

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОСЮТА МИРОСЛАВА АНДРІЇВНА

УДК 618.11-008.6-02:616.53-002-079.4-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ АКНЕ
ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ДИСФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ**

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Мирослава КОСЮТА

Науковий керівник: Вдовиченко Ю. П., член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук професор

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Косюта М. А. Диференційований підхід до лікування акне при різних формах дисфункції яєчників. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2026.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування акне у молодих жінок, хворих на дисфункцію яєчників різного генезу, на підставі розробки та впровадження диференційованого підходу до використання направленої гормональної терапії.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі завдання: оцінити залежність виразності перебігу акне від віку хворих та спадкової схильності; дослідити гормональний статус і стероїдний профіль сечі у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників; оцінити зміни продукції шкірного сала за допомогою комп'ютеризованого себометра у жінок хворих на акне, з дисфункцією яєчників; оцінити якість життя хворих жінок, хворих на акне та різні форми дисфункції яєчників; удосконалити та впровадити диференційований підхід до використання направленої гормональної корекції у жінок, хворих на акне, з дисфункцією яєчників різного генезу.

Об'єкт дослідження – акне у жінок з різними формами дисфункції яєчників. Предмет дослідження – клінічний перебіг, гормональні розлади та якість життя у хворих на акне жінок з різними формами дисфункції яєчників, ефективність терапії гормональними препаратами. Методи дослідження – клінічні, інструментальні, ехографічні, лабораторні, мікробіологічні, психологічні та статистичні. Вперше у жінок, хворих на акне, з різними формами дисфункції яєчників, з них у переважної більшості (71,4%, 50 жінок) деталізовано генез дисфункції – гіперандрогенію яєчничової, змішаної та невизначеної форми, проведено комплексне вивчення гормонального фону і стероїд-

ного профілю сечі, що дозволило розширити дані про патогенез порушень репродуктивного здоров'я і дерматологічного статусу та обґрунтувати необхідність підвищення ефективності лікування. Проведено дослідження змін продукції шкірного сала за допомогою комп'ютеризованого себометра та оцінка якості життя у жінок, хворих на акне з різними формами дисфункції яєчників. Науково обґрунтовано та впроваджено диференційований підхід до використання направленої гормональної корекції у жінок, хворих на акне, з дисфункцією яєчників різного генезу. Проведена порівняльна оцінка клінічних та лабораторних проявів акне у жінок, хворих на дисфункцію яєчників різного генезу. Показано негативний вплив гіперандрогенії на клінічний перебіг акне, представлено ефективність різних інструментальних та лабораторних показників в оцінці ступеня тяжкості акне та проявів дисфункції яєчників. Розроблено диференційований підхід до використання різних методів направленої гормональної корекції у жінок, хворих на акне, з дисфункцією яєчників різного генезу, надано оцінку змін клінічних, лабораторних, інструментальних, мікробіологічних та психологічних показників.

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2023 по 2026 рр. Для достовірності клінічних і лабораторних показників у ході проведеної роботи було розроблено критерії відбору і виключення хворих із дослідження. У результаті скринінгового обстеження в дослідження увійшло 70 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників, у переважної більшості яких – 50 (71,4%) жінок – було діагностовано гіперандрогенію (ГА) яєчникового, змішаного та невизначеного генезу, ці жінки увійшли до основних груп дослідження. До контрольної групи увійшли 20 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії.

Результати проведених досліджень свідчать, що при детальному аналізі виразності перебігу акне від віку хворих та спадкової схильності виявлено, що всі обстежені жінки хворіли на середній ступінь тяжкості акне та мали

дисфункцію яєчників, з них у переважній більшості (71,4%, 50 жінок) деталізовано генез дисфункції – гіперандрогенію яєчничової, змішаної та невизначеної форми, причому у віковій групі до 30 років їхня кількість становила 68,2%, у групі після 30 років – 76,9%. При дослідженні спадкову схильність захворюваності на акне по лінії батьків відмічали 64,0% хворих (32 особи). Багатофакторний аналіз зв'язку клінічних характеристик з наявністю акне в залежності від віку хворих та спадкової схильності показав його достовірну зворотну кореляційну залежність від віку хворих ($r=-0,34$; $p=0,023$) та пряму кореляційну залежність від спадкової схильності, коли в сімейному анамнезі акне спостерігалось у матері ($r=0,555$; $p=0,015$). Встановлено, що рівень змін гормонального статусу у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників, суттєво не впливає на тяжкість перебігу захворювання – при зіставленні рівня білкових і стероїдних гормонів та значень діагностичного індексу акне було визначено зворотну достовірну кореляцію тільки для змін рівня ДГЕА-С ($r=-0,45$; $p=0,041$). Зниження рівня ДГЕА-С при більш вираженому перебігу акне ілюструє можливу залежність перебігу захворювання від виразності ГА надниркового генезу. Зміни гормонального статусу в крові пацієток, хворих на акне та ГА, дозволили констатувати явище гіперандрогенії, однак аналіз змін рівня гормонів не представляє можливим з достовірністю визначити форму гіперандрогенних змін, її можна отримати тільки при аналізі стероїдного профілю сечі, який проводився перед початком лікування пацієткам для раціонального підбору системної терапії з використанням гормональних препаратів. В ході аналізу даних стероїдного профілю сечі до лікування у 50 (71,4%) жінок були констатовані різні форми гіперандрогенії: у 28,0% – яєчничова форма ГА (сума 17-КС – $35,9\pm 8,2$, підвищена дискримінанта ван де Калсейде – $3,1\pm 1,2$, що ілюструє наявність синдрому полікістозу яєчників), у 32,0% – змішана форма ГА (підвищення суми 17-КС до $48,9\pm 6,4$, дискримінанти ван де Калсейде – до $3,6\pm 0,3$, що свідчить про ураження як яєчників, так і наднирників), у 40% хворих виявлено підви-

щення активності 5α -редуктази до $2,8\pm 0,3$, що було нехарактерним для яєчникової і змішаної форм ГА – невизначена форма ГА, а у жінок контрольної групи підвищеною була тільки сума 17-КС – $35,0\pm 3,2$ при нормальному значенні дискримінанти ван де Калсейде – $3,1\pm 1,2$ і ДГЕА-С – $9,8\pm 0,4$, що не характерно для ГА і свідчить про інші типи дисфункції яєчників. У всіх пацієнток, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників, реєстрували висипи на шкірі обличчя і тулуба у себорейних зонах. Підвищення сальності шкіри обличчя і волосяної ділянки голови відмічали 55 пацієнток (78,6%). Себостатичний ефект при диференційованій гормональній терапії у досліджуваних групах жінок виражався у зниженні продукції шкірного сала більш ніж на 25% від початкового рівня у I, II і контрольній групах ($p < 0,05$), при аналізі динаміки показників себометрії до і після лікування в III групі не зареєстровано достовірного зниження продукції шкірного сала ($p > 0,05$), що відображає недоцільність призначення препаратів ЦПА-ОК без визначення форми ГА. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок тривалості перебігу акне і середніх значень ДІЯЖ ($r = -0,528$; $p = 0,037$), що свідчить про примирення жінок з недоліками своєю зовнішністю, а можливо і відсутністю віри у вилікування, в результаті чого пацієнтки припиняють звертати увагу на вугрові висипи. Покращення якості життя пацієнток на тлі призначеної нами гормональної терапії реєструвались вже через 3 міс. від початку лікування незалежно від використовуваних лікувальних препаратів ($p < 0,05$). Найкращі результати щодо показника якості життя були отримані у II групі, де застосовувався ЦПА-ОК і кортикостероїдний препарат в лікувальній дозі – з $16,9\pm 3,2$ до $2,7\pm 1,1$ бали, що, у свою чергу, не було пов'язано тільки з покращенням шкірного процесу, оскільки позитивна динаміка клінічних симптомів акне в перших двох і контрольній групах була ідентичною (через 6 міс. зареєстровано зниження продукції шкірного сала на 25%, 37% і 25% для пацієнток першої, другої і контрольної досліджуваних груп відповідно).

Зареєстрована ефективність застосування контрацептиву з ципротерон ацетатом при лікуванні акне середнього ступеня тяжкості у жінок з яєчниковою формою ГА, комбінованої терапії з ципротерон ацетатом і метилпреднізолоном в лікувальній дозі при змішаній формі ГА та низько-дозованого орального контрацептиву, що містить дезогестрел, в контрольній групі – динаміка діагностичного індексу акне становила 96,8%, 97,1% та 88,4% відповідно, тоді як у групі хворих з невизначеною формою ГА, що отримували лікування ципротерон ацетатом і метилпреднізолоном у низькій дозі – лише 52,2%. Звертає на себе увагу, що через місяць після закінчення курсу лікування загальний досягнутий ефект зберігся у жінок II групи ($p < 0,001$), незначно погіршився у жінок I та контрольної та груп ($p < 0,005$), тоді як в III групі досягнутий ефект не зберігся – відбулося суттєве погіршення ($p > 0,05$), що свідчить про значимість визначення до лікування саме форми гіперандрогенії за походженням для ефективного лікування жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості, з дисфункцією яєчників.

Ключові слова: акне, дисфункція яєчників, безпліддя, ендокринні розлади, запалення, вагінальний дисбіоз, дерматит, кератоз, алопеція, лікування, гормональна контрацепція, диференційований підхід.

ANNOTATION

Kosiuta M. A. Differentiated approach to treatment acne at the different forms of ovarian dysfunction. Qualified scientific work as a manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2026.

The dissertation focuses on improving the efficacy of acne treatment in young women with ovarian dysfunction of various origins, based on the development and implementation of a differentiated approach to targeted hormonal therapy.

To achieve the set goal, the following tasks were defined: to evaluate the correlation between acne severity, patient age, and hereditary predisposition; to investigate the hormonal status and urinary steroid profile in women with acne and

ovarian dysfunction; to assess changes in sebum production using a computerized sebumeter in women with acne and ovarian dysfunction; to evaluate the quality of life in women suffering from acne and various forms of ovarian dysfunction; to improve and implement a differentiated approach to the use of targeted hormonal correction in women with acne and ovarian dysfunction of various origins.

Object of investigation: acne in women with various forms of ovarian dysfunction. Subject of investigation: the clinical course, hormonal disorders, and quality of life in women with acne and various forms of ovarian dysfunction, as well as the efficacy of hormonal therapy. Research methods: clinical, instrumental, echographic (ultrasound), laboratory, microbiological, psychological, and statistical. For the first time, in women with acne and various forms of ovarian dysfunction where the majority (71.4%, 50 women) presented with detailed etiologies including ovarian, mixed, and unspecified hyperandrogenism – a comprehensive study of the hormonal background and urinary steroid profile was conducted. This allowed for the expansion of data regarding the pathogenesis of reproductive health disorders and dermatological status, providing a rationale for the necessity of improving treatment efficacy. The study examined changes in sebum production using a computerized sebumeter and assessed the quality of life in women with acne and various forms of ovarian dysfunction. A differentiated approach to the use of targeted hormonal correction was scientifically justified and implemented for women with acne and ovarian dysfunction of various origins. A comparative evaluation of the clinical and laboratory manifestations of acne in women with ovarian dysfunction of various origins was conducted. The negative impact of hyperandrogenism on the clinical course of acne was demonstrated, and the effectiveness of various instrumental and laboratory parameters in assessing the severity of acne and manifestations of ovarian dysfunction was presented. A differentiated approach to the use of various methods of targeted hormonal correction was developed for women with acne and ovarian dysfunction of various origins; an evaluation of changes in clinical, laboratory, instrumental, microbiological, and psychological parameters was provided.

The planning and execution of all studies were carried out between 2023 and 2026. To ensure the reliability of clinical and laboratory parameters, inclusion and exclusion criteria were developed for the study. Following a screening examination, 70 women with moderate acne and ovarian dysfunction were enrolled. In the vast majority of these cases – 50 women (71.4%) – hyperandrogenism (HA) of ovarian, mixed, and unspecified origin was diagnosed; these patients formed the main study groups. The control group consisted of 20 women with moderate acne and ovarian dysfunction resulting from hypoestrogenism and hypoprogesteronemia.

The study results indicate that a detailed analysis of acne severity in relation to patient age and hereditary predisposition revealed that all examined women suffered from moderate acne and ovarian dysfunction. In the vast majority of cases (71.4%, 50 women), the etiology of the dysfunction was identified as ovarian, mixed, or unspecified hyperandrogenism. Specifically, this group accounted for 68.2% of patients in the under-30 age group and 76.9% in the over-30 age group. Regarding hereditary factors, 64.0% of the patients (32 individuals) reported a family history of acne on the paternal or maternal side. Multivariate analysis of the relationship between clinical characteristics and the presence of acne, depending on patient age and hereditary predisposition, showed a significant inverse correlation with age ($r=-0.34$; $p=0.023$) and a direct correlation with hereditary predisposition, specifically when a family history of acne was observed in the mother ($r=0.555$; $p=0.015$). It was established that the degree of changes in hormonal status in women with acne and ovarian dysfunction does not significantly affect the severity of the disease. When comparing protein and steroid hormone levels with Acne Diagnostic Index values, a significant inverse correlation was identified only for changes in DHEA-S levels ($r=-0.45$; $p=0.041$). The decrease in DHEA-S levels associated with a more severe clinical course of acne illustrates a potential dependence of the disease progression on the severity of adrenal hyperandrogenism. While changes in the blood hormonal status of patients with acne and HA confirmed the presence of hyperandrogenism, the analysis

of hormone levels alone does not allow for a reliable determination of the specific form of hyperandrogenetic changes. This information can only be obtained through an analysis of the urinary steroid profile, which was conducted prior to treatment to ensure the rational selection of systemic hormonal therapy. Analysis of the pre-treatment urinary steroid profile in 50 (71.4%) women confirmed various forms of hyperandrogenism: ovarian HA was found in 28.0% (total 17-KS – 35.9 ± 8.2 , elevated van de Calseijde discriminant – 3.1 ± 1.2 , illustrating the presence of polycystic ovary syndrome); mixed HA was identified in 32.0% (increase in total 17-KS to 48.9 ± 6.4 and van de Calseijde discriminant to 3.6 ± 0.3 , indicating both ovarian and adrenal involvement). In 40% of patients, an increase in 5α -reductase activity to 2.8 ± 0.3 was detected, which was uncharacteristic of ovarian or mixed forms and classified as unspecified HA. In the control group, only the total 17-KS was elevated (35.0 ± 3.2), while the van de Calseijde discriminant (3.1 ± 1.2) and DHEA-S (9.8 ± 0.4) remained within normal ranges, which is not characteristic of HA and indicates other types of ovarian dysfunction. All patients with moderate acne and ovarian dysfunction presented with skin eruptions in the seborrheic zones of the face and trunk. Increased oiliness of the facial skin and scalp was reported by 55 patients (78.6%). The sebostatic effect of differentiated hormonal therapy in the study groups was evidenced by a reduction in sebum production of more than 25% from baseline in Group I, Group II, and the control group ($p < 0.05$). However, analysis of sebometry dynamics before and after treatment in Group III showed no significant decrease in sebum production ($p > 0.05$). This reflects the inappropriateness of prescribing CPA-OC drugs without prior determination of the specific form of HA. An inverse correlation was established between the duration of acne and average DLQI scores ($r = -0.528$; $p = 0.037$), suggesting that women may become resigned to their appearance or lose faith in recovery, eventually causing them to stop paying attention to acne eruptions. Improvement in the patients' quality of life during the prescribed hormonal therapy was recorded as early as 3 months after the start of treatment, regardless of the medications used ($p < 0.05$). The most significant results in quality of life scores were obtained in Group II,

where CPA-OC and a therapeutic dose of a corticosteroid drug were administered – improving from 16.9 ± 3.2 to 2.7 ± 1.1 points. This improvement was not solely related to the skin condition, as the positive dynamics of clinical acne symptoms in the first two groups and the control group were identical (after 6 months, a reduction in sebum production of 25%, 37%, and 25% was recorded for patients in the first, second, and control study groups, respectively).

The efficacy of using a cyproterone acetate-containing contraceptive was recorded for the treatment of moderate acne in women with ovarian HA. For mixed HA, combined therapy with cyproterone acetate and a therapeutic dose of methylprednisolone was effective, as was a low-dose oral contraceptive containing desogestrel in the control group. The dynamics of the Acne Diagnostic Index were 96.8%, 97.1%, and 88.4%, respectively. In contrast, the group of patients with unspecified HA, who received cyproterone acetate and a prophylactic dose of methylprednisolone, showed a dynamics of only 52.2%. Notably, one month after the end of the treatment course, the overall effect was maintained in Group II ($p < 0.001$) and slightly decreased in Group I and the control group ($p < 0.005$). However, in Group III, the achieved effect was not sustained, showing significant deterioration ($p > 0.05$). This underscores the clinical importance of identifying the specific etiology of hyperandrogenism prior to treatment for the effective management of women with moderate acne and ovarian dysfunction.

