливу на шкіру, а також той факт, що захворювання знижує якість життя та самооцінку у пацієнтів, необхідне залучення більш широкого кола спеціалістів, таких, як дерматологи, гінекологи, ендокринологи та психотерапевти, для успішного лікування та профілактики стійких естетичних дефектів шкіри.

Ключові слова: гіперандрогенія, акне, класифікація, клініко-лабораторне обстеження, гормони, лікування.

A multidisciplinary approach in the management of patients with acne

V.G. Siusiuka, G.I. Makurina, A.S. Chornenka, M.Yu. Sergienko, O.A. Yershova

The article summarizes the data of the scientific publications about the management of patients with androgen-dependent dermatopathies, namely acne, taking into account the current view on the pathogenesis, clinical manifestations and results of the examinations of this group of women. Androgen-dependent dermatopathies are not only a medical problem but also a socio-economic one, as they lead to impaired socialization and reduced quality of life.

Acne is one of the most common dermatoses. Acne is a chronic multifactorial disease of the pilosebation complex, which is clinically manifested by polymorphic rash in the form of open and closed comedones, papules, pustules, nodules. The pathogenesis of the disease is based on four main links: changes in the quantitative and qualitative composition of sebum due to hypersecretion of androgens and/or increased sensitivity of receptors to their action, impaired follicular keratinization, inflammation and changes in skin microbiome. Besides the main pathogenetic aspects, trigger factors are taken into account, such as nutrition, stress, smoking, mechanical agents.

The current treatment of acne according to dermatological protocols is presented in the article, which is based on a combination of topical therapy with local retinoids and antibiotics, benzoyl peroxide, azelaic acid, in case of severe or ineffective local therapy systemic antibiotics and systemic retinoids are used. However, despite the presence of many treatment regimens for dermatosis, it is often not possible to achieve a lasting effect of treatment, and the adherence of patients to follow the doctor's recommendations decreases.

Given that the leading role in the pathogenesis of acne is due to hyperandrogenic effects on the skin, as well as the fact that the disease reduces the quality of life and self-esteem in patients, it is necessary to involve a wider range of specialists, such as dermatologists, gynecologists, endocrinologists and psychotherapists for successful treatment and prevention of persistent aesthetic skin defects.

Keywords: hyperandrogenism, acne, classification, clinical and laboratory examination, hormones, treatment.

Мультидисциплинарный подход в ведении пациенток с акне

В.Г. Сюсюка, Г.И. Макуріна, А.С. Черненко, М.Ю. Сергиенко, Е.А. Ершова

В статье обобщены данные научных публикаций о подходах ведения пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями, а именно – акне, с учетом современного взгляда на патогенез, клинические проявления и результаты обследования данного контингента женщин. Андрогензависимые дерматопатии – не только медицинская, но и социально-экономическая проблема, так как они приводят к нарушению социализации и снижению качества жизни.

Угревая болезнь относится к числу наиболее распространенных дерматозов. Акне – это хроническое мультифакторное заболевание pilosebационного комплекса, которое клинически проявляется полиморфными высыпаниями в форме открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, узлов. Патогенез болезни основан на четырех основных звеньях: изменении количественного и качественного состава кожного сала из-за гиперпродукции андрогенов и/или повышении чувствительности рецепторов к их действию, нарушении фолликулярной кератинизации, воспалении и изменении микробиома кожи. Кроме главных патогенетических аспектов, учитывают триггерные факторы, такие, как питание, стресс, курение, механические агенты.

Рассмотрено современное лечение угревой болезни в соответствии с дерматологическими протоколами, которое основано на комбинации топической терапии с использованием местных ретиноидов и антибиотиков, бензоилпероксида, азелаиновой кислоты, в случае тяжелого течения или неэффективности местной терапии применяют системные антибиотики и системные ретиноиды. Впрочем, несмотря на наличие множества схем терапии дерматоза, очень часто не удается достичь стойкого эффекта от лечения, снижается приверженность пациентов к выполнению рекомендаций.

Учитывая, что ведущая роль в патогенезе акне принадлежит гиперандрогенному воздействию на кожу, а также тот факт, что заболевание снижает качество жизни и самооценку у пациентов, необходимо привлечение более широкого круга таких специалистов, как дерматологи, гинекологи, эндокринологи и психотерапевты, для успешного лечения и профилактики стойких эстетических дефектов кожи.

Ключевые слова: гиперандрогения, акне, классификация, клинико-лабораторное обследование, гормоны, лечение.

Андрогензалежні дерматопатії (АД) є серйозною проблемою для сучасної жінки. Існує не так багато захворювань, які б такою самою мірою впливали на психоемоційний стан, соціальну адаптацію, кар'єрні можливості та сексуальне життя. До характерних проявів АД належать акне, алопеція, себорея та гірсутизм [66]. Зазвичай спеціалістом першого контакту у таких випадках є косметолог чи дерматолог. Проте радикально вирішити проблему може лише мультидисциплінарний підхід із залученням акушера-гінеколога, ендокринолога, гастроентеролога, психолога, дієтолога, а можливо, і більш широкого кола фахівців. Найбільш поширеною АД є акне.

Акне (acne vulgaris) – це хронічне мультифакторне захворювання пілосебацийного комплексу з генетичною схильністю [20]. Захворювання характеризується наявністю поліморфного висипу, а саме: відкритих (чорні) та закритих (білі) комедонів, міліумів, папул, пустул та вузлів [23]. Висипання здебільшого локалізуються на зонах шкіри з найбільшою кількістю сальних залоз, таких, як обличчя (90%), верхня частина спини (52%), верхня частина грудей (30%), нижня частина спини (22%), плечі (16%) та шия (8%) [67].

Акне посідає восьме місце серед найбільш поширених дерматологічних захворювань та у структурі захворюваності становить 9,38% [69]. У 2019 р. у світі було зареєстровано 231 млн випадків акне, 129 млн з них – у жінок [40]. Вугрову хворобу діагностують у 85% молодих людей віком 12–24 роки, і зберігається вона після 30 років у 43% осіб [5]. У підлітковому віці хлопчики та дівчата хворіють на acne vulgaris практично у рівних співвідношеннях, водночас, на acne tarda хворіють переважно жінки [61].