Keywords: acne, ovarian dysfunction, infertility, endocrine disorders, inflammation, vaginal microbiome, dermatitis, keratosis, alopecia, treatment, hormonal contraception, differentiated approach.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Косюта МА. Особливості гормональної контрацепції при дисфункції яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:54–60. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-8
Фахове видання категорії Б (ISSN 2788-6190)

2. Косюта МА. Медико-соціальні та дерматологічні аспекти у жінок з передменструальним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;1:47–50. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-01-07 **Фахове видання категорії Б** (ISSN 2788-6190)

3. Косюта МА. Клінічні аспекти акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;2:119–22. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-19 **Фахове видання категорії Б** (ISSN 2788-6190)

4. Косюта МА. Особливості ендокринологічного статусу при акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;3(1):69–73. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-03.1-09 **Фахове видання категорії Б** (ISSN 2788-6190)

5. Косюта МА. Дерматологічний індекс якості життя при акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(1):134–9. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-20 **Фахове видання категорії Б** (ISSN 2788-6190)

6. Косюта МА. Показники динаміки дерматологічного індексу якості життя в результаті лікування акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;1(1):120–7. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-20 **Фахове видання категорії Б** (ISSN 2788-6190)

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 14 |
| ВСТУП..... | 15 |
| РОЗДІЛ 1 | |
| СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ АКНЕ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ | |
| ДИСФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ..... | 20 |
| 1.1 Актуальність проблеми акне в сучасній дерматології..... | 20 |
| 1.2 Етіологія акне..... | 22 |
| 1.2.1 Гіперандрогенія..... | 23 |
| 1.2.2 Синдром полікістозу яєчників..... | 24 |
| 1.3 Патогенетичні механізми акне..... | 27 |
| 1.4 Клініка акне..... | 33 |
| 1.5 Діагностика та лікування акне..... | 35 |
| 1.5.1 Діагностика акне..... | 35 |
| 1.5.2 Сучасні методики лікування акне..... | 37 |
| 1.5.3 Місцева терапія акне..... | 39 |
| 1.5.4 Системна терапія акне..... | 47 |
| 1.5.5 Підтримуюча терапія та вакцинотерапія в лікуванні акне..... | 49 |
| РОЗДІЛ 2 | |
| МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 53 |
| 2.1 Загальна характеристика хворих..... | 53 |
| 2.2 Методи дослідження..... | 59 |
| 2.3 Статистичний аналіз результатів дослідження..... | 65 |
| РОЗДІЛ 3 | |
| РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ | |
| ТА ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 67 |
| 3.1 Клінічна та дерматологічна характеристика хворих..... | 67 |
| 3.2 Результати гормональних методів досліджень до лікування..... | 73 |

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК, ХВОРИХ НА АКНЕ

З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ДИСФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ..... 82

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ 102

ВИСНОВКИ 115

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 118

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 119

ДОДАТКИ 143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

An – андростерон

DHEA – дегідроепіандростерон

Et – етіохоланолон

11-Keto-An – 11-кетоандростерон

11-Keto-Et – 11-кетоетіохоланолон

11-OH-An – 11 β -гідроксиандростерон

11-OH-Et – 11 β -гідроксиетіохоланолон

An/Et – активність 5 α -редуктази

ГА – гіперандрогенія

ГКС – глюкокортикостероїд

ДІА – діагностичний індекс акне

ДГЕА-С – дегідроепіандростерон сульфат

ДІЯЖ – дерматологічний індекс якості життя

ДЗГ – комбінований оральний контрацептив, що містить дезогестрел

ІТЕ – індекс терапевтичного ефекту

ЕЕ – етинілестрадіол

Е2 – естрадіол

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

П – прогестерон

СПКЯ – синдром полікістозу яєчників

Т – тестостерон

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЦПА-ОК – ципротерона ацетат, що містить комбінований оральний
контрацептив

ВСТУП

Актуальність теми

Акне (вульгарні вугрі) – це поліморфне мультифакторіальне захворювання з генетичною схильністю, найбільш розповсюджена патологія шкіри серед різних дерматозів. На акне, за даними багатьох авторів, страждають до 85% жінок у віці від 12 до 25 років [3, 87], у переважної більшості пацієнток до 18–20 років реєструється рецидив захворювання, однак у 20% інволюція йде більш повільно, а у 5% хворих акне спостерігається навіть у зрілому віці. У результаті запально-деструктивних процесів у дермі та епідермісі формуються стійкі дисхромії, утворюються глибокі деформуючі рубці, толерантні до більшості методів лікування [7, 90].

Патогенетичними факторами розвитку акне є гіперсекреція сальних залоз і зміни якісних параметрів себума та епідермальних ліпідів; патологічна кератинізація фолікулярного каналу в інфундібулярній частині (між сальною залозою і поверхнею епідермісу); інтенсивна колонізація *Propionibacterium acnes* у сальних залозах; розвиток запальної реакції у перифолікулярних зонах [44, 98].

Останнім часом велике значення надається порушенню у жінок функції статевих залоз з виникненням гіперандрогенії (ГА) і підвищеної чутливості тканин-мішеней до андрогенів. У світі 15–30% жінок мають різні ознаки ГА [30, 65]. Терапія клінічних проявів ГА у вигляді акне, себореї і гірсутизму у молодих жінок особливо актуальна з огляду на широкі можливості застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК) з антиандрогенним компонентом [22, 113]. Однак успіх лікування залежить від правильності підбору терапії, її патогенетичного обґрунтування. Введення до схеми лікування акне естроген-гестагенних препаратів потребує визначення форми ГА. Без цих обстежень призначення КОК може бути недоцільним, оскільки при наднирковій і периферичній формах ГА немає точки дотику даних препаратів [59, 114]. В той же час, при яєчниковій і змішаній

формах можливо досягнення стійкого клінічного ефекту при прийомі КОК з антиандрогенним компонентом. Це свідчить про необхідність розробки диференційованого підходу до лікування хворих на акне з дисфункцією яєчників різного генезу, що повинно підвищити ефективність терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом ініціативно-пошукової наукової роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України «Диференційований підхід до лікування акне при різних формах дисфункції яєчників», номер державної реєстрації 0123U102447, термін виконання 2023–2027 роки. Авторка є головним виконавцем.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування акне у жінок репродуктивного віку, хворих на різні форми дисфункції яєчників, на підставі розробки та впровадження диференційованого підходу до використання направленої гормональної терапії.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі **завдання**.

1. Оцінити залежність виразності перебігу акне від віку хворих та спадкової схильності.
2. Дослідити гормональний статус і стероїдний профіль сечі у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників.
3. Оцінити зміни продукції шкірного сала за допомогою комп'ютеризованого себометра у жінок хворих на акне з дисфункцією яєчників.
4. Оцінити якість життя хворих жінок, хворих на акне та різні форми дисфункції яєчників.
5. Удосконалити та впровадити диференційований підхід до використання направленої гормональної корекції у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників різного генезу.

Об'єкт дослідження – акне у жінок з різними формами дисфункції яєчників.

Предмет дослідження – клінічний перебіг, гормональні розлади та якість життя у хворих на акне жінок з різними формами дисфункції яєчників, ефективність терапії гормональними препаратами.

Методи дослідження – клінічні, інструментальні, ехографічні, лабораторні, мікробіологічні, психологічні та статистичні.

Наукова новизна досліджень

Вперше у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників, з них у переважної більшості (71,4%, 50 жінок) деталізовано генез дисфункції – гіперандрогенію яєчничової, змішаної та невизначеної форми, проведено комплексне вивчення гормонального фону і стероїдного профілю сечі, що дозволило розширити дані про патогенез порушень репродуктивного здоров'я і дерматологічного статусу та обґрунтувати необхідність підвищення ефективності лікування. Проведено дослідження змін продукції шкірного сала за допомогою комп'ютеризованого себометра та оцінка якості життя у жінок, хворих на акне та різні форми дисфункції яєчників.

Науково обґрунтовано та впроваджено диференційований підхід до використання направленої гормональної корекції у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників різного генезу.

Практична значимість дослідження

Проведена порівняльна оцінка клінічних та лабораторних проявів акне у жінок, хворих на дисфункцію яєчників різного генезу. Показано негативний вплив різних форм дисфункції яєчників на клінічний перебіг акне.

Представлено ефективність різних інструментальних та лабораторних показників в оцінці виразності акне та проявів дисфункції яєчників.

Розроблено диференційований підхід до використання різних методів направленої гормональної корекції у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників різного генезу, та надано оцінку змін клінічних, лабораторних, інструментальних, мікробіологічних та психологічних показників.

Особистий вклад дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2023 по 2026 рр. Для достовірності клінічних і лабораторних показників у ході проведеної роботи було розроблено критерії відбору і виключення хворих із дослідження. У результаті скринінгового обстеження в дослідження увійшло 70 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників, у переважній більшості яких – 50 (71,4%) жінок – було діагностовано гіперандрогенію (ГА) яєчникового, змішаного та невизначеного генезу, ці жінки увійшли до основних груп дослідження. До контрольної групи увійшли 20 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії.

Авторкою самостійно зроблено забір і підготовку біологічного матеріалу, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, удосконалено та впроваджено диференційований підхід до використання направленої гормональної корекції у жінок, хворих на акне та різні форми дисфункції яєчників, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертації викладено в наукових працях, опублікованих у провідних фахових виданнях України, а також в частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи доповідалися й обговорювалися на наукових конференціях Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Київ, 2023–2025 рр.), засіданнях асоціацій дерматологів та акушер-гінекологів Львова та України (мм. Львів та Київ, 2023–2025 рр.).

Публікації

За темою кандидатської дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких усі статті обоособні, в рекомендованих МОН України наукових фахових виданнях категорії Б.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 145 сторінках друкованого тексту (основний текст розташований на 118 сторінках; список використаних джерел займає 24 сторінки), складається із анотації, вступу, аналізу сучасних аспектів лікування акне при різних формах дисфункції яєчників, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 213 найменувань, з них 82 джерела кирилицею і 131 – латиною, та додатків. Робота ілюстрована 16 таблицями та 23 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ АКНЕ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ДИСФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ

1.1 Актуальність проблеми акне в сучасній дерматології

Акне – це хронічне генетично обумовлене захворювання сальних залоз, пов'язане з їх підвищеною активністю у відповідь на стимуляцію андрогенами, фолікулярним гіперкератозом, життєдіяльністю мікроорганізмів, запальною реакцією тканин, яке проявляється виникненням на ділянках шкіри незапальних і запальних елементів [60, 62, 133, 169].

Факт, що це захворювання є актуальною проблемою в сучасній дерматології, не викликає сумнівів [10, 62, 79, 198]. Локалізація висипань на обличчі практично у всіх пацієнтів призводить до психоемоційних порушень, які переважно представлені дисморфофобією і дисморфоманією [20, 53, 59]. Попри те, що акне не відноситься до ургентних станів, наявність вугрів нерідко є причиною тривожності, зниження самооцінки, депресії, соціальної ізоляції і може навіть призводити до суїцидів [81, 169, 184]. Як підкреслюють С. Радько та співавтори (2019), виникнення психоемоційних порушень зумовлене розташуванням елементів акне на відкритих ділянках тіла [57]. Враховуючи високу розповсюдженість вугрової хвороби не тільки у період пубертату, а й у дорослому віці, фахівці вважають акне хворобою цивілізації, що вимагає пошуку нових алгоритмів лікування для запобігання прогресуванню психоемоційних травм, соціальної дизадаптації та депресивних станів [18, 19, 47, 80, 176].

Акне – одне з найбільш поширених захворювань шкіри, що вражає до 85-90% людей у віці від 12 до 25 років, зменшуючись до 10% у віці 45 років [6, 60, 105, 159, 199]. Пік клінічних проявів захворювання припадає на 14-17 років, що обумовлює особливу увагу до лікування цього захворювання саме у підлітковому віці – тільки 10% підлітків вдається уникнути цього

захворювання [47, 51, 208]. F. Yildirim та співавтори (2022) наголошують, що на середній і важкій ступінь тяжкості акне страждають близько 20% юнаків [208], з них майже чверть випадків захворювання регресує з формуванням косметичних дефектів, представлених рубцевими змінами, що суттєво знижує їхню якість життя, формує дисморфофобію [47, 59, 169, 184]. Проте, останнім часом все частіше зустрічається дебют акне у віці старше 25 років, і це спостерігається переважно у жінок [43, 55, 60, 93, 133, 208]. За даними І. В. Сідорової та співавторів (2020), частота акне у дорослих жінок становить 20–40%, зокрема понад 25% – у віці 40–49 років, до 15% – понад 50 років [70]. Вугрі у дорослих жінок, які мають торпідний перебіг, резистентні до дерматологічного лікування, поєднуються з іншими периферичними ознаками, часто асоціюються з різними формами дисфункції яєчників (ДЯ), зокрема, клінічною гіперандрогенією (ГА) і синдромом полікістозу яєчників (СПКЯ) [51, 60, 96, 178, 187, 190, 196].

Дисфункція яєчників – це багатofакторний генетично детермінований патологічний стан, в патогенезі якого відіграють важливу роль порушення гонадотропної регуляції і менструальної функції, гіперандрогенія, інсулінорезистентність, дисфункція жирової тканини й інші [18, 30, 51, 60, 61, 86, 141, 143, 165, 172, 187]. На основі доки ще відносно невеликої кількості досліджень можна спостерігати підвищену поширеність психічних розладів у жінок із різними формами ДЯ. До них відносяться депресія, генералізований тривожний розлад, розлади особистості, соціальна фобія, obsесивно-компульсивні розлади, синдроми дефіциту уваги і гіперактивності, розлади харчової поведінки [18, 19, 104, 115, 137, 183]. Біполярний афективний розлад, шизофренія та інші психотичні розлади у пацієнток із СПКЯ також зустрічаються частіше, ніж в загальній популяції. Більш висока поширеність психічних розладів у таких пацієнток, особливо депресивних і тривожних розладів, може бути обумовлена як ГА, так і виникаючими соматичними симптомами, зокрема й акне [61 73, 74, 174, 183, 208].

Наявність акне, іноді навіть в легкій формі, упродовж декількох років нерідко призводить до утворення вторинних змін шкіри (дисхромій, деформуючих рубців, кіст), викликаючи психологічні проблеми у хворих [19, 83]. Багато авторів відмічають, що виникнення вторинних змін шкіри (постакне) обумовлене не тяжкістю перебігу вугрової хвороби, а тривалістю захворювання, що диктує ранній початок раціональної терапії з диференційованим підходом для забезпечення успіху лікування [15, 62, 79, 149]. Як зазначають Н. Ю. Резніченко та співавтори (2024), часто неефективність терапії і психоемоційні розлади зумовлює безсистемне лікування у різних спеціалістів і, відповідно, зниження прихильності до лікування [60].

Таким чином, переважне виникнення симптоматики акне в пубертаті, хронічний перебіг і локалізація висипань на відкритих ділянках тіла, формування явищ постакне, навіть при легкій формі, значною мірою визначають наявність різних психологічних проблем у цієї групи хворих, знижують якість їхнього життя.

1.2 Етіологія акне

Основне значення в розвитку захворювання ряд авторів надає чиннику спадкової схильності, вірогідність розвитку акне у підлітків у разі наявності акне в анамнезі обох батьків становить 50% [44, 123, 198, 208]. О. І. Літус, А. В. Петренко (2017) спостерігали хворих з конглобатними вуграми, з них у половині випадків встановили спадкоємство дерматозу по батьківській лінії [44], вугровий висип у батьків і пробандів виявили М. Е. Запольський та співавтори (2023) і А. М. Layton та співавтори (2021) [28, 157]. Встановлено, що чим важчий ступінь акне, тим частіше простежується генетичний взаємозв'язок захворювання з найближчими родичами [44, 90, 105, 144].

Генетична детермінованість захворювання визначає зміни в гормональному фоні, які проявляються ГА різного генезу. Важливу роль в роз-

витку акне у жінок відіграє стан гіпоталамо-гіпофізарно-адренало-оваріальної системи, яка зазнає перебудови в пубертатному періоді і формує запуск різних форм дисфункції яєчників [52, 61, 87, 88, 178]. Акне є однією з ознак ГА, проте тяжкість дерматозу не залежить саме від ступеня тяжкості та вираженості ГА. Ефективність антиандрогенних препаратів при лікуванні вугрів побічно підтверджує значиму роль підвищення чоловічих статевих гормонів у розвитку акне у жінок [59, 60, 65, 96, 187].

1.2.1 Гіперандрогенія. Німецький учений С. Шмітц назвав шкіру «найбільшою ендокринною залозою в організмі людини» [102]. Вона бере активну участь в метаболізмі стероїдних статевих гормонів, зокрема, в екстрагландулярному утворенні андрогенів із стероїдів-попередників, будучи одночасно основною тканиною-мішенню для статевих стероїдних гормонів, зокрема андрогенів. Екскреція стероїдів шкірою наближається до рівня екскреції метаболітів стероїдних гормонів із сечею, складаючи 10 мг на добу [82, 105, 173].

Особливий інтерес представляє стимулюючий ефект андрогенів на функцію сальних залоз і волосяних фолікулів.

Андрогени стимулюють вироблення себума, саме з цієї причини у багатьох пацієнток висипання посилюються в передменструальний період. Окрім цього, акне частіше спостерігаються у жінок з ГА, наприклад, при синдромі полікістозних яєчників [59, 201]. Стрес також може викликати загострення захворювання, оскільки індукує вироблення кортикотропін-релізінг-гормона, глюкокортикоїдів і андрогенів, що сприяють виділенню прозапальних цитокінів і посилюють вироблення себума та запалення [19, 176].

Під гіперандрогенією мають на увазі симптомокомплекс порушень у сфері специфічних і метаболічних ефектів андрогенів в жіночому організмі, обумовлений патологією біосинтезу, транспорту і метаболізму андрогенних гормонів [65, 187]. У світі 15–30% жінок мають ті або інші

ознаки ГА [60]. Донині не знайдено пояснення такої високої частоти андрогенізації в популяції жінок, особливо європеїдної раси. У наукових роботах багатьох авторів зазначено незадовільну екологічну ситуацію, широке й іноді безконтрольне застосування медикаментозних засобів, інсоляцію і ряд інших чинників, що впливають на виникнення ГА [70, 96, 102, 176].

Клінічно ГА проявляється себореєю, акне, гірсутизмом і андроген-залежною алопецією [61, 70, 187]. ГА може проявлятися абсолютним збільшенням кількості гормонів (абсолютна ГА) або підвищеною чутливістю рецепторів до нормальної чи зниженої кількості андрогенів в організмі (відносна ГА). Початок функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади в пубертатному періоді проявляється в різкому збільшенні синтезу тестостерону [51, 178].

ГА буває оваріального і надниркового залозистого походження. Кожна з цих форм має функціональний або пухлинний генез. Безпосереднім завданням при лікуванні акне є корекція функціональних форм ГА [30, 51, 155].

До функціональної оваріальної ГА відноситься добре відомий синдром полікістозних яєчників і його особлива форма – стромальний текоматоз яєчників [23, 88].

1.2.2 Синдром полікістозу яєчників. Частота СПКЯ в жіночій популяції коливається від 3 до 10% (синдром Штейна-Левенталя, склерокістозні яєчники, синдром оваріальної ГА непухлинного генезу, гіперандрогенна дисфункція яєчників) [8, 78, 155]. Синдром пов'язаний з порушенням механізму гіпоталамічної регуляції гонадотропної функції гіпофіза і ЛГ-залежної оваріальної гіперсекреції андрогенів гіперплазованою тека-тканиною фолікулів і стромальними клітинами. Патогномонічна ознака СПКЯ – двостороннє збільшення яєчників. У жінок відзначаються порушення менструального циклу (частіше за типом олігоменореї, рідше – мено-/метроррагій,

вторинної або первинної аменореї), ановуляція, первинне або вторинне безпліддя, в 40% випадках – ожиріння, зустрічається галакторея, виявляються нейровегетативні розлади. Більшість хворих відмічають прогресуючий гірсутизм, при цьому часто з'являються й інші симптоми андрогензалежної дермопатії: акне, себорея, рідше – алопеція. У виражених випадках відзначаються симптоми вірильного синдрому – маскулінізація фігури, барифонія, гіпертрофія і вірилізація клітора, стромальний текоматоз яєчників [24, 141, 151, 195].

На початку 80-х років дослідники виявили, що СПКЯ пов'язаний з гіперінсулінемією; синдрому властиві не лише порушення репродуктивної функції, але й метаболічних процесів. Пізніше виявили пряму залежність між рівнями інсуліну й андрогенів у жінок із СПКЯ та ГА. Висловлювалося припущення, що причиною ГА може бути гіперінсулінемія [22, 142, 165, 173].

СПКЯ часто супроводжується підвищеним рівнем лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і нормальним або дещо зниженим рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) – у нормі співвідношення ЛГ/ФСГ має бути не більше 3, співвідношення ЛГ/ФСГ $> 2,5-3,0$ є однією з лабораторних ознак гіперандрогенної дисфункції яєчників. Так, якщо зважати на думку деяких авторів, збільшення продукції соматотропного гормону (СТГ) у жінок з нормальною масою тіла – одна з причин розвитку оваріальної ГА і полікістозних змін в яєчниках [70, 82, 110].

Частіше зустрічаються стани відносної ГА (ВГА) при нормальному або зниженому вмісті андрогенів в організмі. У клітинах сальних залоз (себоцитах) тестостерон під дією ферменту 5- α -редуктази I типу переходить в більш активний метаболіт – дигідротестостерон (ДГТ), який є безпосереднім стимулятором росту і дозрівання себоцитів, утворення шкірного сала. Основними причинами ВГА є підвищена активність ферменту 5- α -редуктази I типу, підвищена щільність ядерних ДГТ-рецепторів або збіль-

шення вільної фракції тестостерону в крові і, як результат, – пригнічення синтезу статевих гормонів в печінці [59, 61, 141]. Таким чином, зазначені зміни гормонального фону призводять до збільшення розмірів сальних залоз та їх підвищеного функціонування.

ГА як при оваріальному порушенні стероїдогенезу, так і при порушенні стероїдогенезу в надниркових залозах, як правило, має змішаний генез. Крім того, порушення з боку інших ланок ендокринної системи (гіпоталамо-гіпофізарна область, система інсулін-інсуліноподібний чинник росту), мабуть, також можуть мати свій внесок у розвиток ГА змішаного походження з огляду на схожу ендокринно-паракринну регуляцію яєчників і надниркових залоз [65, 126, 165, 172].

У жінок, що мають тільки акне за відсутності інших симптомів, пов'язаних з надлишком андрогенів, гіперандрогенія зустрічається в 30-50% випадків і характеризується підвищенням рівня одного або декількох гормонів (андростендіону, ДГЕА, ДГЕА-С, тестостерону), і/або зниженим рівнем статевих гормонів.

Приблизно 70% жінок з ізольованим вугровим висипом мають зміну, принаймні, одного показника (тестостерон, ДГЕА-С) після проби з адренокортикотропним гормоном (АКТГ). Якщо акне розвивається при інших ознаках вірилізації або одночасно з гірсутизмом, надлишок андрогенів спостерігається у 80% випадків [70, 82, 105, 195].

Таким чином, дуже часто акне характеризується проявом андрогенного надлишку в жіночому організмі як фізіологічного, у зв'язку з підвищеною андрогенною продукцією в пубертаті, так і патологічного.

Виходячи з тісного взаємозв'язку функціонування придатків шкіри і периферичних ендокринних залоз (яєчників і надниркових залоз), цілком резонно було б позначити акне як не лише дерматологічну, але й комплексну проблему, що вимагає, принаймні, ретельного обстеження гормонального статусу [22, 50, 55, 75, 77, 87, 195].

1.3 Патогенетичні механізми акне

У результаті аналізу патогенезу акне у дорослих виявлені декілька ключових чинників, які впливають на розвиток захворювання. Серед них найбільш значимими є гормональні зміни, пов'язані з менструальним циклом, вагітністю, а також із станом ендокринної системи і дисфункцією яєчників. У дорослих, на відміну від підлітків, акне часто розвивається внаслідок дисбалансу в рівні андрогенів, що призводить до гіперпродукції себуму і гіперкератозу [51, 96, 178, 187]. Андрогени посилюють синтез і секрецію шкірного сала, відіграючи важливу роль в ліпогенезі, гіперкератозі, проте абсолютна ГА зустрічається значно рідше за відносну, при якій ситуацію визначає не кількість гормонів, а підвищена чутливість рецепторів клітин сальних залоз до похідних тестостерону [22, 70, 140, 160]. Іншим важливим механізмом є запалення, викликане активацією бактерій, таких як *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*, стара назва *Propionibacterium acnes*, *P. acnes*), які живуть у волосяних фолікулах. Ці мікроорганізми продукують речовини, які викликають локальну запальну реакцію, що сприяє утворенню папул, пустул і кіст. Порушення бар'єрної функції шкіри, зокрема несприятливі зовнішні чинники, такі як забруднення довкілля і використання агресивної косметики, також може сприяти розвитку акне [13, 17, 58, 83, 94, 205].

C. acnes є убіквітарною грампозитивною анаеробною паличкою, яка належить до типу *Actinobacteria*. Ці бактерії можуть існувати в глибині пілосебаційної одиниці, контактуючи з кератиноцитами. Розуміння біологічної ролі *C. acnes* сприяло застосування молекулярно-генетичних методів вивчення мікробіому шкіри, за якими вона є коменсалом, який виконує функцію підтримки шкірного гомеостаза і бере участь у протимікробному захисті. Як показують дослідження І. В. Сідорової та співавторів (2020), до розвитку акне призводить не так надмірне розмноження *C. acnes* в пілосебаційній одиниці, як присутність патогенних штамів цього мікро-

організму [61]. Ще одним механізмом, що сприяє розвитку акне, є формування мікробних біоплівки, які сприяють утворенню комедонів [61, 122].

Отже, основні патогенетичні механізми розвитку акне – андроген-залежна гіперсекреція шкірного сала, фолікулярний гіперкератоз, розмноження *S. acnes* у блокованій сальній залозі з розвитком запалення, про-запальна активність імунних клітин шкіри [1, 13, 61, 69, 102, 122].

Уточнення патогенетичних механізмів акне представляє, з одного боку, великий теоретичний інтерес, з іншого – має безперечну практичну значущість, визначаючи нові напрями профілактики і патогенетичної терапії цього дерматозу [52, 61, 141, 144].

Було встановлено, що при акне змінюється не лише кількісний, але й якісний склад шкірного сала. Ці зміни, передусім, торкаються концентрації ліноленової кислоти. У збільшеному об'ємі шкірного сала знижується концентрація незамінної ненасиченої ліноленової кислоти. Її нестача може бути обумовлена як несбалансованістю в їжі, так і недостатністю ферментативних систем, які забезпечують її потрапляння і розподіл в організмі. Ліноленова кислота є основним регулятором диференціювання кератиноцитів, пригнічуючи експресію ферменту трансглютамінази (ТГ) [22, 142]. Цей фермент бере участь в синтезі кератину першої і десятої фракцій, білків інволюкрину, лорікрину і філагрину – основних компонентів цементуючої міжклітинної субстанції корнеоцитів [75, 142].

Підвищена активність ТГ викликає ретенційний гіперкератоз в *infra infundibulum* сальноволосяного фолікула (СВФ). Переважання процесів проліферації і дискератозу над десквамацією епітелію *infrainfundibulum* сальноволосяного фолікула призводить до закриття протоки СВФ. Крім того, зниження концентрації ліноленової кислоти призводить до збільшення рН шкірного сала і до зміни проникності епітелію фолікулів. Порушується

бар'єрна функція епітелію і створюються умови для росту мікроорганізмів на шкірі і всередині фолікулів [13, 58, 142, 153].

Зміни хімічного складу міжклітинних ліпідів характеризується, в першу чергу, зниженням ацилцерамідів, сфінголіпідів, вільних стеролів і ліноленової кислоти. Є дані, що збільшення сульфатних груп на поверхні кератиноцитів, викликане природженим дефіцитом сульфатазної активності, призводить до підвищення зчеплення між сусідніми клітинами. В результаті порушуються фізіологічні процеси десквамації і відбувається потовщення рогового шару. При акне також порушуються процеси ороговіння в усні волосяних фолікулів – фолікулярний гіперкератоз, який призводить до розширення волосяного каналу, що призводить до його закупорки й утворення мікрокомедону. Комедон є первинною зміною шкіри при акне і є «зліпком» протоки СВФ, що складається з відторгнутих корнеоцитів і мікроорганізмів, склеєних шкірним салом [17, 28, 54, 146].

Обтурація протоки СВФ створює сприятливі анаеробні умови для розмноження факультативних анаеробів *S. acnes* та *S. granulosum* [122]. Багаторічні дослідження показали, що запальний процес в сальних залозах викликається наступними видами мікроорганізмів: пропіонобактеріями акне; стафілококами, переважно 11-го типу; малассезією. *S. acnes* відіграють основну роль в перетворенні комедонів на акнеформні запальні висипання. Продукти життєдіяльності *S. acnes* (ліпази, протеази та інші ензими) стимулюють комедоноутворення і пошкодження фолікулярного епітелію, що призводить до розвитку перифолікулярної запальної реакції [12, 110].

Антигени мікроорганізмів притягають до СВФ з периферичної крові мононуклеарні фагоцити і нейтрофіли, які продукують інтерлейкіни ІЛ-1 α , ІЛ-1 β і фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), стимулюють систему комплементу. Ці прозапальні цитокіни активують фермент циклооксигеназу, продукуючи утворення з арахідонової кислоти медіатору запалення лейко-

трієну В4, який активує Т-лімфоцити, нейтрофіли, моноцити й еозинофіли з подальшим вивільненням ними гідролітичних ферментів і монооксида азоту (NO) [28, 112, 209]. Руйнування стінки сальної залози з виходом її вмісту в дерму обумовлює картину запалення, що проявляється у вигляді папул, пустул, вузлів і кіст [12, 32, 54].

Хоча роль *S. acnes* у розвитку запалення безперечна, проте, вони не проявляють патогенних властивостей у здорових людей. Для того, щоб викликати формування одного пустульозного елемента, необхідно ввести в шкіру близько мільярда пропіонбактерій. Кількість бактерій у висипаннях не корелює з тяжкістю захворювання. Найбільш високий ступінь колонізації спостерігається при комедональній і папулопустульозній формах. Невисокий вміст цих мікроорганізмів в нодулокістозних акне пояснюється фагоцитозом *S. acnes* клітинами мікрооточення і генерацією лейкоцитами різних форм активного кисню, згубно діючих на мікроаерофільні бактерії. Цікавим є той факт, що при важких формах акне частіше виділяється *P. granulosum* (in vitro він має більш виражену протеолітичну та антигенстимулюючу дію). Але, оскільки in vivo він не виділяється як монокультура, питання щодо його патогенності залишається відкритим [112].

Останні дані досліджень переглядають етіологічну роль *S. acnes*. Ліпази *S. acnes* розщеплюють ліпіди, сприяючи збільшенню кількості мононенасичених жирних кислот. Вільна олеїнова кислота збільшує потрапляння кальцію в епідермальні кератиноцити, сприяє їх проліферації і порушенню кератинізації та бар'єрної функції шкіри, що призводить до збільшення ІЛ-1 α . Вільна пальмітинова кислота також активує рецептори 2 (TLR2), що, у свою чергу, призводить до продукції прозапального інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β). Надмірна кількість мононенасичених жирних кислот слугує не лише причиною гіперпродукції шкірного сала, але й відповідає за його якісну зміну, збільшення колонізації *S. acnes*, комедоногенез і

запалення. В той же час, дослідження показали, що вживання Омега-3 і γ -лінолевої кислоти призводить до полегшення перебігу акне [7, 94, 95]. Таким чином, у всіх комедонах у хворих на акне визначається високий рівень ІЛ-1. Прозапальні чинники ФНО- α та ІЛ-6 відіграють певну роль в модуляції транскрипції і трансляції резистина (RETN). Дослідження демонструють двонаправлений зв'язок між резистином і ФНО- α та ІЛ-6, які не лише модулюють експресію резистина, але й їх активність, у свою чергу, модулюється рівнями резистина. Варіації у будь-якому з цих генів можуть впливати на їх експресію, функцію або активність, що може зумовити ризик виникнення акне [140, 209].

Одним з клітинних сигнальних шляхів в клітинах сальної залози (себоцитах) є шлях внутрішньоклітинного рецептора вітаміну Д (VDR). Повідомлялося, що себоцити експресують VDR, і дослідження показали, що активація VDR впливає на зростання і ділення себоцитів, вироблення ліпідів і рівні інтерлейкінів, таких як ІЛ-6 та ІЛ-8. Таким чином, варіанти в VDR, ІЛ-6 та ІЛ-8 можуть впливати на функцію сальних залоз і сприяти розвитку або загостренню акне [140, 174].

Вираженою андрогенною дією володіє 5α -редуктаза ($5\alpha R$), яка кодується генами SRD5A. Цей фермент каталізує конверсію тестостерону в дигідротестостерон (DHT). $5\alpha R$ -1 експресується, в основному, шкірою, виявляється в сальних залозах, епідермісі, апокринних потових залозах, дермальних сосочках, матриксі та оболонці волосяних фолікулів. Активність ферменту значно вище в сальних залозах шкіри обличчя і волосяної частини голови [140]. Поліморфізми SRD5A асоційовані, в основному, із СПКЯ, для якого характерні порушення співвідношення дигідротестостерон/тестостерон, клініка акне, гірсутизм та андрогенетична алопеція [148].

Наявність різних поліморфізмів в генотипі пацієнта з акне обумовлює переважання тих або інших механізмів в патогенезі захворювання, будь то

гормональний чинник (підвищена активність синтезу статевих стероїдів, чутливість рецептора AR, схильність до підвищеного рівня інсуліноподібного фактору росту ІФР-1 тощо), схильність до імунозапальних процесів (високі рівні ФНО- α , ІЛ-1 α) або інші перелічені вище аспекти. Розуміння генетичних механізмів в розвитку акне дозволяє диференційовано підходити до питань терапії.

Наявність поліморфізмів в генах стероїдогенезу свідчить про доцільність міждисциплінарного ведення пацієнта спільно з гінекологом та ендокринологом, а у разі виявлення патології – призначення відповідної терапії, оскільки у цих пацієнтів вище вірогідність рецидиву захворювання навіть після проведення повного курсу лікування системним ізотретиноїном. Ризик рецидиву обумовлений дисфункцією яєчників, аденомою гіпофіза, пухлиною надниркових залоз або природженою гіперплазією кори надниркових залоз, захворюваннями щитовидної залози, порушенням толерантності до глюкози тощо [73, 74, 160, 209].

Гістологічне дослідження свіжих висипань показало, що перифолікулярний інфільтрат представлений мононуклеарами і Т-клітинами, а нейтрофіли з'являються пізніше [25].

Отже, хоча патофізіологія акне вважається однотипною і чітко охарактеризованою (гіперкератинізація фолікулярного інфундибулярного епітелію і вивідних сальних проток з їх облітерацією, підвищена активність сальних залоз, мікробна гіперколонізація резидентними ліпофільними анаеробними коринебактеріями, запальна реакція), епідеміологічні, ініціюючі і тригерні чинники акне різноманітні, починаючи від конституціональної периферійної (шкірної) ГА і закінчуючи важкими андрогенпродукуючими пухлинами та ендокринними захворюваннями. З виявленням нових чинників етіологічної гетерогенності акне зростають вимоги до оптимізації діагностики та індивідуального вибору лікування.

1.4 Клініка акне

Клінічна картина акне характеризується поліморфізмом і представлена відкритими і закритими комедонами, фолікулярними папулами, папуло-пустулами, пустулами (поверхневими, глибокими, абсцедуючими), вузлами, іноді з фістулами, кістами і утворенням рубців. Перебіг захворювання хвилеподібний, з частими загостреннями [17, 54, 113, 113, 133, 142].

Локалізація дерматозу на відкритих ділянках, тривалий перебіг акне, резистентність до терапії, формування рубців асоціюються з психосоціальними наслідками, які негативно впливають на якість життя пацієнта [8, 20, 130, 149]. Останнім часом знання фахівців поповнилися даними про патофізіологію акне, з'явилися підходи до терапії, на базі яких вже сформульовані алгоритми, постійно пропонуються і удосконалюються нові методи лікування з використанням як засобів фармакологічної дії, так і дерматокосметики, косметологічних процедур [16, 30, 79, 161, 163, 170, 187].

Проте, як і раніше, практикуючі лікарі постійно стикаються з цілим рядом складнощів у веденні пацієнтів з акне, часто пов'язаних з неадекватною оцінкою саме тяжкості захворювання і, як наслідок, неадекватній терапії [44, 56, 131]. Так, наприклад, при прогресі акне у разі легкого перебігу рекомендують перейти з топічного монопрепарату на комбінований препарат або обрати монопрепарат з більшою концентрацією основного засобу, а при прогресі акне у разі середньотяжкого перебігу – обрати системну терапію [73, 79, 113], у зв'язку з чим особливої значущості набуває градація тяжкості акне [99, 170, 210]. Практикуючому лікареві потрібний універсальний і чітко регламентований алгоритм, що дозволяє визначитися з тяжкістю перебігу на момент огляду пацієнта, причому, як первинного, так і в динаміці терапії. Багато авторів підкреслюють, що нині не існує єдиної універсальної системи градації та оцінки тяжкості акне [44, 54, 90, 210].