Дані останніх років свідчать, що акне – генетично детерміноване захворювання. Отримано свідчення, що мутація гена CYP17-34C (кодує цитохром P450c17a, який є одним із ключових ферментів синтезу андрогенів) призводить до виникнення акне тяжкого ступеня [26, 15]. При мутаціях у гені CYP21A2 спостерігається вроджена гіперплазія кори надниркових залоз з порушенням синтезу андрогенів та варіабельністю клінічних проявів [46].

Дані, отримані у ході досліджень L. Lidaka et al. та V. Caputo et al., свідчать про те, що у пацієнтів з мутаціями у гені 21-гідроксилази може спостерігатися синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та вугрова хвороба, яка резистентна до стандартної терапії [46, 25].

Разом із тим є повідомлення про те, що поширеність гетерозиготної мутації у гені CYP21A2 у пацієнтів з акне вище, ніж серед здорової популяції [36].

Патогенез вугрової хвороби базується на чотирьох основних ланках: гіперандрогенному впливі на пілосебацийні комплекси, порушенні фолікулярної кератинізації, запаленні та зміні мікробіому шкіри [61].

Унаслідок гіперпродукування андрогенів та/або підвищення чутливості рецепторів до дії андрогенних гормонів відбувається гіперплазія сальної залози, що, у свою чергу, призводить до зміни кількісного та якісного складу шкірного сала. Андрогени – це стероїдні сполуки з андрогенною та метаболічною активністю. При біохімічному дослідженні зазвичай визначають дегідроепіандростерон (ДГЕА) і його сульфат (ДГЕА-с), андростендіон, тестостерон та всі його фракції [16], а також 17-ОН-прогестерон, який посідає проміжне місце у біосинтезі андрогенів.

Джерелами синтезу андрогенів в організмі жінки є яєчники та надниркові залози, а також жирова тканина та шкіра, м'язи, мозок. Індуктором синтезу андрогенів яєчниками є лютеїнізуючий гормон (ЛГ) гіпофіза. Під його впливом здебільшого в клітинах внутрішньої оболонки фолікула (тека клітини) та частково – у стромі яєчників утворюються андрогени: тестостерон і андростендіон. У надниркових залозах місцем синтезу андрогенів є сітчаста зона кори, регуляція синтезу андрогенів здійснюється аденокортикотропним гормоном гіпофіза (АКТГ) [7]. Основними андрогенами надниркових залоз є ДГЕА, 17-ОН-прогестерон, андростендіон [16]. У периферійних тканинах під дією ферменту 5 α -редуктази із тестостерону синтезується найактивніший андроген – дигідротестостерон (ДГТ) [7].

Синдром гіперандрогенії (ГА) – це симптомокомплекс, що розвивається у жіночому організмі внаслідок надлишку андрогенів або посилення їхніх ефектів у тканинах-мішенях [18]. Згідно з МКХ 10-го перегляду синдрому ГА присвоєно шифр E 28.1. За походженням ГА поділяють на істинні, периферійні, ятрогенні, транспортні та вторинні.

Істинні ГА виникають через гіперсекрецію андрогенів яєчниками або наднирковими залозами; периферійні/рецепторні – через надмірне утворення ДГТ через підвищену активність 5 α -редуктази у шкірі і

чутливість рецепторів; ятрогенні – при вживанні препаратів з прямим андрогенним ефектом або таких, що збільшують біодоступність андрогенів. Транспортні ГА є наслідком недостатнього синтезу печінкою глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ); вторинні – інших патологічних процесів (гіперінсулінемії, гіперпролактинемії, гіпотиреозу тощо) [4].

Згідно з національним консенсусом 2016 р., ГА може виникнути при СПКЯ, гіпоталамічному синдромі пубертатного та постпубертатного періодів, вродженій дисфункції кори надниркових залоз, гіпотиреозі, гіперпролактинемії, ожирінні, стресі, анорексії, пухлинах гіпофіза (акромегалія, хвороба Кушинга) – вторинна ГА.

Ідіопатична форма ГА може бути пов'язана з надмірною активністю ферменту 5 α -редуктази, який сприяє перетворенню тестостерону на ДГТ і найчастіше проявляється гірсутизмом різного ступеня тяжкості на тлі нормального овуляторного менструального циклу (МЦ). Також причиною ідіопатичної ГА може бути висока щільність андрогенових рецепторів у волосяних фолікулах на тлі нормального рівня тестостерону (частіше є причиною акне) [59].

З метою виключення інших захворювань диференціальна діагностика ГА перш за все передбачає обстеження з приводу гіперпролактинемії, неklasичної форми вродженої дисфункції кори надниркових залоз, захворювань щитоподібної залози [3, 18, 45]. Підвищена секреція пролактину безпосередньо стимулює стероїдогенез у надниркових залозах, тому у хворих з гіперпролактинемією, як правило, суттєво збільшений вміст ДГЕА та ДГЕА-с при помірній тестостеронемії. В основі гіперандрогенії у жінок з порушенням функції щитоподібної залози лежить суттєве зменшення продуктування глобулінів, що зв'язують статеві стероїди. Унаслідок зниження рівня ГЗСГ зростає швидкість перетворення андростендіону на тестостерон.

Визначати рівень андрогенів у крові слід на 3–5-й день МЦ, тобто до викиду ЛГ, який припадає на 7–10-й дні та підвищує рівень загального та вільного тестостерону на 20–30% [18]. У діагностиці ГА визначення рівня вільного та загального тестостерону має відносно низьку чутливість, а серед найбільш інформативних показників, згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів (European Endocrine Society – ESS), виділяють індекс вільного тестостерону та андростендіон. Саме підвищення рівня андростендіону та індексу вільного тестостерону встановлено у понад 60 % жінок з проявами акне та СПКЯ [17, 66]. Однак слід зазначити, що дослідження рівня андрогенів є допоміжним методом для встановлення діагнозу і в жодному разі не повинно використовуватися як основний критерій або заміна клінічної діагностики СПКЯ [9].