Існує декілька класифікацій акне, усі вони засновані або на клінічних проявах захворювання, або на оцінці їх тяжкості. У клінічному діагнозі прийнято вказувати переважаючі типи елементів, що сприяє вибору лікування й оцінці тяжкості захворювання. Комедональні акне, що не ускладнені і не супроводжуються запальними елементами, в окремих випадках оцінюються як тяжкі. Серед запальних елементів розрізняють папульозні, пустульозні, вузлуваті. Менш тяжким варіантом останніх є індуративні, більш тяжким – кулясті, конглобатні (з двома і більше чорними голівками). Виділяють важкі деструктивні типи уражень: вузловатокістозні, абсцедуючі, коліквативні, келоїдні, такі, що рубцюються, ускладнені синусовими трактами та абсцедуючі фістульозними ходами [44, 54, 84, 182].

Аналіз існуючих класифікацій тяжкості акне показав, що при їх створенні використовувалися два основні принципи оцінки: глобальна градація тяжкості; підрахунок кількості висипань в певних анатомічних локалізаціях. При цьому перераховані системи представлені або у вигляді числової (наприклад, 0-4), або послідовної (легка, помірна, тяжка, дуже тяжка) градації [54, 84, 161].

Перший принцип оцінки заснований на оцінці загального зовнішнього вигляду шкірних проявів з подальшим визначенням тяжкості шляхом порівняння з описовим текстом або стандартизованою фотографією [54, 151, 204, 212]. Прикладом першої методики оцінки тяжкості є класифікація за ступенем тяжкості, запропонована в Європейських рекомендаціях з лікування акне (2016): 1) комедональні акне; 2) папуло-пустульозні акне легкого і середнього ступеня; 3) папуло-пустульозні акне важкого ступеня, вузлуваті акне помірного ступеня; 4) вузлуваті акне важкого ступеня, конглобатні акне [54, 90, 170]. Вказана класифікація була складена на підставі можливості виділення алгоритмів лікування, які підтверджені відповідними рекомендаціями.

Другий принцип оцінки заснований на підрахунку кількості кожного варіанту висипань, іноді – з подальшим множенням на заданий індекс тяжкості або коефіцієнт. В епоху доказової медицини важливо також враховувати і те, що градація тяжкості того або іншого захворювання повинна співвідноситися з вибором методу лікування, заснованого на доказовій базі відповідно до GRADE-системи (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), яка широко використовується в охороні здоров'я і є особливим методом оцінки достовірності результатів і рекомендаційної сили на підставі аналізу об'єктивних результатів клінічних досліджень [54, 84].

Для оцінки ступеня тяжкості акне в практичних умовах найбільш зручна класифікація, запропонована Американською академією дерматології (2016, 2018): I ступінь – наявність комедонів (відкритих і закритих) і до десяти папул; II ступінь – комедони, папули, до п'яти пустул; III ступінь – комедони, папуло-пустульозний висип, до п'яти вузлів; IV ступінь – виражена запальна реакція в глибоких шарах дерми з формуванням множинних хворобливих вузлів і кіст, тяжкість шкірного ураження знаходиться у рамках II та III ступеня [199, 210].

Найчастіше в кваліфікаційних системах пропонується розподіл акне на три або чотири ступеня тяжкості з напівкількісним позначенням в основних запальних елементах при підрахунку на одній стороні обличчя або на спині на площі 20×20 см, або підрахунок загальної кількості запальних і незапальних елементів на усьому обличчі [54].

1.5 Діагностика та лікування акне

1.5.1 Діагностика акне. Діагностика акне у дорослих включає не лише клінічне обстеження, але й аналіз можливих гормональних змін, особливо у жінок. Важливим моментом є виявлення прихованих ендокринних порушень, таких як гіперандрогенія, яка може бути пов'язана

із СПКЯ. Традиційно при обстеженні пацієнток з підозрою на дисфункцію яєчників проводиться ретельна деталізація скарг, збір анамнезу і фізикальне обстеження, оцінка наявності гірсутизму, ультразвукове дослідження яєчників і гормональне тестування для підтвердження ГА, а також для виключення схожих або імітуючих розладів [5, 34, 35, 45, 48, 51, 60, 70, 109, 118, 126, 155, 178, 187]. У жінок необхідно диференціювати акне з фолікулітами різної етіології та розацеа [70, 109, 118].

Діагностичні підходи у підлітків і жінок репродуктивного віку різняться. У підлітків СПКЯ діагностується за наявності клінічної ГА (гірсутизм, акне, себорея), підвищеній концентрації загального і вільного тестостерону, підвищеного індексу маси тіла (ІМТ), нерегулярного менструального циклу, при цьому ультразвукові критерії не завжди інформативні [6, 28, 51, 142, 143, 196]. У дівчат-підлітків в якості надійного симптому ГА розглядаються тільки виражені вугрові висипання [28, 54, 178]. Для оцінки гормонального фону у жінок часто проводяться аналізи на рівень тестостерону, естрадіолу, прогестерону, дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С) та інших андрогенів [22, 70, 75, 82, 105, 123, 200].

Як правило, ДГЕА-С досліджують у жінок в тих спостереженнях, де рівні загального і вільного тестостерону не підвищені, хоча ці критерії надають лише відносну інформацію для розпізнавання СПКЯ. Якщо жінка із СПКЯ приймає комбіновані оральні контрацептиви або інші гормоно-вмісні препарати, оцінка біохімічної ГА може показати недостовірні результати [30, 59, 151, 1652, 195, 196, 201]. У таких випадках слід відмінити вказані препарати на 3 місяці і потім провести дообстеження. Крім того, діагностичний процес може включати оцінку стану мікробіому шкіри як важливого чинника в патогенезі акне. Сучасні методи діагностики дозволяють оцінити не лише кількість мікроорганізмів, але й їх видовий склад, що допомагає краще зрозуміти роль мікробіоти в розвитку запалення [13, 17, 58, 119, 135].

1.5.2 Сучасні методики лікування акне. На сьогодні накопичено значний досвід терапії акне, розроблені алгоритми лікування залежно від ступеня тяжкості з урахуванням терапевтичного індексу акне як основи диференційованого підходу до ведення пацієнтів [13, 50, 93, 124, 150, 164, 199]. Сучасні схеми включають призначення системних препаратів і засобів зовнішньої терапії на фоні правильно підібраного базового догляду [79, 182].

Незважаючи на значні успіхи в терапії акне, проблема вдосконалення лікування, а також подальше вивчення причин розвитку захворювання, залишаються дуже актуальними. При вираженій соціальній дезадаптації, навіть при неважких формах захворювання, вже на початку лікування необхідно віддавати перевагу найбільш ефективним методам [12, 182, 187]. Вибір терапії визначається не лише тяжкістю акне, але й загальним станом, а також психоемоційними особливостями пацієнтів [4, 20, 44, 53, 80, 123].

Велика кількість фармакотерапевтичних препаратів для лікування хворих на акне на світовому ринку, використання різних лікувальних методів і косметологічних засобів призводить часто лише до клінічної ремісії, рідше – до виліковування. Різні чинники виникнення, складні патогенетичні механізми акне і різні клінічні форми захворювання є причиною великої кількості використовуваних методів лікування. Вміле поєднання різних препаратів для внутрішнього і зовнішнього застосування дозволяє отримати задовільні результати у більшості осіб, які страждають на акне [7, 16, 21, 73, 113, 117].

Терапія акне повинна ґрунтуватися на анамнестичних даних з урахуванням спадкової схильності, тривалості перебігу, ефективності попереднього лікування, віку хворого, особливостей розвитку і перебігу рецидивів, їх тривалості, впливу кліматогеографічних особливостей, наявності супутніх захворювань внутрішніх органів та осередків хронічної інфекції. У жінок

необхідно зібрати детальний гінекологічний анамнез: менструальний цикл, вагітності, пологи, застосування оральної контрацепції [7, 28, 72, 73, 91, 162]. Також вибір методів лікування хворих на акне має ґрунтуватися на адекватній клінічній оцінці хвороби: ступеня тяжкості, типах висипань, їх локалізації і поширеності, типах уражень (запальний або незапальний) і тяжкості ускладнень (рубці, вогнища гіперпігментації і екскоріації) [32, 54, 79, 90, 96, 117].

Існуючі у світі та в Україні клінічні рекомендації з ведення хворих на акне і різні узгоджувальні документи засновані на виборі того чи іншого препарату/препаратів відповідно до градації тяжкості захворювання [30, 79, 117, 170, 199]. В цілому, для полегшення ухвалення терапевтичних рішень та оцінки відповіді на лікування клініцисти використовують послідовний метод градації, виходячи з кількості висипань, їх типу, тяжкості захворювання, локалізації елементів, формування рубців і впливу на якість життя пацієнтів [54, 79, 169, 208].

Для лікування акне використовують як місцеві, так і загальні засоби [7, 21, 79, 117, 182, 187].

За рекомендаціями Американської академії дерматології (2024) варіанти лікування акне включають місцеву терапію, системні антибіотики, гормональні препарати, ізотретиноїн (перорально), фізичні методи, комплементарну та альтернативну медицину, а також дієтичні та екологічні втручання [79, 176, 182].

Важливим є мультидисциплінарний підхід при веденні пацієнтів з акне, особливо при різних формах дисфункції яєчників, прийняття рішень для персоніфікованого ведення на основі потенційних переваг і ризиків, тяжкості, ступеня та зони ураження акне, вартості лікування, уподобань пацієнта та інших факторів. Терапія має бути тривалою – не менше 4–6 місяців, на що відразу ж слід скерувати хворого.

1.5.3 Місцева терапія акне. Традиційно застосовують кератолітичні засоби: саліцилова, борна кислоти і резорцин; зазвичай використовуються у вигляді спиртових розчинів (концентрація 0,5–2,0%) і застосовуються після умивання 1–2 рази на день. При папуло-пустульозних формах призначають сірчані суспензії (концентрація 5-10%), при індуративних формах – мазі: сірчану (5-10%), сірчаний резорцин (5%), сірчано-дігтярну (Вількінсона). Такі засоби також мають слабку протизапальну, антибактеріальну і комедонолітичну дією і спричинюють тимчасовий нестійкий ефект [7, 54, 68, 83, 149].

До найбільш ефективних засобів для зовнішнього застосування відносять ретиноїди, які здатні викликати специфічну біологічну відповідь в результаті зв'язування і активації рецепторів ретиноєвої кислоти. До ретиноїдів 3-го покоління для зовнішньої терапії акне відносять адапален, що є похідне нафтойної кислоти з ретиноїдоподібною дією [11, 100]. Терапевтична ефективність препарату пов'язана з тим, що молекула адапалена селективно зв'язується з рецепторами ретиноєвої кислоти- γ (RAR- α) сально-волосяних фолікулів, що призводить до зменшення зчепленості кератиноцитів і прискорює їх десквамацію, тобто реалізується комедонолітична дія препарату. Відсутність взаємодії з рецепторами RAR- α сально-волосяних фолікулів, стимуляція яких призводить до появи лущення і різкої сухості шкіри, дозволяє звести до мінімуму побічні реакції, які спостерігалися раніше при використанні ретиноїдів 1-го покоління. Антипроліферативна активність адапалена по відношенню до себоцитів пов'язана із стимуляцією ретиноїдних X-рецепторів- α (RXR- α). В результаті зменшуються розміри сальної залози і скорочується продукція себума.

Третьою ланкою патогенезу, на яку впливає препарат, є запалення. Адапален інгібує активуючий білок-1 – чинник транскрипції, що регулює експресію генів, відповідних за вироблення цитокінів, ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНО- α , системи комплементу [32, 100, 112, 158, 209]. Інактивація ферменту

циклооксигенази під дією адапалена призводить до зменшення утворення лейкотрієну В4 – головного посередника у взаємодії нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів в запальній реакції. Крім того, адапален блокує рецептори моноцитів, запобігаючи зв'язуванню з ними мікроорганізмів і подальший викид протизапальних цитокінів [11]. Таким чином, адапален чинить дію на більшість ланок патогенезу акне [7, 11, 100, 103, 194]. Ретиноїди є основою лікування, оскільки вони нормалізують кератинізацію і зменшують запалення, проте використання цих препаратів може супроводжуватися подразненням і сухістю шкіри, що вимагає обережності і правильного вибору дозування.

При виборі і призначенні топічної терапії у дорослих жінок слід враховувати менш виражену жирність шкіри, повільне прогресування захворювання з результатом в гіперпігментацію і рубцювання [11].

Терапевтичний ефект розвивається після 4-8 тижнів лікування, стійке покращення настає після тримісячного курсу. Така тривала терапія не лише найбільш раціональна й ефективна, але і запобігає формуванню постакне [43, 55, 124, 199]. Раціональна комбінована і монотерапія адапаленом – запорука успішної зовнішньої терапії легких і середньотяжких форм акне у дорослих жінок і профілактики постакне. Показанням для монотерапії акне дорослих жінок зовнішніми ретиноїдами є комедональна форма акне і папуло-пустульозне акне легкого ступеня тяжкості, для лікування папуло-пустульозного акне середньої ступеня тяжкості в якості зовнішньої терапії слід розглядати комбінації препаратів [15, 79, 93, 182].

Азелаїнова кислота має депігментуючі властивості, усуває гіперкератоз гирла фолікула сальних залоз, зменшує товщину епідермісу, при тривалому використанні призводить до нормалізації процесу диференціювання клітин епідермісу. Азелаїнова кислота чинить помірну протимікробну, а також протизапальну дію – шляхом зменшення метаболізму нейтрофільних гранулоцитів і продукування ними вільнорадикальних форм

кисню. Не так давно стало відомо, що азелаїнова кислота чинить місцеву антиандрогенну дію: вона інгібує активність 5- α -редуктази I типу, що призводить до зниження вмісту дігідротестостерону в себоцитах, тим самим нормалізуючи процеси кератинізації [79, 182]. Азелаїнову кислоту застосовують 1–2 рази на день. Покращення настає, як правило, через 4 тижні лікування. За необхідності терапія може бути продовжена до 6 місяців, після чого рекомендується зробити перерву на 1–2 місяці. При лікуванні азелаїновою кислотою можуть спостерігатися явища роздратування шкіри у вигляді почервоніння, свербіжу і лущення, які проходять самостійно при подальшому використанні препарату [67, 68, 93].

Бензоїл пероксид має підсушуючу, кератолітичну і бактеріостатичну дію. Використання препаратів, що містять бензоїлпероксид, призводить до утворення різних форм активного кисню, який пригнічує розмноження *S. acne*. Препарати дають позитивний ефект при лікуванні хворих з легкими формами акне, але у ряді випадків можуть викликати контактний дерматит [203]. Бензоїл пероксид продовжує залишатися одним з найпопулярніших препаратів для боротьби з акне, завдяки своїм антисептичним і кератолітичним властивостям.

Слід зазначити, що терапія бензоїл пероксидом, третиноїном або азелаїновою кислотою ефективна при тривалому використанні (не менше трьох місяців). У ряді випадків вони можуть викликати роздратування шкіри – простий дерматит. Не рекомендується одночасно використати два і більше із вказаних засобів, користуватися ними при морозах та активній інсоляції [11, 67, 203].

Ефективним засобом для лікування акне, особливо у пацієнтів із гіперандрогенними станами, є класкотерон – місцевий антиандроген, який безпосередньо зв'язується з андрогенними рецепторами та пригнічує андроген-опосередкований синтез ліпідів і прозапальних цитокінів у себоцитах [79, 182].

Антибіотики, такі як кліндаміцин та еритроміцин, показані для лікування форм акне із запаленнями, але їх тривале використання може призвести до розвитку резистентності, що обмежує їх ефективність [12, 85, 92, 113, 119, 169]. Пероральний прийом антибіотиків має бути клінічно обґрунтований у зв'язку з розвитком дисбіозів різної локалізації. Крім того, розвиток резистентних штамів призводить до зниження ефективності антибактеріального лікування, що обумовлює необхідність проводити моніторинг мікробіоти шкіри з визначенням чутливості. Розробка нових технологій лікування акне спрямована на мінімізацію застосування антибіотиків, запобігання розвитку резистентності мікроорганізмів [79, 182]. Слід підкреслити необхідність ретельної перевірки переносимості із застосуванням шкірних, оральних тестів або тестів *in vitro* для запобігання можливих алергічних ускладнень, особливо за типом токсидермій і кропив'янки [64, 135, 175].

Антибактеріальні препарати зовнішнього застосування (еритроміцин, тетрациклін, кліндаміцин тощо) не спричиняють комедонолітичної дії, тому їх призначають при переважанні у пацієнта папуло-пустульозних елементів. Проте, зовнішнє застосування антибіотиків при лікуванні акне, що створює високі концентрації препарату в місці аплікації, може призводити до розвитку резистентності мікрофлори шкіри і, зокрема, *S. acnes*. Це призводить до невдач терапії – появи мультирезистентних штамів шкірної флори завдяки перенесенню чинників резистентності іншим мікроорганізмам. Відмічена перехресна стійкість мікроорганізмів до кліндаміцину і лінкоміцину, антагонізм між еритроміцином і кліндаміцином. Крім того, від місцевих антибактеріальних засобів можуть спостерігатися такі побічні дії, як алергічні реакції, сухість шкіри, лущення, еритема, відчуття печії тощо [17, 110, 119, 166, 168].

Антибактеріальні засоби у більшості випадків є препаратами другого ряду і призначаються зовнішньо у разі непереносимості або неефективності

бензоїл пероксиду, ретиноїдів та азелаїнової кислоти, внаслідок чого частіше використовується комбінована зовнішня терапія, яка включає один з препаратів вибору та антибіотик [79, 182].

1.5.4 Системна терапія акне. Системна терапія часто поєднується з місцевою і показана для лікування середньо-тяжких і тяжких форм акне, а також може бути вибором при непереносимості місцевої терапії [79, 182].

Для лікування тяжких форм акне у дорослих, особливо у разі, якщо захворювання не піддається місцевій терапії, застосовуються системні препарати. Антибіотики, такі як доксициклін, міноциклін і сарециклін, використовуються для лікування запалених елементів і контролю інфекції, проте їх використання має бути обмежене, щоб уникнути побічних ефектів, таких як дисбактеріоз та інші ускладнення [7, 10, 119]. Механізм дії доксицикліну і міноцикліну (напівсинтетичного антибіотику тетрациклінового ряду) полягає в інгібуванні синтезу білка в бактеріальних клітинах шляхом зв'язування з 30S-субодиницею рибосоми, що призводить до бактеріостатичного ефекту. Крім того, доксициклін має протизапальні властивості, які реалізуються через пригнічення активності матриксних металопротеїназ, зниження продукції прозапальних цитокінів та модуляцію функції нейтрофілів. Новим антибіотиком класу тетрациклінів, розробленим спеціально для лікування акне, є сарециклін (похідний міноцикліну з модифікованою структурою), який забезпечує вищу ліпофільність і покращене проникнення в салні залози [79, 182].

Антибіотикотерапія не втратила своєї актуальності, оскільки етіологічними чинниками в розвитку запальних акне є *S. acnes*, *Staphylococcus spp.* [70, 166]. Препаратами першого вибору в лікуванні папуло-пустульозних форм акне, згідно з рекомендаціями Міжнародної спілки дерматологів (2016), та Американської академії дерматології (2024) є антибіотики (топічні і системні). До найчастіше вживаних антибіотиків відносять тетрациклін і макроліди. Позитивний ефект від антибіотикотерапії при вугровій хворобі

відзначається лише при тривалому лікуванні (не менше одного місяця), у зв'язку з чим необхідно враховувати цілий ряд побічних реакцій, що виникають при тривалому прийомі цих препаратів: дисбактеріоз, кандидоз, грамнегативний фолікуліт [10, 32, 56, 117]. Як підкреслюють І. В. Сідорова та співавтори (2020), при використанні доксицикліну ризик розвитку резистентності нормальної біоти шкіри вважається найбільш низьким (21%), еритроміцину – найбільш високим (70%), тривале використання антибактеріальних препаратів призводить до резистентності *Staphylococcus spp.*, у зв'язку з чим актуальним є визначення антибіотикочутливості патогену, виділеного із запаленої пілосебаційної одиниці [70]. Фототоксичні реакції описані у тетрацикліну, більшою мірою – у доксицикліну, тому в період лікування слід уникати перебування на сонці і засмагання в солярії [79, 170].

Гормональна терапія відіграє ключову роль в лікуванні жінок з акне, яке викликане гормональними порушеннями, особливо при різних формах дисфункції яєчників, що вимагає оцінки андрогенного статусу та визначення джерела ГА, фенотипу СПКЯ та оцінки кардіометаболічного ризику [8, 60, 69, 72, 73, 82, 105, 141, 142]. Акне, згідно даних багатьох авторів та рекомендацій Національного консенсусу щодо ведення пацієток із ГА [30] і Рекомендацій міжнародної науково-обґрунтованої настанови щодо оцінки та лікування синдрому полікістозу яєчників [196, 197], є частим і характерним проявом ГА, провокує порушення психологічного статусу особистості та зниження якості життя [115, 183], що потребує урахування цих складових у лікуванні пацієток з акне при дисфункції яєчників та мультидисциплінарного підходу у їх веденні [60, 63, 73, 105, 143, 195]. Патогенетично обґрунтованими лікарськими засобами у цієї когорти хворих є препарати, які містять дієногест і спіронолактон [30, 60, 196].

Дієногест має достатню антиандрогенну дію за рахунок пригнічення синтезу лютенізуючого гормону (ЛГ) та безпосереднього зв'язування

з рецепторами андрогенів, характерним чинником є відсутність впливу на вуглеводний та ліпідний обміни, що дозволяє його використання при СПКЯ та підвищеному індексі маси тіла та іншій ендокринній патології [60, 61]. Спіронолактон є негормональним препаратом-антогоністом альдостерону з антиандрогенним ефектом, який забезпечується зв'язуванням з рецепторами андрогенів та пригніченням активності 5α -редуктази шляхом блокування рецепторів андрогенів [61, 63, 189]. Використання низьких доз спіронолактону (1-2 мг/кг ваги на добу (приблизно 150-200 мг на добу) упродовж 3-6 місяців) є ефективною альтернативою ізотретиноїну у жінок дорослого віку цієї когорти хворих [60, 61, 128, 136, 156, 171], оскільки прийом ізотретиноїну потребує суворого дотримання програми контрацепції, не прийнятної для певної частки пацієток (з особистісних світоглядних причин або медичних протипоказань), а також неефективності лікування периферійної гіперандрогенії у жінок цієї когортної групи. При цьому необхідно враховувати, що при призначенні спіронолактону у жінок можливі порушення менструального циклу, розвиток гіпокаліємії, особливо у хворих з порушеннями функцій печінки і нирок, на думку деяких дослідників збільшується ризик розвитку пухлин молочних залоз [13, 107, 136, 185, 189, 193].

Сучасна гормональна контрацепція визначає нову якість життя жінки, призначається при гінекологічних захворюваннях і синдромах, дозволяє зберегти репродуктивне здоров'я і покращити якість життя за наявності акне. Саме тому застосування сучасних гормональних контрацептивів з лікувальною і профілактичною метою у жінок, що не потребують контрацепції, нині розглядається як прогресивний напрям в гінекології і репродуктології [162, 178], і з цією метою жінки із СПКЯ часто приймають комбіновані оральні (КОК) або пероральні (КПК) контрацептиви [65, 151]. Протизаплідні пігулки з антиандрогенною дією (які містять, наприклад, спіронолактон) можуть допомогти знизити рівень андрогенів, що, у свою

чергу, призводить до зниження секреції себума і зменшення запалення [60, 189]. Особливості лікування акне у жінок, як вже біло зазначено, зумовлені гормональними коливаннями, які відіграють важливу роль в розвитку захворювання. Акне часто виникає або загострюється в період менструацій, в післяпологовому періоді, а також під час менопаузи. У таких випадках гормональна терапія і протизаплідні засоби з антиандрогенною дією можуть значно поліпшити стан шкіри [7, 10, 65, 72, 117, 151, 182].

За рекомендаціями Американської академії дерматології (2024), перед призначенням гормональної контрацепції рекомендовано ретельний збір анамнезу та контроль артеріального тиску, виключення вагітності перед початком терапії, обговорення їх потенційних переваг і ризиків: для контрацепції чи виключно для лікування акне [79, 182].

Існує декілька варіантів гормонального лікування акне: застосування естрогену, застосування антиандрогенів, комбінація антиандрогенів з естрогеном, комбінація естрогену з кортикостероїдами, застосування глюкокортикоїдів.

З групи естрогену широко застосовують етинілестрадіол по 50 мг/добу, досягаючи зменшення шкірного сала на 25-30% [10, 43, 174, 186]. Протипоказанням для монотерапії естрогеном є: ендометріоз, рак молочної залози, зокрема в сімейному анамнезі, захворювання серцево-судинної системи, виражені порушення функції нирок. Тривале застосування естрадіолу без додавання гестагенних препаратів може призвести до гіперплазії ендометрія, можливим є загострення мігрені, захворювань печінки, пухлинних процесів, цукрового діабету, бронхіальної астми, маткова кровотеча [172].

Одним з базисних препаратів в лікуванні акне є пероральний ізотретиноїн. Він і донині залишається ефективним лікарським засобом, оскільки впливає на головні патогенетичні механізми розвитку захворювання [10, 67, 71, 121].

Ароматичні ретиноїди (ізотретиноїн), будучи похідними біологічної форми вітаміну А, впливають на процеси диференціювання і кератинізації клітин епідермісу, зокрема і сальних залоз, спричинюючи себостатический ефект. при цьому знижується кількість вироблення шкірного сала за рахунок зменшення епідермального диференціювання рівня себоцитів, а також змінюється склад ліпідів шкіри [71, 170]. Крім того, вони мають проти-запальний та імуномодулюючий ефект у гнійному вогнищі за рахунок інгібування медіаторів запалення – лейкотрієнів [67, 117, 199].

Ізотретиноїн застосовують із розрахунку 0,5–2,0 мг/кг на добу. При призначенні хворим низьких доз зростає вірогідність виникнення рецидиву захворювання. Так, за даними Л.А. Болотної (2023), при дозі роаккутану 1,0 мг/кг частота рецидиву становила 10% і зростала з 20 до 40% при дозуванні 0,5 мг/кг і 0,2 мг/кг, відповідно. Рецидиви залежать не лише від тяжкості і поширеності процесу, разової і курсової дози препарату, але і від віку – в 16–17 років великою є вірогідність розвитку рецидиву [2]. У більшості випадків потрібний курс лікування становить не менше чотирьох місяців, у 10% випадків – шести місяців і в 3% випадків – понад десяти місяців [79, 182].

За останні роки показання до застосування ізотретиноїну при акне розширилися. Більшість побічних ефектів при його застосуванні є дозо-залежними, тому дуже актуальною при лікуванні неважких форм акне є терапія ізотретиноїном зі зниженням добової і курсової доз препарату [121]. За рекомендаціями Американської академії дерматології (2024), пероральний ізотретиноїн настійно рекомендований при тяжких формах акне, які спричиняють рубцювання шкіри та психосоціальний тягар, а також при формах акне, резистентних до стандартної терапії пероральними або місцевими засобами [79, 182]. Для зменшення запалення при дуже тяжких формах акне, а також в комплексі з антиандрогенними препаратами при важких запальних проявах, на додаток до ізотретиноїну у вигляді коротких

курсів використовують глюкокортикоїди (від 30 до 60 мг преднізолону на добу) [7, 10, 117].

Ретиноїди мають ряд протипоказань: вагітність, ниркова і печінкова недостатність, гіпервітаміноз А, гіперліпідемія, підвищена чутливість до діючої речовини [2]. Крім того, ізотретиноїн має сильну тератогенну дію, тому у жінок фертильного віку необхідним є використання контрацептивних засобів [28, 157]. Необхідно згадати і про такі серйозні ускладнення при застосуванні системних ароматичних ретиноїдів, як сухість слизових оболонок (у 100% хворих), дерматит, гіпергідроз, розвиток гнійних гранульом, пароніхії, дистрофія нігтів, рідко – алопеції і васкуліт (грануломатоз Вегенера), кон'юнктивіт, світлобоязнь, зниження нічного зору, розвиток катаракти, послаблення слуху, головний біль, депресія, судорожні напади, внутрішньочерепна гіпертензія, нудота, коліт, кровотечі із шлунково-кишкового тракту, транзиторне підвищення печінкових трансаміназ [17, 146, 187].

Описані випадки гепатиту, можливі анемія, нейтропенія, зміна кількості тромбоцитів, підвищення ШОЕ, підвищення тригліцеридів, холестерину, сечової кислоти, зниження ЛПВП, болі в м'язах і суглобах [2, 56, 57, 67, 73, 90, 117].

Наявні дані про нижчий рівень вітаміну Д в крові у пацієнтів з акне у порівнянні із здоровими, а також про те, що додавання вітаміну Д до схеми лікування акне покращує перебіг шкірного процесу [17, 174, 205].

Останнім часом суттєво збільшився інтерес до використання фізіотерапевтичних методів в лікуванні акне у дорослих. Лазерна і світлова терапія, така як фотодинамічна терапія і синє світло, показують хороші результати у боротьбі із запаленням і бактеріями на шкірі. Ці методи допомагають прискорити загоєння запалених елементів і знижують вірогідність утворення рубців [13, 17, 60, 119, 135]. Мікродермабразія і хімічні пілінги

також є ефективними методами для нормалізації текстури шкіри і зменшення постакне, що особливо важливо для дорослих пацієнтів з тривалим перебігом захворювання [55, 123, 199].

1.5.5 Підтримуюча терапія та вакцинотерапія в лікуванні акне. Як наголошують Т. В. Процепко та співавтори (2019), крім проблеми недостатньої ефективності лікування акне існує не вирішена остаточно проблема підтримуючої терапії, оскільки застосування топічних заходів (місцево діючі ретиноїди та антибіотики, азелаїнова кислота, комбіновані препарати) є ефективними впродовж лікування, а після їх відміни часто виникають рецидиви, які призводять до формування постакне і зниження якості життя та мотивації до лікування. На Європейському дерматологічному форумі з лікування акне (2016) були розроблені рекомендації з підтримуючої терапії, доповнені у Керівництві з фармакологічного лікування вугрів (2022), та рекомендаціях Американської дерматологічної академії з ефективного менеджменту акне (2024) [117, 170, 182], яка передбачає продовження прийому гормональних антиандрогенів і топічної терапії після завершення основного курсу лікування як протирецидивної терапії у жінок з різними формами дисфункції яєчників.

Одним з нових напрямів терапії акне, що з'явилося в останні десятиліття, є вакцинація, яка на сьогодні проходить експериментальну фазу [129]. М. Р. Анфілова (2021) зазначає, що в експерименті виявлено зменшення колоній *S. acnes* і запалення в експерименті на мишах з мутованим фактором САМР (christie, atkins, munchpetersen – білок-фактор патогенності бактерії, що продукується *S. acnes*), а введення моноклональних антитіл до САМР в культуру клітин (отриманих при біопсії) пацієнтів, що страждають на акне, призвело до зниження ІЛ-1 β та ІЛ-8 [3]. У клінічному дослідженні М. Бієнної, Р. Кучерові (2019) доведена ефективність вакцинотерапії (засіб Асневас, що містить інактивовані мікроорганізми у вигляді заморожених ліофілізованих форм – *Staphylococcus aureus lysatum cryodessicatum*, *Staphylo-*

coccus epidermidis lysatum cryodessicatum, *Propionibacterium acnes lysatum cryodessicatum*) у 85% пацієнтів з *S. acnes* [9]. Але кожному типу *S. acnes* відповідає свій підтип САМР-фактору, що вимагає подальших досліджень щодо перехресної активності факторів, продукованих різними типами бактерій [111, 147, 206]. С. В. Захаров та співавтори (2023) підкреслюють, що стан мікробіому шкіри розширює погляд на пошук інших засобів для індивідуального лікування хворих на *S. acnes*, а позитивні зміни мікробіому шкіри під впливом використання пурифікованих бактеріальних лізатів найбільш резистентних до терапії штамів мікроорганізмів, що є збудниками гнійничкових інфекцій шкіри, дозволяють рекомендувати використовувати засіб більш тривалий час – до шести місяців [29].

У літературі є повідомлення щодо розробки бактеріофагів проти *S. acnes*, що також є нововведенням останніх років і поки що залишається в експериментальній фазі досліджень. Н. У. Р. Lam та співавтори (2021) повідомляють про застосування ізольованого фага, названого TCUCAP1, на мишах із запаленням шкіри, з множинною лікарською резистентністю [154]. Результати цього експерименту вказують на значне зменшення запальних змін в результаті застосування фага, і, на думку авторів, дозволяють вважати його потенційним кандидатом для контролю активності *S. acnes*.

Н. Ю. Резніченко та співавтори (2024) у фундаментальному дослідженні наголошують на необхідності альтернативного лікування акне у жінок з периферійною ГА, що не піддається лікуванню ізотретиноїном, низьких доз спіронолактину [60]. Альтернативою спіронолактину є також використання пурифікованих бактеріальних лізатів, які стимулюють захисну реакцію макрофагів, підвищують концентрацію IgA на поверхні слизових і секреті сальних залоз, стимулюють утворення захисних адгезивних молекул та демонструють ефективність вакцинотерапії у комплексній терапії акне у жінок з різними формами дисфункції яєчників [9, 66, 147, 154, 206].

Для попередження рецидивів при лікуванні акне, особливо у жінок з ДЯ, необхідним є підтримуюча гормонотерапія [43, 50, 51, 117, 151, 162], ретельний догляд за шкірою з використанням рекомендованих лікарем косметологічних засобів і процедур [16, 21, 27, 33, 90] та дієтологічних [7, 175, 151] і поведінкових [4, 18, 20, 130] обмежень, контроль інсулінорезистентності та ІМТ [13, 86, 142] а також регулярне вживання рекомендованих доз вітамінів Омега-3 та Д [7, 17, 94, 95, 140, 174, 205] і підтримка мінерального балансу в організмі [7, 179].

Зрозуміло, що жоден з видів зовнішньої терапії не має істотного значення для ефективного лікування акне, а усі наявні системні засоби мають ті або інші, іноді серйозні, побічними реакції. Потрібний пошук нових системних препаратів, які б були більше фізіологічними, ніж існуючі, і спричиняли б мінімум побічних ефектів [2, 10, 88, 103, 117, 187]. Складні патогенетичні механізми розвитку захворювання, а також існування різних клінічних форм обумовлюють різноманіття використовуваних методів лікування. Індивідуалізований підхід до підбору як системних (при тяжких або ускладнених формах акне), так і топічних препаратів сприяє досягненню добрих терапевтичних результатів у пацієнтів з акне, застосування комплексної терапії дозволяє досягти за коротший термін кращих результатів і досягти тривалішої ремісії. Призначення спеціальних допоміжних засобів для догляду за шкірою дає можливість під час зовнішнього або системного лікування зменшити дози і кратність застосування лікарських засобів, забезпечити комфортніший стан шкіри пацієнта. Терапія акне при різних формах дисфункції яєчників обов'язково повинна проводитися з урахуванням особливостей розвитку і перебігу хвороби, отже, вона повинна проводитися при тісній взаємодії дерматолога і гінеколога [60, 73, 74, 120].

Отже, нині вивчено механізми патогенезу акне, розроблена велика кількість методів терапії, що чинять противугрову дію. Проте, виявлення причини дисфункції яєчників як можливого етіологічного чинника у жінок

з акне, а також диференційований підхід до лікування, залишаються дуже актуальним завданням. Розуміння патогенезу, зокрема гормональних і мікробіологічних чинників, дозволяє обрати оптимальну стратегію терапії. Сучасні методи, такі як ретиноїди, антибіотики, гормоно- та вакциноterapia, фізіотерапевтичні процедури, дозволяють ефективно контролювати акне і запобігати його рецидивам. Проте, лікування має бути персоналізованим залежно від віку, статі, гормонального фону і супутніх захворювань пацієнта.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

Вибір жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників, формувався в результаті їх цілеспрямованого відбору і спостереження. Для достовірності клінічних і лабораторних показників у ході проведеної роботи було розроблено такі критерії відбору і виключення хворих із дослідження.