На тлі ГА відбувається зміна якісного складу шкірного сала, яка відіграє вагомійшу роль у патогенезі акне, аніж збільшення його кількості [74]. У пацієнтів з акне спостерігається збільшення продуктування себуму (59%) порівняно з пацієнтами без акне, а також якісна зміна його складу: на 34% більше сквалену, на 19% більше тригліцеридів, на 16% менше воскових ефірів, на 53% менше вільних жирних кислот [55]. Окрім зга-

даного вище, зниження вмісту лінолевої кислоти в епідермальних ліпідах при вугровій хворобі призводить до збільшення кількості висипань, оскільки лінолева кислота інгібує активність 5 α -редуктази [66].

В аспектах формування фолікулярного гіперкератозу суттєву роль відіграє андрогенна стимуляція. Зокрема, згідно з даними В. Shaheen, М. Gonzalez (2012 р.), андрогени індуюють проліферацію кератиноцитів епідермісу через синтез IGF-1. Установлено, що збільшення кількості висипань у жінок з акне має пряму залежність від концентрації IGF-1 у сироватці крові [63].

Наступна ланка патогенезу – запалення – розвивається за рахунок наявності інфекційних агентів. С.аснес за допомогою пептидоглікану клітинної стінки взаємодіє з TLR-2 та TLR-4 на кератиноцитах, що, у свою чергу, призводить до активації сигнальних каскадів (у тому числі NF- κ B), а також спричиняє синтез кератиноцитами прозапальних цитокінів IL-1 α та β , IL-8, IL-6, GM-CSF, TNF- α , матриксних металопротеїназ (ММП). При взаємодії з макрофагами виробляється фактор хемотаксису моноцитів (MCP-1), що зумовлює синтез моноцитами IL-8 та IL-12. Даний каскад реакцій призводить до виникнення локального запалення та до деструкції дермального матриксу [10, 29, 30, 58].

Мікробіота шкіри включає в себе 2 основні групи. Резидентні мікроорганізми, які становлять фіксовану групу (основна мікробіота) та вважаються коменсальними. Інша група – транзиторні мікроорганізми («туристи»), є нефіксованими, походять з навколишнього середовища та зберігаються на шкірі від декількох годин до кількох днів. У нормі обидві групи непатогенні [31].

Grice et al. охарактеризували чотири основних типи бактерій, які знайдені на шкірі: Actinobacteria (51,8%), Firmicutes (24,4%), Proteobacteria (16,5%) та Bacteroidetes (6,3%). З 205 ідентифікованих родів 3 були найбільш поширеними – Corynebacteria (22,8%; актинобактерії), Propionibacteria (23,0%; актинобактерії) та Staphylococci (16,8%; фірмікути) [41]. Установлено, що склад мікробіоти спільнот у першу чергу залежить від фізіології ділянки шкіри, при цьому зміни відносної кількості таксонів бактерій пов'язані з вологим, сухим та мікросередовищем, збагаченим шкірним салом. У сальних ділянках переважали види Propionibacterium (Cutibacterium), а здебільшого – Cutibacterium acnes (>90%), деякі види, що належать до родів Corynebacterium spp. та Staphylococcus spp. (близько 5%) і Malassezia spp. [24, 57].

Порівняння на рівні штаму та геному С.аснес у хворих на акне та здорових людей не продемонструвало суттєвої статистичної різниці у відносній кількості С.аснес. Згідно з дослідженнями, чисельність С.аснес на шкірі здорових людей та людей з вугровою хворобою однакова, навіть є повідомлення про те, що на шкірі здорових людей їхня кількість більша. Однак лише певні штами С.аснес (С.аснес IА₁), виходячи з їхнього філотипу та зміни вірулентності, були сильно пов'язані з акне [33, 34].

На перебіг захворювання та на ефективність лікування впливають також фактори навколишнього середовища, чи експозиції [32]. До них належать: харчування, лікарські засоби, професійні фактори, косме-

тика (у тому числі засоби для догляду за волоссям), засоби механічної оклюзії (маски, пов'язки, реміні рюкзаків тощо), кліматичні та психологічні чинники, а також спосіб життя (стрес, паління) [37, 47].

Серед лікарських засобів, які погіршують перебіг вугрової хвороби, слід зазначити андрогенні прогестини (дезогестрел, левоноргестрел, норгестрел, лінестренол тощо), вітамін В₁₂, кортикостероїди, ізоніазид, літій, а також анаболічні стероїди. Має значення у погіршенні стану пацієнтів з акне і косметика (масла, пудри, агресивні засоби для очищення шкіри та мило з рН 8,0 та вище, кондиціонери й масла для волосся), механічні фактори (розтирання, дермаролери, системи мікронідлінгу), промислові забруднювальні речовини (нафта, кам'яновугільна смола).

Вплив харчових продуктів на перебіг акне вивчається останні роки досить активно. За даними огляду літератури, протягом останніх 10 років до харчових продуктів, що спроможні погіршити перебіг та результати терапії вугрової хвороби, відносять: молоко та сироватковий протеїн (спортивне харчування), продукти з високим глікемічним індексом та шоколад [28]. Вживання продуктів, зазначених вище, призводить до збільшення IGF-1, що, у свою чергу, зумовлює підвищення 5 α -дигідротестостерону у сироватці крові [3].

З кожним роком зростає відсоток пацієнтів, які звертаються по дерматологічну допомогу. Нагадуємо, що більшість проявів на шкірі розташовані на відкритих ділянках (обличчя, тулуб та кінцівки) та вимагають довгого періоду лікування, зміни терапії, що у свою чергу впливає на якість життя пацієнтів. Незважаючи на те що вугрова хвороба безпосередньо не призводить до летальних випадків, однак психологічні аспекти захворювання часто недооцінюють. Акне погіршує якість життя пацієнтів, знижує самооцінку, спричинює тривожність та депресію [48].