Критерії включення: наявність письмово оформленої добровільної інформованої згоди на участь в дослідженні; вік досліджуваних хворих від 18 до 40 років; наявність у жінок акне середнього ступеня тяжкості; підтверджений діагноз дисфункції яєчників; відсутність важкої екстрагенітальної патології.

Критерії виключення: відмова від участі в дослідженні, злоякісний патологічний процес в органах репродуктивної системи або іншої локалізації; важка екстрагенітальна патологія.

Критерії невключення в дослідження: відсутність інформованої згоди, невідповідність за віком, діагностично не підтверджений діагноз акне і дисфункції яєчників; відсутність можливості верифікації діагнозу і динамічного моніторингу на всіх етапах проведення дослідження з урахуванням конкретної клінічної ситуації; наявність супутньої патології – загальносоматичних захворювань у стадії загострення; клінічно підтверджена наявність супутніх хронічних захворювань внутрішніх статевих органів у стадії загострення або в стадії декомпенсації; психічні розлади і виражені когнітивні порушення, що впливають на комплаєнтність; вагітність або її планування у період дослідження, годування грудьми, перші 6-8 тижнів після пологів; використання гормональних препаратів впродовж останніх трьох місяців.

У результаті скринінгового обстеження в дослідження увійшло 70 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників, у переважної більшості яких – 50 (71,4%) жінок – було діагностовано гіперандрогенію (ГА) яєчникового, змішаного та невизначеного генезу, ці жінки увійшли до основних груп дослідження. До контрольної групи увійшли 20 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії. Всі хворі скаржились на вугровий висип в ділянці обличчя, а також і в ділянці грудей і спини, окремі хворобливі при пальпації елементи. Крім того, 55 пацієнток (78,6%) відмічали підвищення сальності шкіри обличчя і волосяної ділянки голови.

Вік досліджуваних хворих коливався від 18 до 38 років, всі жінки були порівняні за віком ($p < 0,05$). Загальний розподіл хворих за віковими групами представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віковими групами

| Вікові групи, роки | Абс. | | % | |
|-----------------------|--------|-------------|--------|-------------|
| | всього | хворі на ГА | всього | хворі на ГА |
| 18–25 | 25 | 30 | 35,7 | 68,2 |
| 26–30 | 19 | | 27,1 | |
| 31–35 | 17 | 20 | 24,3 | 76,9 |
| 36–38 | 9 | | 12,9 | |
| Всього | 70 | 50 | 100,0 | - |

Як видно з таблиці, більшість жінок знаходились у віці від 18 до 30 років – 62,9% (44 особи), зокрема 68,2% (30 осіб) – це жінки, хворі на ГА, причому у віковій групі 31–38 років жінки з ГА теж становили більшість – 76,9% (20 осіб), тому саме ці жінки увійшли до основних груп дослідження.

Розподіл на групи проводили в залежності від терапії, що проводилась впродовж шести місяців, і гормональних відхилень. 70 жінок, що відповідали суворим критеріям відбору (включення/виключення), було розподілено на три основні та контрольну групи, причому у всіх жінок були різні прояви акне середнього ступені тяжкості:

I група – 14 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та ГА яєчникового генезу; для лікування використовували ципротерону ацетат (ЦПА-ОК), що містить комбінований оральний контрацептив, згідно інструкції;

II група – 16 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та ГА змішаного генезу (яєчникова та надниркова форми); для лікування використовували комбіновану терапію із застосуванням ЦПА-ОК згідно інструкції і кортикостероїдний препарат в лікувальній дозі;

III група – 20 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та невизначену форму ГА; для лікування використовували комбіновану терапію із застосуванням ЦПА-ОК згідно інструкції і низькі дози кортикостероїдного препарату;

контрольна група – 20 пацієнток, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії; для лікування використовували низькодозований комбінований оральний контрацептив, що містить дезогестрел (ДЗГ-ОК), згідно інструкції.

Дерматологічний анамнез. При зборі дерматологічного анамнезу у жінок основних груп дослідження з'ясуувалась тривалість перебігу захворювання, детально розглядався зв'язок загострень і характеру перебігу з менструальним циклом, стресом, сезонними змінами, лікарськими препаратами, застосуванням косметичних засобів, а також наявність проявів акне у найближчих родичів. Перед початком лікування був зібраний змістовний анамнез захворювання. Загострення виникало під впливом різних факторів: менструація – 72,0% (36 хворих), зміна клімату – 14,0% (7 хворих), харчові

продукти і алкогольні напої – 4,0% (2 хворих), стрес – 6,0% (3 хворих), лікарські і косметичні засоби – 4,0% (2 хворих) (рис. 2.1).

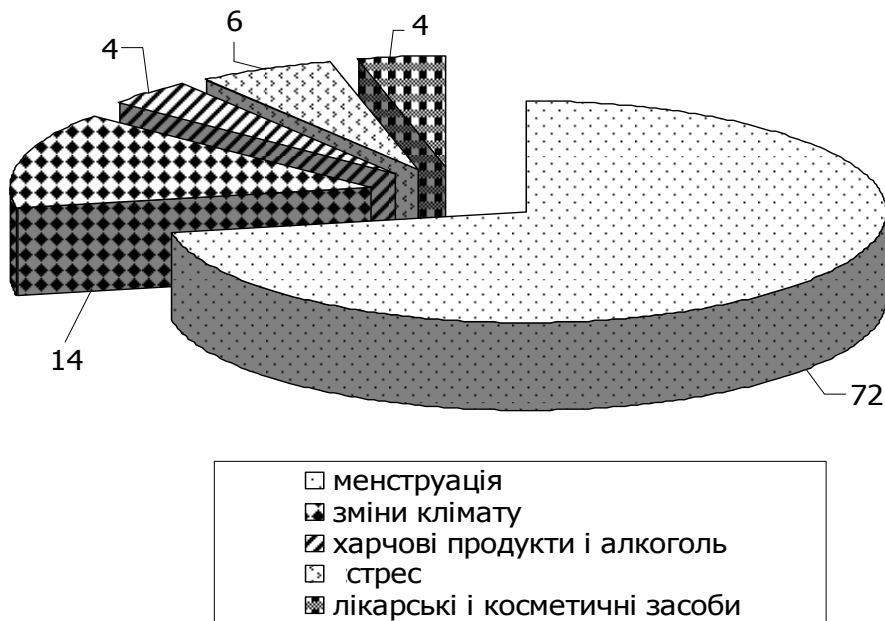


Рис. 2.1. Фактори, що сприяють загостренню вугрової хвороби (n=50, %).

Тривалість захворювання у досліджуваних хворих на ГА складала від одного до 11 років. Причому, у переважної частини пацієнок акне спостерігалось від одного до 7 років (рис. 2.2). З рисунку 2 видно, що тривалість перебігу вугрової хвороби складала: від одного до 3 років – у 42,0% (21 жінка), від 4 до 7 років – у 22,0% (11 жінок), від 8 до 11 років – у 36,0% (18 жінок).

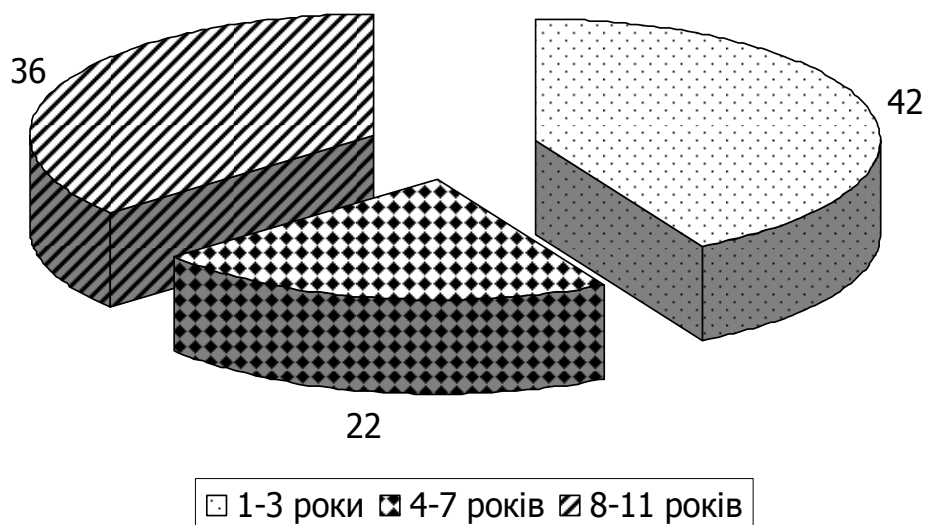


Рис. 2.2. Тривалість перебігу акне (n=50, %).

З аналізу анамнезу хворих жінок основних груп спостереження виявлено, що вони неодноразово проходили лікування в амбулаторних умовах, де їм призначалась стандартна терапія: зовнішні ретиноїди, азелаїнова кислота, системні і зовнішні антибіотики, гель бензоїлпероксид, інші препарати. З 50 пацієнток, що знаходились під спостереженням, адапален гель отримували 25 пацієнток (50,0%), азелаїнову кислоту – 41 (82,0%), бензоїлпероксид гель – 17 (34,0%), зовнішні антибіотики – 30 (60,0%), системні антибіотики – 20 (40,0%), КОК – 6 (12,0%), інші препарати – 41 (82,0%) (рис. 2.3).

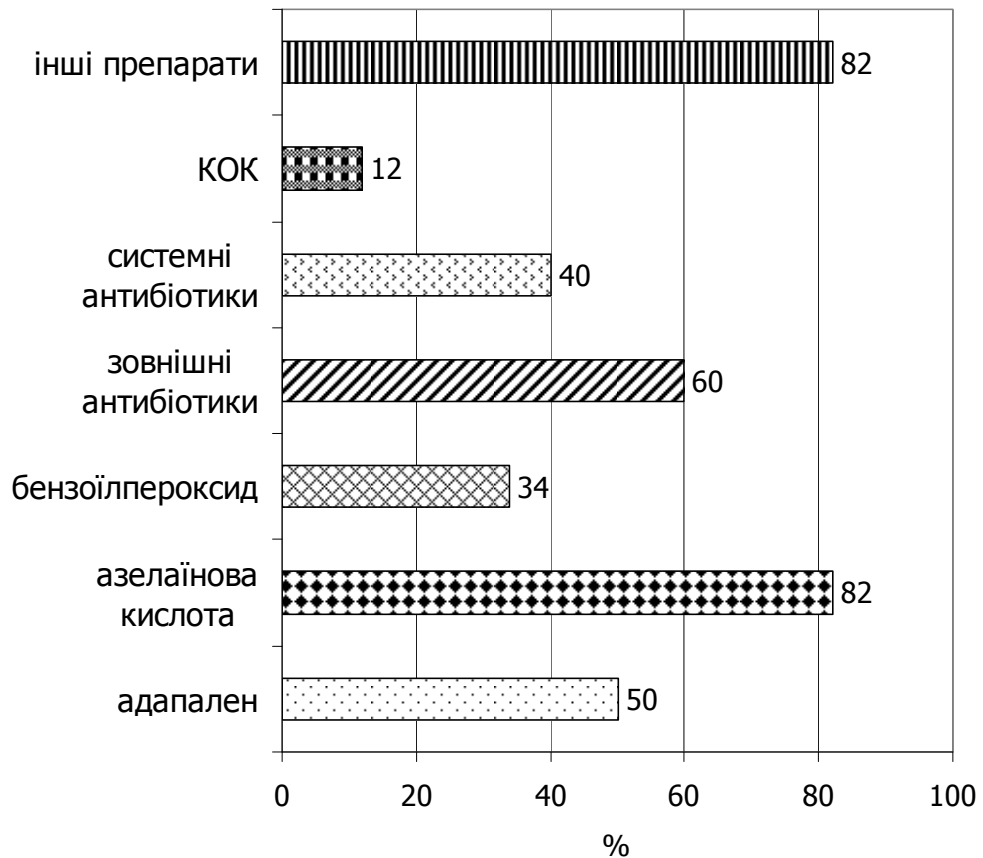


Рис. 2.3. Попереднє лікування (n=50, %).

З рисунку 2.3 видно, що 12,0% жінок використовували КОК, однак при детальному опитуванні пацієнтки відмітили або відсутність ефекту, або короткочасне покращення і рецидив акне після відміни прийому комбінованих оральних контрацептивів.

При детальному аналізі сімейного анамнезу наявність вугрів у батьків відмічали 64,0% хворих (32 особи), що свідчило про можливу генетичну схильність до виникнення акне у більшості пацієнток (рис. 2.4).

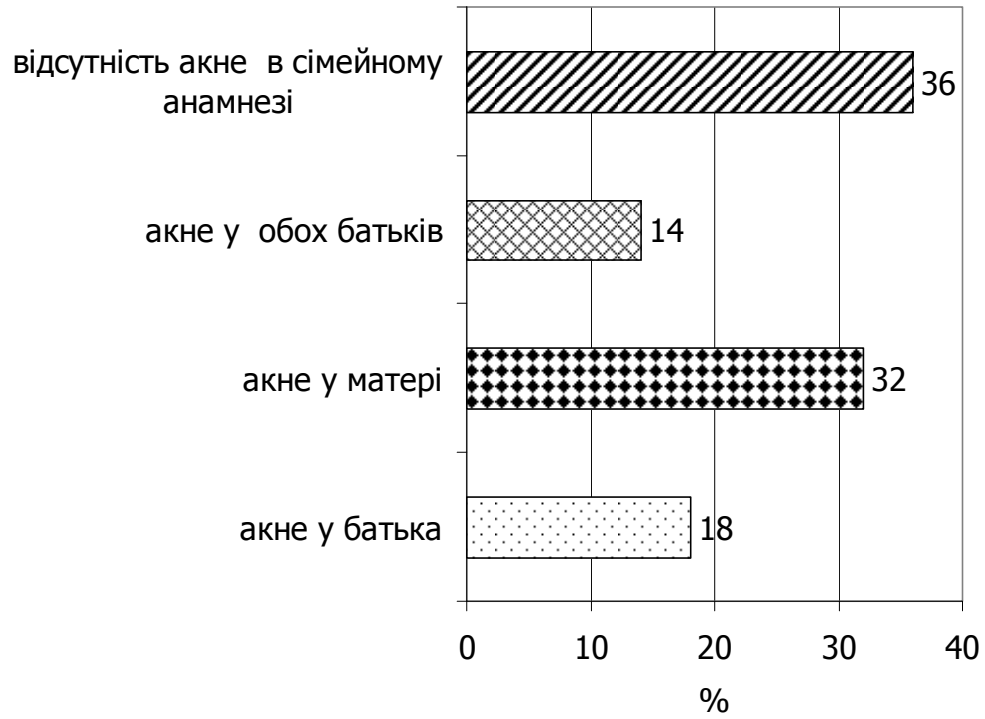


Рис. 2.4. Спадкова обтяженість по захворюваності на акне у жінок основних груп (n=50, %).

З рисунку 2.4 видно, що наявність акне у батька відмітили 18,0% (9 осіб), у матері – 32,0% (16 осіб), акне у обох батьків – 14,0% (7 осіб), відсутність акне в сімейному анамнезі відмітили 36,0% (18 осіб). Отже, у переважної більшості обстежених жінок зареєстровано генетичну схильність щодо захворюваності на акне, серед яких більше третини по материнській лінії ($p < 0,05$).

Гінекологічний анамнез. При зборі гінекологічного анамнезу гінекологом-ендокринологом особливу увагу приділяли статевому розвитку пацієнток, який оцінювали за загальноприйнятою методикою [22]. Визначали ступінь вираженості вторинних статевих ознак, час і черговість їх появи, пологи, використання гормональних контрацептивів та їх вплив на перебіг акне.

При зборі гінекологічного анамнезу гормонопродукуючих пухлин, наявних гінекологічних захворювань у хворих досліджуваних груп відмічено не було. Статевий розвиток пацієнток не відрізнявся від нормальних показників. 6 (12,0%) пацієнток раніше використовували гормональні контрацептиви з метою запобігання вагітності, що не вплинуло на перебіг вугрової хвороби, з 50 жінок пологи в анамнезі мали 4 (8,0%) пацієнтки, що теж не змінило перебіг акне ($p>0,05$).

При оцінці менструальної функції було встановлено появу менархе у віці $12,5\pm 0,2$ років. У більшості обстежених жінок дисфункція яєчників носила характер оліго- та опсоменореї – 39 (78,0%), у решти менструації мали регулярний характер (22,0%).

2.2 Методи дослідження

Перед початком дослідження було розроблено послідовність обстеження хворих, представлену на рисунку 2.5.