За даними дослідження Birgül Özkesici-Kurt, яке базувалося на оцінюванні впливу акне на психосоціальні аспекти життя у 192 пацієнтів (з них 132 – жінки та 60 – чоловіки, середній вік – 19,42 \pm 3,5 року), отримано такі висновки: вугрова хвороба негативно впливає на задоволеність власним тілом, самооцінку та якість життя як у підлітків, так і у дорослих осіб [54]. Згідно з мета-аналізом, проведеним Shuangyan Xu et al., акне збільшує ризик суїциду [71].

Психічні розлади, що розвиваються при захворюванні, можуть змусити пацієнтів відмовлятися від призначеної терапії чи переривати лікування раніше встановленого терміну, що, зі свого боку, призводить до зниження прихильності до лікування. Тому важливо розглядати акне не просто як косметичну проблему, а й підключати психотерапію до комплексного лікування захворювання [38].

Класифікацією передбачено декілька клінічних форм акне [8]. Звичайні форми – комедональні, папуло-пустульозні, вузлуваті (конглобатні). Особливі – акне новонароджених, акне дитячого віку, блискавичні (фульмінантні акне), інверсні, тропічні екскоріювані, зумовлені ендокринною патологією (вірільний синдром, синдром полікістозних яєчників). Екзогенні – медикаментозні, дією хімічних речовин, спричинені

механічним впливом. Згідно з МКХ 10-го перегляду акне має шифр L70.

Американська академія дерматології розробила класифікацію за ступенем тяжкості акне. Так, I ступінь – це відкриті та закриті комедони, II ступінь – наявність від 10–15 папул і незначна кількість пустул. При III ступені спостерігаються виражені запальні елементи, представлені великою кількістю папул та пустул, одиничними вузлами, а при IV ступені – виражена запальна реакція у глибоких шарах дерми з великими вузлами, кістами [12].

Діагноз встановлюють на підставі сукупності характерних клінічних проявів захворювання: наявності відкритих та закритих комедонів, папул, пустул, вузлів на специфічних ділянках – обличчя, шия, спина, груди, плечі. Зазвичай додаткових методів обстеження не проводять [22, 73]. Проте, урахувавши мультидисциплінарний підхід до АД, консультація гінеколога-ендокринолога є обов'язковою.

Однією з основних складових консультування є збирання анамнезу. Маніфестація симптомів гіперандрогенії у більшості жінок відбувається у період пубертату. АД у підлітків діагностують здебільшого після менархе у зв'язку з пубертатним посиленням функції гіпоталамо-гіпофізарної системи. У літературі є описовий термін «перименархейальний дебют» синдрому ГА. На початкових стадіях його формування превалюють вугрові висипи та себорея, гірсутизм мінімальний або зовсім відсутній. Секреція сальних залоз різко підвищується з початком адренархе у дівчаток вже з 8-річного віку.

Головним гормоном, залученим до регуляції діяльності сальної залози, є тестостерон. Цей гормон впливає на проліферативну активність сальних залоз та процеси ліпогенезу – вони особливо виражені у віці від 12 до 25 років. Це пояснюється детермінізмом підліткових порушень, коли першорядне значення у розвитку організму належить андрогенам, що визначають пік зростання, дозрівання довгих трубчастих кісток, замикання діафізо-епіфізарних хрящів, появи оволошіння за жіночим типом [6, 13].

Однією з клінічних ознак ГА є порушення менструальної функції, переважно за типом олігоменореї. У зв'язку з особливостями становлення менструальної функції під час пубертату існують певні складності щодо оцінювання функції яєчників і менструального ритму. Це пов'язано з тим, що формування овуляторного циклу у дівчаток відбувається лише через певний час після менархе (1,5–4 роки), а термін «хронічна ановуляція» у дівчат не вживають зовсім.

Маркерами ГА є: інсулінорезистентність (ІР), підвищений індекс вільних андрогенів, гіперсекреція андрогенів надниркових залоз. Однак для фізіології першої фази пубертату (до менархе) та перших 2 років після менархе характерна ІР, зумовлена підвищеною продукцією гормону росту (інсулін у цей період необхідний як важливий мітогенний фактор для нормального фізіологічного розвитку та дозрівання органів і тканин репродуктивної системи), та гіперандрогенія [1]. Тому ведення дівчаток-підлітків із АД є дуже складним завданням, оскільки необхідно відрізнити

так звану фізіологічну гіперандрогенію і гіперінсулінемію (ГІ) статевого дозрівання, які минуть протягом 1–2 років після менархе, від патології, зумовленої ендокринними порушеннями.

Мікробіологічне обстеження при вугровій хворобі переважно не проводять. Проте у випадках підозри на грамнегативний фолікуліт чи фолікуліт *Pityrosporum* та наявності супутніх ознак (тривала терапія комбінаціями системних антибіотиків, ізотретиноїном, монорфна висипка та відсутність відповіді на терапію першої та альтернативної лінії) проведення мікробіологічного дослідження є обґрунтованим [73].

Диференціальну діагностику *Acne vulgaris* проводять з: блискавичним акне, папуло-пустульозною формою розацеа, грамнегативним фолікулітом, медикаментозними ураженнями шкіри тощо [50, 64].

Акне – хронічне захворювання, тому комплаєнс між лікарем та пацієнтом відіграє одну з основних ролей в успішності лікування. На жаль, тривалість лікування, наявність побічних ефектів та відсутність результату від терапії знижує прихильність пацієнтів до лікування та підвищує відсоток хворих, які відмовились від призначеного лікування [62]. Найчастіше для лікування вугрової хвороби використовуються топічні препарати. Лікарські засоби для місцевого використання потрібно наносити на все обличчя для того, щоб впливати на всі патогенетичні ланки захворювання [43].

Бензоїлпероксид застосовують у вигляді монотерапії чи в комбінації з топічними ретиноїдами/антибіотиками. Однак є інформація, що топічні ретиноїди (окрім адапалену) є нестабільними у комбінації з бензоїлпероксидом [35, 49, 73]. Сьогодні зменшується кількість призначення топічних антибактеріальних засобів у монотерапії у зв'язку зі зростанням резистентності *S. acnes* до найпоширеніших препаратів. Наразі пріоритет у лікуванні надається бензоїлпероксиду у монотерапії чи в комбінації з топічними антибактеріальними засобами [42, 73].

Пероральні антибіотики можна комбінувати з топічними ретиноїдами чи бензоїлпероксидом. Системні антибіотики рекомендовані для лікування вугрової хвороби середнього та тяжкого перебігу й у випадках, коли висипання резистентні до топічної терапії. Доксидиклін та міноциклін ефективніші за тетрациклін. Антибіотики тетрациклінового ряду слід обмежити у використанні у вагітних, у період лактації та у дітей до 8 років. Монотерапія системними антибактеріальними засобами не рекомендується [47, 73]. Слід уникати одночасного використання топічних та системних антибактеріальних засобів. Доксидиклін застосовують у дозі 100–200 мг на день протягом не більше 8 тиж [61].

Топічні ретиноїди (адапален, третиноїн, тазаротен) чинять кератолітичну та протизапальну дію, а також регулюють себопродукування. Однак підвищують фоточутливість, тому потрібно давати пацієнтам рекомендації щодо захисту від сонця [47]. Досить ефективною є комбінація 1% кліндаміцину та 0,025% третиноїну [21]. Основні побічні ефекти при використанні топічних ретиноїдів – це сухість, гіперемія та відчуття дискомфорту [22].

Азелаїнова кислота – володіє антибактеріальними та протизапальними властивостями, у концентрації 20% застосовують на ділянках з гіперпігментацією.

Саліцилова кислота – для топічного застосування дозволена концентрація у засобах для домашнього догляду становить від 0,5% до 2%.

Системний ізотретиноїн проявляє високу ефективність при терапії середньотяжких форм акне. Він знижує себопродукування, регулює поділ кератиноцитів. Утім, у жінок із СПКЯ виникають загострення чи рецидиви після закінчення терапії [60].

Метою лікування акне є також корекція гормональних порушень, зменшення надмірного вироблення шкірного сала, а також покращення якості життя та зовнішнього вигляду пацієнок. У лікуванні синдрому ГА використовують діючі речовини, що мають фармакологічну антиандрогенну активність за рахунок конкурентної спорідненості до АР (ципротерону ацетат, дієногест, дроспіренон, хлормадинон) [14].

Ці гестагени входять до складу низки комбінованих оральних контрацептивів (КОК), які (off-label) використовують як в Україні, так і за кордоном. Їхній лікувальний ефект заснований на пригніченні секреції ЛГ, зниженні синтезу яєчникових андрогенів, підвищенні рівня ГЗСГ та зниженні рівня вільного тестостерону у плазмі. Вони здійснюють додатковий антиандрогенний вплив на шкіру шляхом зниження активності ферменту 5 α -редуктази, зменшення експресії андрогенових рецепторів. Однак при призначенні КОК слід враховувати медичні критерії прийнятності для їхнього використання [70].

На сьогодні встановлено, що терапія стероїдними антиандрогенами (ципротерону ацетат), які негативно впливають на ліпідний обмін (підвищення рівня тригліцеридів та ліпопротеїнів низької щільності), показана лише тим пацієнкам з АД, у яких відсутні метаболічні порушення, пов'язані з ІР [11]. Слід зазначити, що, згідно з Європейськими рекомендаціями щодо лікування акне, використання у якості монотерапії гормональної антиандрогенної терапії у жінок, а також топічних антибактеріальних засобів є недостатньо ефективним [53].

Патогенетично обґрунтовано використання спіронолактону, периферійні антиандрогенні ефекти якого забезпечуються безпосереднім зв'язуванням з рецепторами андрогенів та інгібуванням активності у тканинах-мішенях ферменту 5 α -редуктази, яка каталізує перетворення тестостерону на ДГТ [56]. Антиандрогенний ефект спіронолактону пов'язаний також із пригніченням синтезу андрогенів у корі надниркових залоз та гонадах шляхом зниження активності мікросомальних ферментів, дія яких залежить від цитохрому Р450. До того ж спіронолактон пригнічує синтез корою надниркових залоз кортизолу та інших глюкокортикоїдів і має здатність підвищувати периферійну конверсію тестостерону в естрогени. Препарат застосовують у дозі 100–200 мг на добу.

Побічними ефектами такої терапії є розлади травного тракту, головний біль, запаморочення. У хворих зі схильністю до метрорагій та наявністю артеріальної гіпотонії призначення спіронолактону недоцільно [1, 11, 65].

У лікуванні АД все більш значуще місце став посідати нестероїдний антиандроген флутамід, який спочатку використовували виключно для лікування андрогензалежних захворювань у чоловіків. Він конкурентно блокує взаємодію андрогенів з їхніми клітинними рецепто-

рами та перешкоджає прояву біологічних ефектів чоловічих статевих гормонів в андрогенчутливих тканинах. Важливо, що препарат позбавлений антигонадотропної, прогестагенної та естрогенної активності. Маючи низку переваг порівняно з іншими антиандрогенами, флутамід чинить гепатотоксичну дію у дозах, що перевищують 500 мг на добу. Більш низькі дози препарату (250 мг на добу) виражених побічних ефектів не справляють, проте постійний контроль рівня трансаміназ крові є обов'язковим [11].

Останнім часом у розвитку ГА все більше уваги приділяють ГІ та ІР. Надлишок інсуліну безпосередньо діє на яєчники та підвищує вироблення андрогенів. Інсулін знижує чутливість гіпофіза до ГнРГ, що зумовлює у жінок із СПКЯ типове порушення балансу гонадотропнів: підвищення рівня ЛГ, зниження рівня ФСГ. ЛГ стимулює вироблення андрогенів яєчниками, відносно низькі рівні ФСГ сприяють недостатній ароматизації андрогенів фолікулярними клітинами, у результаті – наростає гіперандрогенемія. ГІ знижує продукування у печінці білків, що зв'язують ІФР-1 та ІФР-2, удвічі зменшує концентрацію глобуліну, що зв'яже статеві стероїди, отже, підвищуються рівні ІФР та вільного тестостерону.