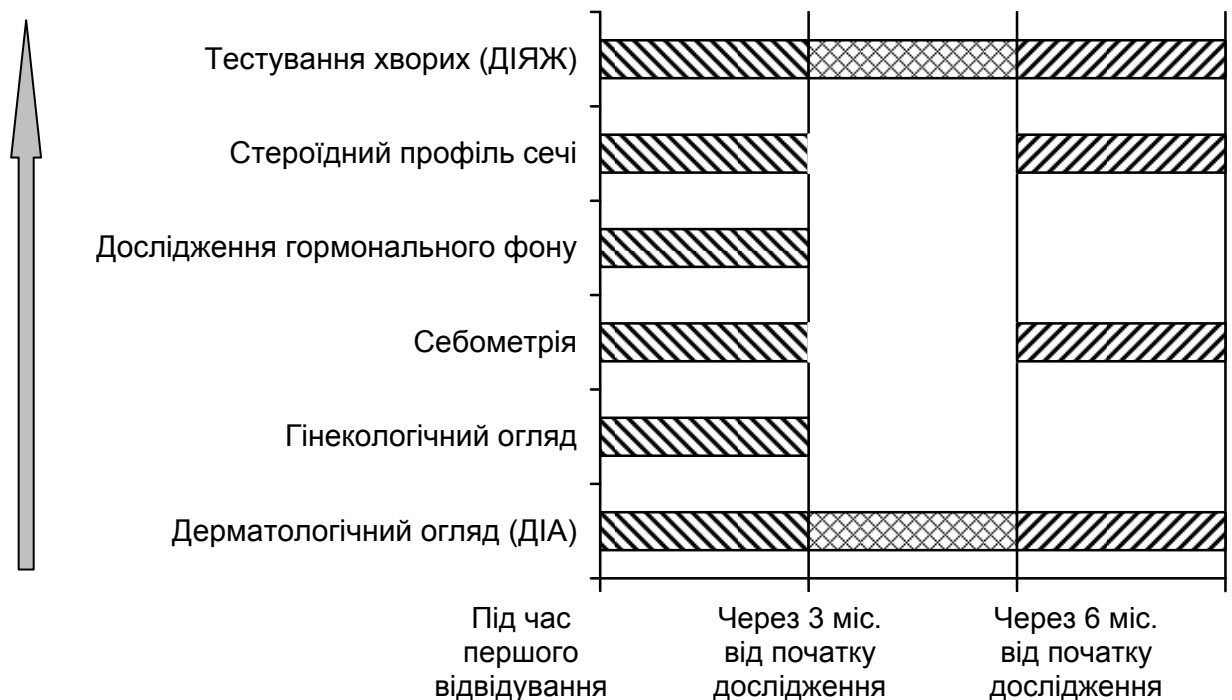


Рис. 2.5. Послідовність обстеження хворих.

Дерматологічний огляд. При огляді пацієнток під час першого і наступних планових відвідувань (через 3 і 6 міс. від початку дослідження) виконували підрахунок елементів вугрового висипу (акне) в ділянці обличчя: ідентифікували відкриті та закриті комедони, папули і пустули. Через несиметричність висипань підрахунок акне проводили по всьому обличчю, визначаючи його як ділянку, що обмежена вушними раковинами, межею росту волосся і нижньою межею нижньої щелепи. Не підлягали оцінюванню зони бров, повік, носа, навколоротова. Як запальні елементи акне визначались папули, пустули і вузли, як незапальні – комедони (закриті і відкриті). Для визначення тяжкості перебігу акне використовували діагностичний індекс акне (ДІА). При підрахунку ДІА реєстрували кількість комедонів, папул, пустул і вузлів наступним чином: поодинокі (<5) – легкий ступінь тяжкості; помірна кількість (5–15) – середній ступінь тяжкості, велика кількість (>15) – тяжкий ступінь перебігу акне [9, 83, 213].

Через три і шість місяців від початку дослідження проводили оцінку індексу терапевтичного ефекту (ІТЕ у відсотках) – зменшення ознак і симптомів захворювання порівняно з початковим рівнем, використовуючи шестибальної шкали оцінки терапевтичного ефекту [7, 124]:

- 1 бал – одужання (повне зникнення проявів акне);
- 2 бали – відмінне покращення (зменшення на понад 75%);
- 3 бали – гарне покращення (зменшення на 50–75%);
- 4 бали – помірне покращення (зменшення на 50%);
- 5 балів – без покращення;
- 6 балів – погіршення.

Лікувальним ефектом вважали повне зникнення або зменшення ДІА на 50% і більше.

Гінекологічний огляд проводив гінеколог-ендокринолог один раз під час першого відвідування. Він включав в себе бімануальне дослідження,

огляд зовнішніх статевих органів, шийки матки, оцінку гіреутизму, УЗД органів малого таза для виключення вагітності, а також захворювань, що виключають прийом гормональних контрацептивів. Перед початком дослідження пацієнткам проводили експрес-тест на вагітність. Були виявлені наступні гінекологічні захворювання: сальпінгоофрит – 8 (16,0%), цервіцит – 1 (2,0%), СПКЯ – 18 (36,0%).

Також оцінювали і характер оволосіння за ступеня оволосіння в 11 ділянках тіла (шкала Феррімана-Голлвея):

1) верхня губа –

- 1 поодинокі волосся по зовнішньому краю,
- 2 маленькі вусики по зовнішньому краю,
- 3 вуса, що займають половину зовнішньої ділянки,
- 4 вуса, що розповсюджуються до середньої лінії;

2) підборіддя –

- 1 поодинокі розсіяне волосся,
- 2 більш рясне зростання розсіяного волосся,
- 3 незначне суцільне оволосіння.
- 4 рясне суцільне оволосіння;

3) груди –

- 1 волосся навколо сосків,
- 2 волосся навколо сосків і по середній лінії,
- 3 дугоподібне оволосіння 3/4 грудей,
- 4 суцільне оволосіння;

4) верхня половини спини –

- 1 окреме розсіяне волосся,
- 2 значна кількість волосся, але вона розсіяна,
- 3 незначне суцільне оволосіння,
- 4 рясне суцільне оволосіння;

5) нижня половина спини –

- 1 сакральний пучок,
- 2 сакральний пучок і невелике оволосіння по латеральній поверхні,
- 3 оволосіння нижньої половини спини,
- 4 суцільне оволосіння;

6) верхня половина живота –

- 1 окреме волосся по білій лінії,
- 2 більш рясне оволосіння по білій лінії,
- 3 оволосіння половини верхнього відділу живота,
- 4 суцільне оволосіння;

7) нижня половина живота –

- 1 окреме волосся по білій лінії,
- 2 смужки волосся по білій лінії,
- 3 широка смужка волосся по білій лінії,
- 4 ріст волосся у вигляді трикутника;

8) плече –

- 1 розсіяне волосся, що покриває не більше чверті поверхні плеча,
- 2 більш рясне оволосіння, але неповне,
- 3 незначне суцільне оволосіння,
- 4 рясне суцільне оволосіння;

9) передпліччя –

- 1 і 2 незначне суцільне оволосіння тильної поверхні,
- 3 і 4 рясне суцільне оволосіння тильної поверхні;

10) стегно –

- 1 і 2 незначне суцільне оволосіння тильної поверхні,
- 3 і 4 рясне суцільне оволосіння тильної поверхні;

11) гомілка –

1 і 2 – незначне суцільне оволосіння тильної поверхні,

3 і 4 – рясне суцільне оволосіння тильної поверхні.

Гірсутне число – це сума ступенів оволосіння в 11 ділянках тіла. Ступінь 0 – відсутність остового волосся на тілі. Гірсутне число від 1 до 7 характеризує нормальне оволосіння, від 8 до 12 – оволосіння, межеве між нормальним і рясним, більше 12 – гірсутизм.

Показники від 7 до 12 були визнані межовими, понад 12 – гіперандрогенними.

Комплексне лікарське обстеження хворих проводили з метою виявлення захворювань, які виключають прийом гормональних контрацептивів і включають: обстеження терапевта, невропатолога, хірурга, офтальмолога, оториноларинголога, стоматолога, проведення та інтерпретацію клінічних аналізів крові і сечі, біохімічне дослідження венозної крові, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та аналіз електрокардіограми [5, 31, 34, 35, 45].

Себометрія. Перед початком і після завершення курсу лікування всім пацієнткам проводили вимірювання продукції шкірного сала (себометрію) за загальноприйнятою методикою [7, 90]. Вимірювання секреції шкірного сала виконували на обличчі у п'яти точках: I – шкіра лоба справа; II – шкіра лоба зліва; III – шкіра правої щоки; IV – шкіра лівої щоки, V – шкіра підборіддя. Вимір секреції шкірного сала виконували за допомогою себометра BeautyPro HYDRATEST Skin Analysis Device (КНР). Принцип роботи себометра полягає у прямому вимірі рівня секреції шкірного сала на шкірі. В основу метода покладено методику фотометрії, коли світло проникає через адсорбент в залежності від кількості адсорбованого на ньому шкірного сала. Даний метод є селективним, на результати вимірів не впливає ступінь вологості шкіри.

Себометрична касета містить рулон синтетичної стрічки товщиною 1 мм. Площа вимірювальної голівки складає 64 мм², час вимірювання відраховується автоматично таймером приладу і становить 30 секунд. Для визначення кількості шкірного сала необхідно вставити вимірювальну голівку всередину приладу. Після цього фотоелемент вимірює ступінь проникнення світла через полімер, а, отже, ступінь адсорбування шкірного сала. Мікропроцесор за допомогою спеціальної програми перераховує результати виміру і видає остаточні дані в мкг/см². Нормальні показники наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Інтерпретація результатів себометрії шкіри, мкг/см²

| Шкіра | Лоб Т-зона, в/ч голови | Волосся | Щоки, повіки, скроні | Шкіра у кутах рота, груди, спина, шия | Руки, ноги, ліктя |
|-----------|------------------------------|---------|----------------------------|---|-------------------------|
| Суха | <100 | <40 | <70 | <55 | 0-6 |
| Нормальна | 100–200 | 40–100 | 70–180 | 55–130 | >6 |
| Жирна | >220 | >180 | >180 | >130 | - |

Дослідження гормонального фону хворих. Визначення у плазмі крові білкових (фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормону) і стероїдних (естрадіол, тестостерон, прогестерон і дегідроепіандростерон сульфат) гормонів, а також стероїдного профілю сечі, у жінок основних і контрольної груп проводилось для оцінювання ефективності проведеного лікування. Дослідження проводили за загальноприйнятими методами в першу фазу менструального циклу на 5–8-й день до лікування і через 6 місяців від початку дослідження [31, 77].

Визначення якості життя хворих проводили за допомогою тестування за дерматологічним індексом якості життя (ДІЯЖ) для оцінювання впливу дерматологічного захворювання на якість життя хворої [4, 14, 93].

Пацієнтки відповідали на десять запитань щодо характеристики різних аспектів їхнього життя – професійних, побутових, сексуальних, соціальних. Відповіді оцінювались в балах від 0 до 3, максимальна сума балів становила 30, при цьому якість життя пацієнтки була зворотно пропорційною сумі балів: 0–1 – одужання (відсутній вплив на життя); 2–5 – відмінне покращення (незначний вплив); 6–10 – гарне покращення (помірний вплив); 11–20 – помірне покращення (виражений вплив); 21–30 – без змін (надзвичайно виражений вплив) [6]. Для оцінювання ефективності проведеного лікування визначення ДІЯЖ проводилось до початку лікування, в процесі лікування (через 3 і 6 місяців від початку лікування) і по закінченню лікування (через місяць).

2.3 Статистичний аналіз результатів дослідження

Вибір центральних характеристик досліджуваних кількісних даних здійснювали після вивчення форми їх розподілу. Оцінку відмінності розподілу від розподілу Гауса проводили за критерієм узгодженості Колмогорова–Смірнова. При логнормальному розподілі проводили математичне перетворення значень. Розраховували середнє значення показника M та його 95% довірчі інтервали (ДІ), похибку середнього, а також медіани (для логнормальних показників) і межі коливання. Розраховували абсолютні та відносні частоти якісних ординальних ознак. Оцінку відмінностей частот проводили непараметричним критерієм χ^2 , для малих вибірок – точним критерієм Фішера. Розрахунок довірчих інтервалів для малих часток проводили з урахуванням біноміального розподілу. Для з'ясування діагностичної здатності показників проводили дискримінантний аналіз. Розраховували точне значення p . При проведенні кореляційного аналізу отриманих даних розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона, а також значимість його відмінності від нуля.

Усі відомості про хворих вносили у розроблений кодифікатор з урахуванням основних клінічних характеристик акне, особливостей перебігу, методів терапії і показники їх ефективності, факторів прогнозу захворювання.

При виборі статистичних процедур враховували методологічні вимоги Міжнародного конгресу по гармонізації GGP (Статистичні принципи для клінічних досліджень) [46]. Автор виражає вдячність професору Мінцеру О. П. за допомогу при проведенні статистичних методів досліджень.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Клінічна та дерматологічна характеристика хворих

Дерматологічний огляд. У всіх пацієток, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників, реєстрували висипи на шкірі обличчя і на шкірі тулуба у себорейних зонах, які були представлені незапальними (відкритими та закритими комедонами) і запальними (папулами, пустулами та вузлами) елементами. Основна концентрація висипів реєструвалася на шкірі лоба і в нижній третині обличчя, а також на шкірі шиї. Всім пацієткам до початку і в процесі (через 3 і 6 місяців) лікування виконувався підрахунок елементів висипу для визначення тяжкості ураження шкірного покриву та оцінювання ефективності лікувальної терапії.

Початкові значення діагностичного індексу акне (ДІА) у 50 пацієток основних груп дослідження, хворих на акне та гіперандрогенію, до лікування коливались від 5,1 до 12,6 і становили, у середньому, 9,5 [5,4–12,7], при цьому у 20 (40,0%) хворих ДІА був менше 7, у 23 (46,0%) пацієток коливався у межах від 7 до 10, у 7 (14,0%) пацієток був вище 10 ($p < 0,05$). У всіх жінок було констатовано середній ступінь тяжкості перебігу акне.

Ми провели аналіз показника ДІА у хворих акне з урахуванням віку пацієток, а також інших характеристик. Медіана віку в загальній групі пацієток з акне становила 24,7 року, на підставі цих даних для подальшого аналізу хворих було розподілено на дві вікові підгрупи – до 30 років і від 30 років ($n=30$ і $n=20$ відповідно).

Виявлено, що до лікування ДІА був достовірно нижчим у групі хворих жінок у віці старше 30 років, ніж у пацієток, молодших за 30 років (табл. 3.1). Виявлено також, що на відмінність показника індексу ДІА в досліджуваних групах хворих вплинули такі клінічні фактори, як наявність спадковості і лінії спорідненості.

Таблиця 3.1

Рівень ДІА до лікування з урахуванням клінічних характеристик в основних досліджуваних групах жінок (n=50)

| Фактор | Показник | n | ДІА до лікування, М [95% ДІ] |
|--|---------------------|----|------------------------------|
| Вік | до 30 років | 30 | 9,7 [7,1–12,0]* |
| | ≥ 30 років | 20 | 7,2 [5,1–9,3]* |
| Спадкова обтяженість по захворюваності на акне | Немає | 18 | 6,7 [5,4–8,7]* |
| | Наявна | 32 | 10,4 [7,8–12,6]** |
| | Акне в матері | 16 | 9,5 [7,2–12,3]** |
| | Акне в батько | 9 | 6,3 [5,1–8,1] |
| | Акне в обох батьків | 7 | 8,3 [5,2–11,9] |
| | Сестра, брат | 24 | 9,8 [7,9–12,3]** |
| Тривалість перебігу акне | 1–3 роки | 21 | 6,5 [5,2–8,5] |
| | 4–7 років | 11 | 7,8 [5,1–9,9] |
| | 8–11 років | 18 | 9,7 [7,1–12,0] |

Примітка. Достовірність: * – $p=0,02$; ** – $p=0,0001$.

Багатофакторний аналіз зв'язку аналізованих нами клінічних характеристик з величиною індексу ДІА до лікування показав його достовірну залежність від віку хворих ($p=0,02$) та спадкової схильності ($p=0,0001$).

Виявлено достовірно зворотну кореляційну залежність між початковими значеннями ДІА і віком хворих на акне ($r=-0,34$; $p=0,023$). При цьому, менші початкові значення ДІА виявлені у жінок вікової групи старше 30 років – 7,2 [5,1–9,3], тоді як у жінок до 30 років цей показник становив 9,7 [7,1–12,0]. Нами було встановлено достовірну залежність виразності перебігу акне від спадкових факторів: схильність до захворюваності на акне по лінії батьків відмічали 64,0% хворих, зокрема по лінії матері 32% ($r=0,555$; $p=0,015$). Визначена тенденція прямої залежності виразності перебігу акне від тривалості захворюваності, однак достовірних даних не отримано ($p>0,05$).

При гінекологічному обстеженні, для виключення гінекологічної патології, крім бімануального дослідження та ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза, визначали гірсутне число у пацієток, хворих на акне, яке коливалось у межах від 10 до 25 балів за шкалою Феррімана–Голлвея ($p<0,05$), медіана 16,2 (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Значення гірсутного числа до лікування з урахуванням клінічних характеристик в основних досліджуваних групах жінок (n=50)

| Фактор | Показник | n | Гірсутне число до лікування, М [95% ДІ] |
|--------|-----------------|----|---|
| Вік | до 30 років | 30 | 15,1 [12,9–17,3] |
| | ≥ 30 років | 20 | 16,7 [14,1–19,0] |
| ДІА | < 7 | 20 | 14,3 [11,8–17,9] |
| | 7–10 | 23 | 17,9 [14,6–19,8] |
| | > 10 | 7 | 22,9 [17,8–24,8] |

Продовження табл. 3.2

| Фактор | Показник | n | Гірсутне число до лікування, М [95% ДІ] |
|--------------------------|--------------|----|---|
| Спадковість | Немає | 18 | 11,4 [8,4–14,0] |
| | Наявна | 25 | 22,5 [17,2–24,6]* |
| | Батько | 9 | 21,7 [16,7–24,1] |
| | Мати | 16 | 20,0 [16,1–23,8] |
| | Сестра, брат | 24 | 19,8 [15,7–22,7]* |
| Тривалість перебігу акне | 1–3 роки | 21 | 10,1 [8,3–13,4] |
| | 4–7 років | 11 | 15,4 [12,6–18,4] |
| | 8–11 років | 18 | 18,6 [14,6–20,9]* |

Примітка. Достовірність * – $p=0,003$.

З даних таблиці 3.2 видно, що виразність гірсутизму достовірно асоціюється з факторами спадковості ($r=0,448$; $p=0,021$), а більш виражена форма перебігу акне не корелює з проявами гірсутизму. Встановлена пряма кореляційна залежність ступеня виразності гірсутизму і тривалості захворювання ($r=0,616$; $p=0,003$), що підтверджує вплив андрогенів на тривалість перебігу дерматозу і відсутність патогенетичної значимості вираженості гірсутизму і тяжкості перебігу акне.