Метформін (класичний інсуліносенситайзер) чинить цукрознижувальну дію за рахунок утилізації глюкози у м'язовій тканині та блокади глюконеогенезу на рівні печінки. Він знижує швидкість абсорбції глюкози у тонкій кишці та пригнічує апетит, нормалізує чутливість периферійних тканин до інсуліну, підвищує середній рівень ГЗСГ через зниження інгібуючого впливу інсуліну на його синтез у печінці.

Інсуліносенситайзери (препарати, що підвищують чутливість до інсуліну) значно поширені у терапії АД, які розвинулися на тлі ІР та ГІ. Метформін та його аналоги показані хворим із прогресуючим ожирінням незалежно від наявності (або відсутності) порушень глюкозного гомеостазу. При призначенні метформіну слід пам'ятати про його феномен потенціювати ефекти кломіфену [51, 59].

Останнім часом у якості допоміжної або основної терапії ІР і ГА розглядають інозитолі (віт В8). При призначенні МІ у дозі 4 г/добу 50 пацієнткам із СПКЯ протягом 6 міс через 3 міс терапії рівні загального та вільного тестостерону, інсуліну у плазмі крові суттєво знизилися. Гірсутизм та акне достовірно зменшилися після 6 міс терапії [72].

Важливим аспектом ведення пацієток з акне є косметичний догляд та косметологічні процедури. Для очищення шкіри потрібно використовувати засоби м'якої дії з показниками рН, ближчими до фізіологічних на поверхні шкіри (4,5–5,5). Потрібно відмовитись від використання комедогенної декоративної косметики. Косметика не повинна містити у складі спирт, ацетон, ментол та евкаліптову олію [2, 19].

Хімічні пілінги активно використовують для корекції порушень кератинізації, запалення та постакне у формі гіперпігментації. Найчастіше у процедурах хімічного пілінгу застосовують саліцилову, молочну, азелаїнову, гліколеву, мигдалеву кислоти, ТСА-кислоту, розчин Джесснера та фенол [27, 44]. Однак, незважаючи на свою ефективність, є певні обмеження у використанні кислот, у тому числі їхня подразнююча дія на шкіру, що може супроводжуватись виникненням загострення захворювання, дерматиту, опіків тощо.

Фотодинамічна терапія на сьогодні має широке застосування у комплексному веденні пацієток із акне. Для її проведення переважно використовують у якості фотосенсибілізатора 5-амінолевулінову кислоту чи метиламінолевулінову кислоту. Високодозована фотодинамічна терапія приводить до більш тривалого ефекту. Оптимальний вибір для лікування запалення, а також незапальних уражень – використання 5-амінолевулінової кислоти з червоним спектром світла [19, 29, 39, 50, 51, 52].

Акне – одне з найпоширеніших захворювань шкіри, а не лише косметичний дефект. З огляду на те, що вугрова хвороба уражує здебільшого відкриті ділянки шкіри (обличчя, шию, плечі тощо), погіршується якість життя пацієнтів, зростає відсоток депресивних розладів серед хворих, знижується самооцінка, особливо серед жінок. Сьогодні існує багато схем лікування дерматозу. Однак, незважаючи на це, зростає відсоток пацієнтів із резистентним перебігом хвороби, передусім у жінок із ГА.

На жаль, не завжди досягаються клінічні результати від терапії, тому прихильність пацієнтів до лікування різко знижується. Зважаючи на це, дуже важливим є мультидисциплінарний підхід у веденні та лікуванні пацієнтів із вугровою хворобою для впливу на всі ланки патогенезу акне і профілактики формування стійких змін шкіри у вигляді рубців та дисхромій, які дуже важко піддаються корекції.

Відомості про авторів

Сюсюка Володимир Григорович – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. E-mail: svg.zp.ua@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Макуріна Галина Іванівна – Кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету

ORCID: 0000-0002-3293-2748

Чорненька Альона Сергіївна – Кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету

ORCID: 0000-0003-0248-9789

Сергієнко Марина Юріївна – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету

ORCID: 0000-0001-6795-769X

Єршова Олена Андріївна – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету

ORCID: 0000-0002-3477-6830

Information about the authors

Syusyuka Volodymyr G. – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: sv.g.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Makurina Galyna I. – Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a course of dermatovenereology and aesthetic medicine FPE Zaporizhzhia State Medical University

ORCID: 0000-0002-3293-2748

Chornenka Alona S. – Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a course of dermatovenereology and aesthetic medicine FPE Zaporizhzhia State Medical University

ORCID: 0000-0003-0248-9789

Sergienko Maryna Y. – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University

ORCID : 0000-0001-6795-769X

Yershova Olena A. – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University

ORCID: 0000-0002-3477-6830

ПОСИЛАННЯ

- Barasheva OV, Plotnikova YEV, Shabalov NP. Sindrom giperandrogenii i yego osobennosti v podrostkovom vozraste. *Pediatr.* 2012;3(3):79-88.
- Barrett-Khill F. Kosmeticheskaya khimiya dlya kosmetologov i dermatologov. Moskva: Kosmetika i meditsina; 2017. 232 s.
- Batkayev EA, Molodova YUS. Aknekutan v terapii akne: novaya skhema nizkikh doz. *Klin Dermatol Venerol.* 2014;12(2):84-90.
- Burka OA. Suchasni pidkhody do diahnostyky rozpovsyudzhennykh form hiperandrogeniyi v zhinkoh reproduktyvnoho viku. *Ohlyad literatury. Chastyna 1. Reproduktyvna Endokrynol.* 2019;2(46):39-45.
- Burtseva GN. Sovershenstvovaniye terapii akne na osnovе kliniko-mikrobiologicheskogo issledovaniya [Avtoreferat]. Moskva: FGAOU VO Pervyy Moskovskiy gosudarstvennyy meditsinskyy universitet imeni I.M. Sechenova; 2019. 24 s.
- Veropotvelyan PN. Hyperandrogeniya y ee lechenye. *Med Aspekty Zdorovya Zhinky.* 2011;5(45):51-7.
- Durinyan ER. Patogenez, differentsialnaya diagnostika i printsipy lecheniya giperandrogenii. *Akusherstvo Ginekol.* 2002;4:62-4.
- Kalyuzhna LD, Petrenko AV. Tyazhki formy akne: mozhyvosti likuvannya. *Ukr Med Chasopys.* 2014;6:67-9.
- Kaminsky W, Tatarchuk TF, Dubossarska YUO. ta in. Natsionalny konsensus shchodo vedennya patsiyentok iz hiperandrogeniyeyu. *Reproduktyvna Endokrynol.* 2016;4(30):19-31.
- Kokhan MM, Keniksfest YUV, Polishchuk AI. Obosnovanny vybor naruzhnoy terapii razlichnykh form akne. *Vestnik Dermatol Venerol.* 2016;92(2):81-6.
- Mikityuk MR, Khizhnyak OO. Sindrom giperandrogenii: diagnostika i lecheniye s pozitsiy klinicheskoy endokrinologii. *Miznarodnij endokrinologicheskij zhurnal.* 2020;16(8):662-8. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222887.
- Polion NM, Dyudyun AD, Horbuntsov W, Antypova ZHA. Akne i aknepodibni dermatozy. *Dermatovenerol Kosmetol Seksopatol.* 2018;4(1):87-98.
- Prilepskaya VN. Kontratsseptivy s antiandrogennym efektom. *Akusherstvo Ginekol.* 2009;1:21-3.
- Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Abdulayeva RG. Gormonalnaya kontratsseptiya u podrostkov i molodykh zhen-shchin. *Farmateka.* 2009;175(1):10-6.
- Sanakoyeva EG. Mnogofaktornyy analiz osobennostey techeniya, diagnostiki i lecheniya akne sredney i tyazheloy stepeney tyazhesti kak osnova sovershenstvovaniya kachestva meditsinskoy pomoshchi [Dissertatsiya]. Moskva: TSNMB FGAOU VO Pervyy MGIMU im. I.M. Sechenova; 2018. 267 s.
- Sol'skiy SYA. Pytannya patohenezu, diahnostyky ta likuvannya hiperandrogeniyi. *Zhinochyy Likar.* 2006;3:8-15.
- Syusyuka VG, Sergiyenko MYU, Makurina GI, Yershova YEA. Androgennyi profil u zhenshchin s akne na fone sindroma polikistozna yaichnikov. V: Krotkova Ye, redaktor. Aktual'nyye problemy biokhimi. *Chornik mater. nauch.-prakt. konf s mezhdunar uchastiyem;* 2021 Yanv 28-29; Grodno. Grodno: Grodnenskiy gosudarstvennyy meditsinskyy universitet; 2021. s. 237-40.
- Syusyuka VH, Serhiyenko MYU, Makurina HI, Yershova OA, Chornenka AS. Sindrom polikistoznykh yayechnykhiv: kliniko-patohenetichni aspekty multydystypinarnoyi problemy. *Reproduktyvna Zdorovya Zhinky.* 2021;2(47):7-14.
- Ernandes YEI, Margolina A. Novaya kosmetologiya: osnovy sovremennoy kosmetologii. Moskva: Kosmetika i meditsina; 2017. 592 s.
- Kaminsky A, Florez-White M, Bagatin E, Arias MI. Large prospective study on adult acne in Latin America and the Iberian Peninsula: risk factors, demographics, and clinical characteristics. *Int J Dermatol.* 2019;58(11):1277-82. doi: 10.1111/jid.14441.
- Aschoff R, Möller S, Haase R, Kuske M. Tolerability and Efficacy of Clindamycin/Tretinoin versus Adapalene/Benzoyl Peroxide in the Treatment of Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2021;20(3):295-301. doi: 10.36849/JDD.2021.5641.
- Bagatin E, Freitas T, Rivitti-Machado MC, Machado M, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha M. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1)62-75. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198203.
- Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new? *Int J Cosmetic Sci.* 2014;36(3):187-94. doi: 10.1111/ics.12122.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-55. doi: 10.1038/nrmi-cro.2017.157.
- Caputo V, Fiorella S, Curiale S, Caputo A, Niceta M. Refractory acne and 21-hydroxylase deficiency in a selected group of female patients. *Dermatol.* 2010;220(2):121-7. doi: 10.1159/000277608.
- Chamaie-Nejad F, Saeidi S, Najafi F, Ebrahimi A, Rahimi Z, Shakiba E, Rahimi Z. Association of the CYP17 MSP A1 (T-34C) and CYP19 codon 39 (Trp/Arg) polymorphisms with susceptibility to acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2018;3(2):183-6. doi: 10.1111/ced.13321.
- Conforti C, Zalaudek I, Vezzoni R, Retrosi C, Fai A, Fadda S, et al. Chemical peeling for acne and melasma: current knowledge and innovations. *G Ital Dermatol Venerol.* 2020;155(3):280-5. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06425-3.
- Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. *Int J Dermatol.* 2021;60(6):672-85. doi: 10.1111/jid.15390.
- Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(6):479-88. doi: 10.1007/s40257-014-0099-z.
- Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017;31(S5):8-12. doi: 10.1111/jdv.14374.
- Dreno B, Aravitskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez VM, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(12):2038-47. doi: 10.1111/jdv.13965.
- Dreno B, Bettoli V, Aravitskaia E, Sanchez VM, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;32(5):812-9. doi: 10.1111/jdv.14820.
- Dreno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(S1):18-24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1.
- Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2152-60. doi: 10.1038/jid.2013.21.
- Fox L, Songradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules.* 2016;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063.
- Gao Y, Yu B, Mao J, Wang X, Nie M, Wu X. The prevalence of heterozygous CYP21A2 deficiency in patients with idiopathic acne, hirsutism, or both. *Endocrinol.* 2020;67(3):665-72. doi: 10.1007/s12020-019-02104-7.
- George RM, Sridharan R. Factors Aggravating or Precipitating Acne in Indian Adults: A Hospital-Based Study of 110 Cases. *Indian J Dermatol.* 2018;63(4):328-31. doi: 10.4103/jid.IJD_565_17.
- Gieler U, Gieler T, Kupfer JP. Acne and quality of life – impact and management. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29(S4):12-4. doi: 10.1111/jdv.13191.
- Gilbert DJ. How I Use Photodynamic Therapy with 5-Aminolevulinic Acid in My Clinical Practice. *Cosmetic Photodynamic Therapy. Aesthet Dermatol Basel.* 2016;3:123-32. doi: 10.1159/000439343.
- Global Health Metrics. Institute for Health Metrics and Evaluation. Acne vulgaris - Level 3 cause [Internet]. USA: Global Health Metrics; 2019. Available from: https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/acne-vulgaris-level-3-cause.
- Grice EA, Kong KH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Sci.* 2009;324(5931):1190-2. doi: 10.1126/science.1171700.
- Hoover WD, Davis SA, Fleischer AB, Feldman SR. Topical antibiotic monotherapy prescribing practices in acne vulgaris. *J Dermatol Treat.* 2014;25(2):97-9. doi: 10.3109/09546634.2013.852297.

43. Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM. European Handbook of Dermatological Treatments. Third edition. Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2015. 1579 p.
44. Kontochristopoulos G, Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):179-82. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.011.
45. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, Coutifaris C, Casson PR, Brzyski RG et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5305-13. doi: 10.1210/jc.2010-1123.
46. Lidaka L, Bekere L, Lazdane G, Dzivite-Krisane I, Kivite-Urtane A, Gailite L. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia-Causing Alleles in Adolescent Girls with PCOS and in Risk Group for PCOS Development. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(6):980. doi: 10.3390/diagnostics11060980.
47. Mahto A. Acne vulgaris. *Med.* 2017;45(6):386-9. doi: 10.1016/j.mpmed.2017.03.003.
48. Marron SE, Chernyshov PV, Tomas-Aragones L. Quality-of-Life Research in Acne Vulgaris: Current Status and Future Directions. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(4):527-38. doi: 10.1007/s40257-019-00438-6.
49. Marson JW, Baldwin HE. An Overview of Acne Therapy, Part 1: Topical therapy, Oral Antibiotics, Laser and Light Therapy, and Dietary Interventions. *Dermatol Clin.* 2019;37(2):183-93. doi: 10.1016/j.det.2018.12.001.
50. Moradi TS, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1(15029). doi: 10.1038/nrdp.2015.29.
51. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
52. Morton CA, Szeimies R-M, Bassett-Seguín N, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Hædersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):2225-38. doi: 10.1111/jdv.16017.
53. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic MZ, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1261-8. doi: 10.1111/jdv.13776.
54. Özkesici KB. Comparison of the psychosocial impact of acne in adolescents and adults; body satisfaction, self-esteem, and quality of life. *J Cosmet Dermatol.* 2021;21(2):836-43. doi: 10.1111/jocd.14151.
55. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):157-61. doi: 10.4161/derm.1.3.8473.
56. Peña AS, Witche SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi Maria G, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020;18(1):72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x.
57. Pistone D, Meroni G, Panelli S, D'Auria E, Acunzo M, Pasala AR, et al. A Journey on the Skin Microbiome: Pitfalls and Opportunities. *International journal of molecular sciences.* 2021;22(18):9846. doi: 10.3390/ijms22189846.
58. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. *F1000Res.* 2018;7(F1000 Faculty Rev):1953. doi: 10.12688/f1000research.15659.1.
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):426-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.
60. Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S. Acne in women. *Br J Dermatol.* 2015;172(S1):20-6. doi: 10.1111/bjd.13638.
61. Sereffican B, Tuman TC, Tuman BA, Parlak AH. Type D personality, anxiety sensitivity, social anxiety, and disability in patients with acne: a cross-sectional controlled study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(1):51-7. doi: 10.5114/ada.2019.82824.
62. Sevimli DB. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res.* 2019;47(7):2987-92. doi: 10.1177/0300060519847367.
63. Shaheen B, Gonzalez M. Acne sans P. acnes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):1-10. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04516.x.
64. Stamu-O'Brien C, Jafferany M, Carniciu S, Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: Psychological aspects and effects of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1080-3. doi: 10.1111/jocd.13765.
65. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1153-60. doi: 10.1210/jc.2007-2430.
66. Syusyuka VG, Sergienko MY, Makurina GI, Yershova OA, Chornenka AS. Characteristics of phenotypes (clinical variants) of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age. *Women's Reproductive Health.* 2021;2(4):27-31. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232519.
67. Tan JKL, Bhathe K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl 1):3-12. doi: 10.1111/bjd.13462.
68. Trompezinski S, Weber S, Cadars B, Larue F, Ardiet N, Chavagnac-Bonneville M, et al. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and Propionibacterium acnes proliferation. *Clin Cosmetol Investig Dermatol.* 2016;9:233-9. doi: 10.2147/CCID.S110655.
69. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
70. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 268 p.
71. Xu Shuangyan, Zhu Y, Hu H, Liu X, Li L, Yang B, et al. The analysis of acne increasing suicide risk. *Med (Baltimore).* 2021;100(24):e26035. doi: 10.1097/MD.00000000000026035.
72. Zacche MM, Caputo L, Filippis S, Dindelli M, Ferrari A. Efficacy of myoinositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(8):508-13. doi: 10.1080/09513590903015544.
73. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Bersonet DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-73. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
74. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):527-32. doi: 10.1111/jdv.12298.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2022. – Дата першого рішення 11.01.2022. – Стаття подана до друку 15.02.2022