При тестуванні досліджуваних жінок до лікування середні показники дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ) становили 17,1, що відобра-

жає виражене незадоволення власною зовнішністю і забезпечує суттєвий вплив на соціальні і сексуальні аспекти діяльності у пацієнток. Слід відзначити, що виразність перебігу акне суттєво не вплинула на величину ДІЯЖ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

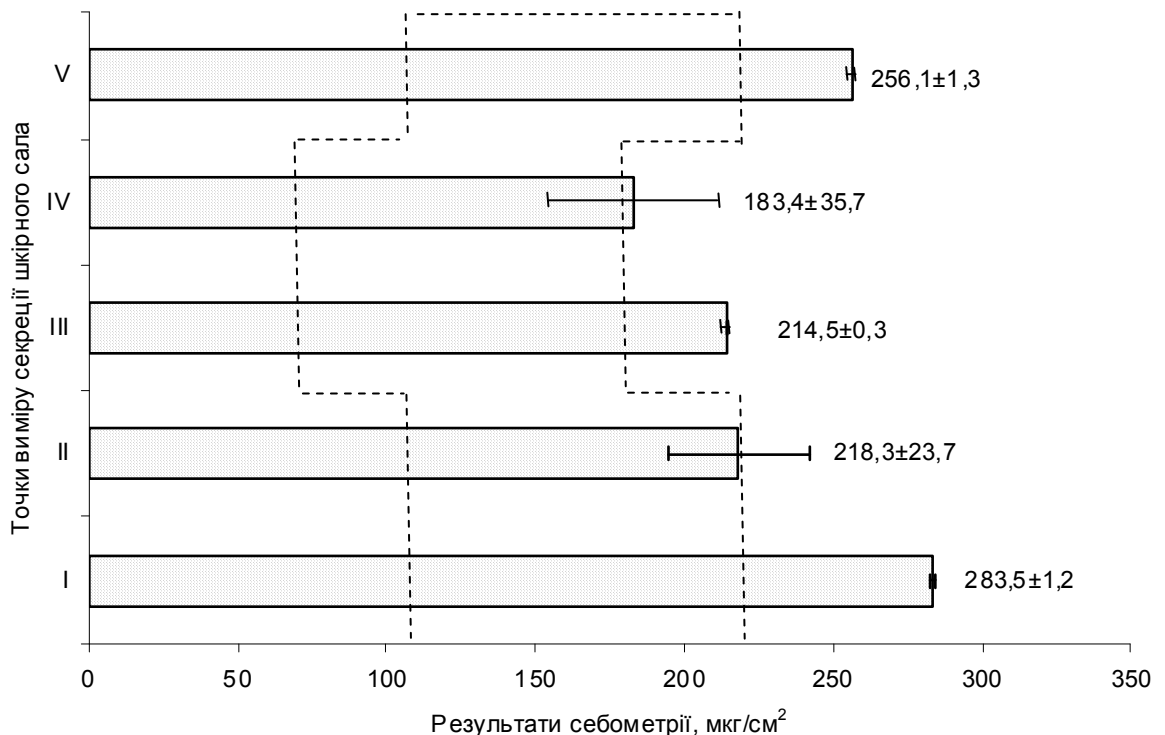
**Середнє значення дерматологічного індексу якості життя
до лікування з урахуванням клінічних характеристик
в основних досліджуваних групах жінок (n=50)**

| Фактор | Показник | n | ДІЯЖ до лікування М [95% ДІ] |
|--------------------------------|-------------|----|---------------------------------|
| Вік | до 30 років | 30 | 18,8 [16,2–19,9] |
| | ≥ 30 років | 20 | 15,3 [13,4–18,9] |
| ДІА | < 5 | 20 | 13,5 [10,1–16,9] |
| | 5–10 | 23 | 18,2 [15,4–19,6] |
| | > 10 | 7 | 16,6 [13,2–18,7] |
| Тривалість перебігу акне | 1–3 роки | 21 | 19,2 [17,7–22,3] |
| | 4–7 років | 11 | 17,8 [15,1–19,2] |
| | 8–11 років | 18 | 11,7 [8,3–14,8] |

З даних таблиці 3.3 видно, що рівень ДІЯЖ залежить від віку пацієнток: у віці до 30 (найбільш сексуально активний вік) рівень ДІЯЖ значно вище (18,8 бали), ніж у хворих жінок старше 30 років – 15,3 бали ($p < 0,05$). Встановлений зворотній кореляційний зв'язок тривалості перебігу акне і

середніх значень ДІЯЖ ($r=-0,528$; $p=0,037$), що свідчить про примирення жінок з недоліками своєю зовнішністю, а можливо і відсутністю віри у виліковування, в результаті чого пацієнтки припиняють звертати увагу на вугрові висипи.

Перед початком лікування всім пацієнткам проводили вимірювання продукції шкірного сала (себометрію) за загальноприйнятою методикою [7, 90]. Вимірювання секретії шкірного сала виконували на обличчі у п'яти точках: I – шкіра лоба справа; II – шкіра лоба зліва; III – шкіра правої щоки; IV – шкіра лівої щоки, V – шкіра підборіддя. Результати себометрії наведені на рисунку 3.1.



Примітка. --- – межі інтервалу нормальних значень (мкг/см²).

Рис. 3.1. Показники результатів себометрії у жінок основних досліджуваних груп до лікування ($n=70$, мкг/см²).

Як видно з рисунку 3.1, у результаті проведеного дослідження у всіх хворих було встановлено, що продукція шкірного сала була достовірно збільшена в ділянці шкіри лоба справа – $283,5\pm 1,2$ мкг/см², шкіри правої щоки – $214,5\pm 0,3$ мкг/см², шкіри підборіддя – $256,1\pm 1,3$ мкг/см² ($p<0,05$).

3.2 Результати гормональних методів досліджень до лікування

Дослідження гормонального фону хворих полягало у визначенні в плазмі крові білкових (таких як ФСГ, ЛГ) і стероїдних гормонів (Е2, Т, П, ДГЕА-С) і проводилось за допомогою радіоімунологічного методу за загальноприйнятими методиками. Для оцінки достовірності гормональних змін аналіз рівня стероїдних статевих гормонів проводили у порівнянні з інтервалом нормальних значень [31].

Середні показники цих гормонів до лікування представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Середні показники результатів дослідження гормонального фону
у хворих жінок основних досліджуваних і контрольної групи
до лікування (n=70)**

| Гормон | Інтервал нормальних значень | Досліджувані групи, n=50 | Контрольна група, n=20 | P |
|------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|---------|
| ФСГ (мМО/мл) | 2,8–11,3 | 6,7±0,7* | 5,7±0,9* | p>0,05 |
| ЛГ (мМО/мл) | 1,6–15,0 | 7,8±0,6 | 3,2±0,3 | p<0,05 |
| Е2 (пкг/мл) | 20–400 | 99,5±8,4** | 39,6±7,1** | p<0,001 |
| П (нмоль/л) | 0,6–3,6 | 2,2±0,3** | 1,3±0,2** | p<0,001 |
| Т (нмоль/л) | 0,4–2,7 | 2,9±0,01* | 1,9±0,1* | p<0,05 |
| ДГЕА-С (ммоль/л) | 2,2–10,6 | 10,2±1,5 | 9,8±0,4 | p>0,05 |

Примітка. * – достовірний результат (p<0,05); ** – достовірний результат (p<0,001).

З таблиці 3.4 видно, що виявлено достовірні відмінності у гормональному фоні до лікування у хворих на акне основних і контрольної груп, що вражалось у більш низьких значеннях естрогену і прогестерону у контрольній групі – відповідно $39,6 \pm 7,1$ проти $99,5 \pm 8,4$ пкг/мл і $1,2 \pm 0,4$ проти $2,2 \pm 0,3$ нмоль/л ($p < 0,001$). Також спостерігалася тенденція до нормального рівня ФСГ та ДГЕА-С ($p > 0,05$).

У ході дослідження було проведено аналіз залежності ступеня тяжкості перебігу акне від змін в гормональному статусі пацієток (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Рівень ДІА з урахуванням гормонального статусу пацієток
основних груп до лікування (n=50)**

| Гормон | ДІА < 7 (n=20) | ДІА 7–10 (n=23) | ДІА >10 (n=7) |
|---------------------|-------------------|------------------|----------------|
| ФСГ (мМО/мл) | $5,2 \pm 0,4$ | $6,6 \pm 0,3$ | $5,8 \pm 0,5$ |
| ЛГ (мМО/мл) | $6,8 \pm 0,2$ | $6,4 \pm 0,5$ | $8,0 \pm 1,5$ |
| Е2 (пкг/мл) | $86,3 \pm 2,4$ | $110,3 \pm 1,7$ | $95,4 \pm 2,7$ |
| П (нмоль/л) | $1,1 \pm 0,01$ | $2,5 \pm 0,03$ | $3,1 \pm 0,02$ |
| Т (нмоль/л) | $1,5 \pm 0,003$ | $3,0 \pm 0,5$ | $2,7 \pm 0,01$ |
| ДГЕА-С (ммоль/л) | $11,4 \pm 0,05^*$ | $8,6 \pm 0,01^*$ | $4,05 \pm 0,5$ |

Примітка. * – достовірний результат ($p < 0,05$).

При аналізі даних таблиці 3.5 було встановлено, що рівень змін гормонального статусу у жінок, хворих на акне та ГА, суттєво не впливає на тяжкість перебігу захворювання. При зіставленні рівня даних гормонів і

ДІА було визначено зворотню достовірну кореляцію тільки для змін рівня ДГЕА-С ($r=-0,45$; $p=0,041$). Зниження рівня ДГЕА-С при тяжкому перебігу акне ілюструє можливу залежність тяжкості перебігу захворювання від виразності ГА надниркового генезу.

Із загального числа пацієток основних груп було виділено 20 (40,0%) жінок, хворих на акне та невизначену форму ГА (ІІІ група). При дослідженні гормонального фону рівень стероїдних статевих гормонів знаходився у межах норми, однак реєструвалася тенденція до більш високих значень Е2 і П в крові, ніж в контрольній групі ($p<0,05$).

Зміни гормонального профілю в крові пацієток, хворих на акне та ГА, дозволили констатувати явище гіперандрогенії, однак аналіз змін рівня гормонів не представляє можливим з достовірністю визначити форму гіперандрогенних змін. Точні дані щодо виявлення превалюючої ролі яєчників, надниркових залоз або гіпоталамуса, а також можливість наявності різних форм ГА, можна отримати тільки при аналізі стероїдного профілю сечі, який проводився перед початком лікування пацієткам для раціонального підбору системної терапії з використанням гормональних препаратів.

Дослідження стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі полягало у визначенні таких стероїдів як андростерон (An), етіохоланолон (Et), дегідроепіандростерон (DHEA), 11-кетоандростерон (11-Keto-An), 11-кетоетіохоланолон (11-Keto-Et), 11 β -гідроксиандростерон (11-OH-An), 11 β -гідроксиетіохоланолон (11-OH-Et), загальний холестерин (ЗХ або ТС (від *англ.* Total Cholesterol чи Ch), сума 17-КС (17-кетостероїди), дискримінанта ван де Калсейде, а також важливих для діагностики співвідношень An/Et (активність 5 α -редуктази).

У ході аналізу даних стероїдного профілю сечі до лікування у 50 (71,4%) пацієток було констатовано різні види гіперандрогенії: у 28,0% – яєчникова форма ГА, у 32,0% – змішана, у 40,0% – невизначена (рис. 3.2).

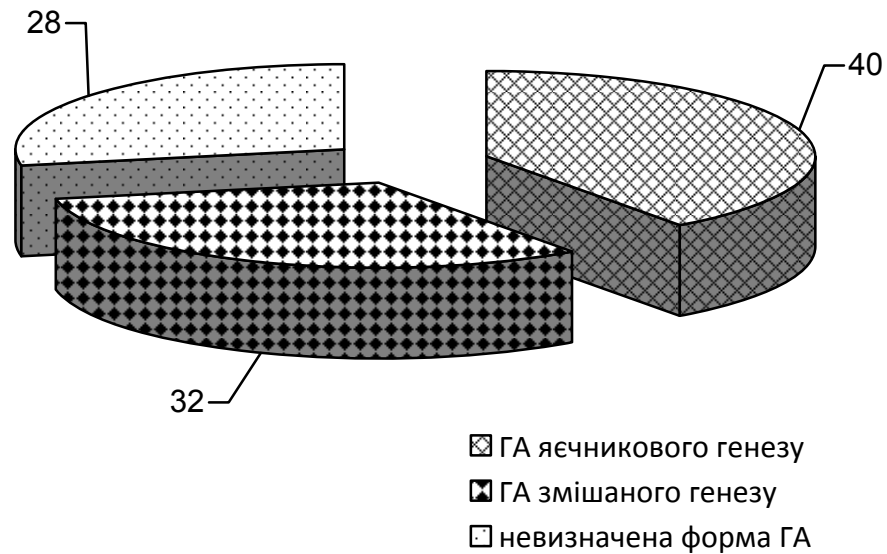


Рис. 3.2. Результати дослідження стероїдного профілю сечі у жінок основних груп, хворих на акне та ГА, до лікування (n=50, %).

У 14 (28,0%) жінок (яєчникова форма ГА) результати дослідження стероїдного профілю сечі характеризувались підвищенням рівня An до $20,2 \pm 6,9$ мкМоль/24 год., Et – до $11,2 \pm 4,6$ мкМоль/24 год., суми 17-КС – до $35,9 \pm 8,2$, а також підвищенням дискримінанти ван де Калсейде до $3,1 \pm 1,2$, що ілюструє наявність синдрому полікістозу яєчників (СПКЯ). Пацієнтки з яєчниковою формою ГА увійшли в I групу, яким як терапію було призначено ЦПА-ОК (табл. 3.6, рис. 3.3).

Таблиця 3.6

Середні показники стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі в I групі жінок (n=14)

| Стероїди | Інтервал нормальних значень, мкМоль/24 год. | До лікування, мкМоль/24 год. |
|-------------------------------|---|------------------------------|
| Сума 17-КС | 9,9–30,6 | $35,9 \pm 8,2$ |
| Дискримінанта ван де Калсейде | <3,0 | $3,1 \pm 1,2$ |
| An/Et | 0,5–2,5 | $1,8 \pm 0,8$ |

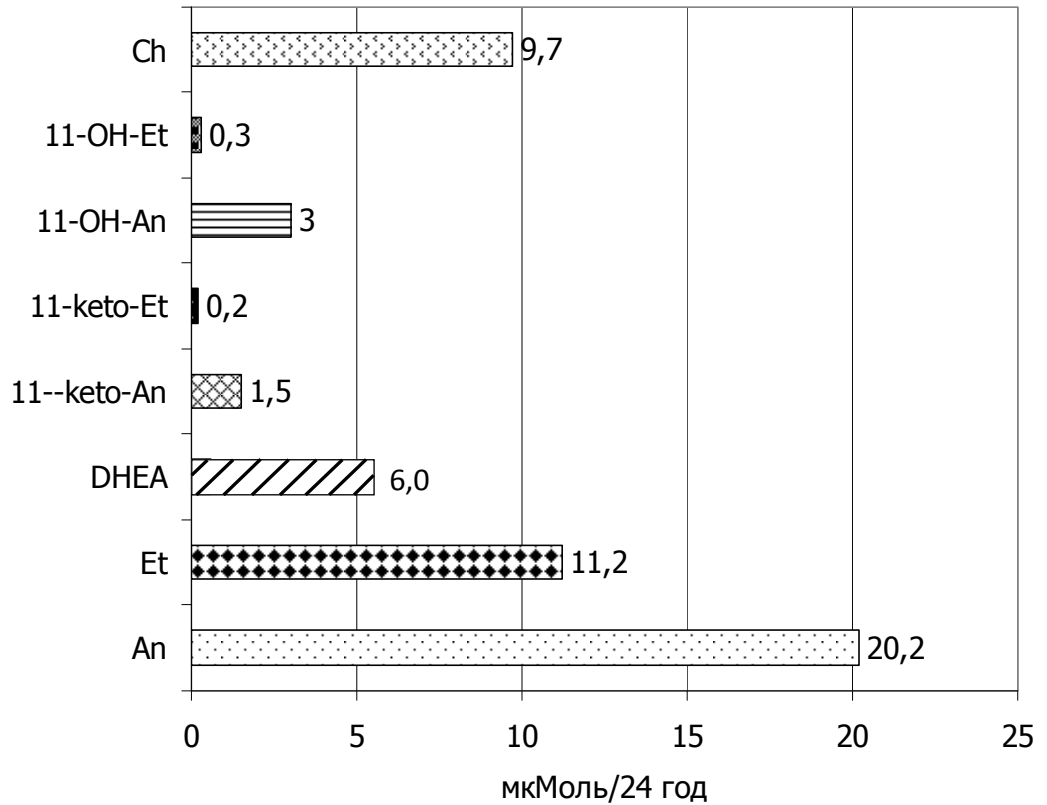


Рис. 3.3. Середні показники стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі в I групі жінок (n=14).

У 16 (32,0%) жінок з акне діагностована змішана форма гіперандрогенії (яєчникова + надниркова), що характеризується підвищенням An до $19,5 \pm 4,1$ мкМоль/24 год., Et – до $16,1 \pm 5,2$ мкМоль/24 год., DHEA – $7,2 \pm 1,1$ мкМоль/24 год, виразне підвищення суми 17-КС – $48,9 \pm 6,4$, дискримінанти ван де Калсейде – до $3,6 \pm 0,3$. В цій групі використовували комбіновану терапію із застосуванням ЦПА-ОК і кортикостероїдного препарату метилпреднізолон в лікувальній дозі (табл. 3.7, рис. 3.4).

Таблиця 3.7

Середні показники стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі в II групі жінок (n=16)

| Стероїди | Інтервал нормальних значень, мкМоль/24 год. | До лікування, мкМоль/24 год. |
|------------|---|------------------------------|
| Сума 17-КС | 9,9–30,6 | $48,9 \pm 6,4$ |

Продовження табл. 3.7

| Стероїди | Інтервал нормальних значень, мкМоль/24 год. | До лікування, мкМоль/24 год. |
|-------------------------------|---|------------------------------|
| Дискримінанта ван де Калсейде | <3,0 | 3,6±0,3 |
| An/Et | 0,5–2,5 | 1,2±0,2 |

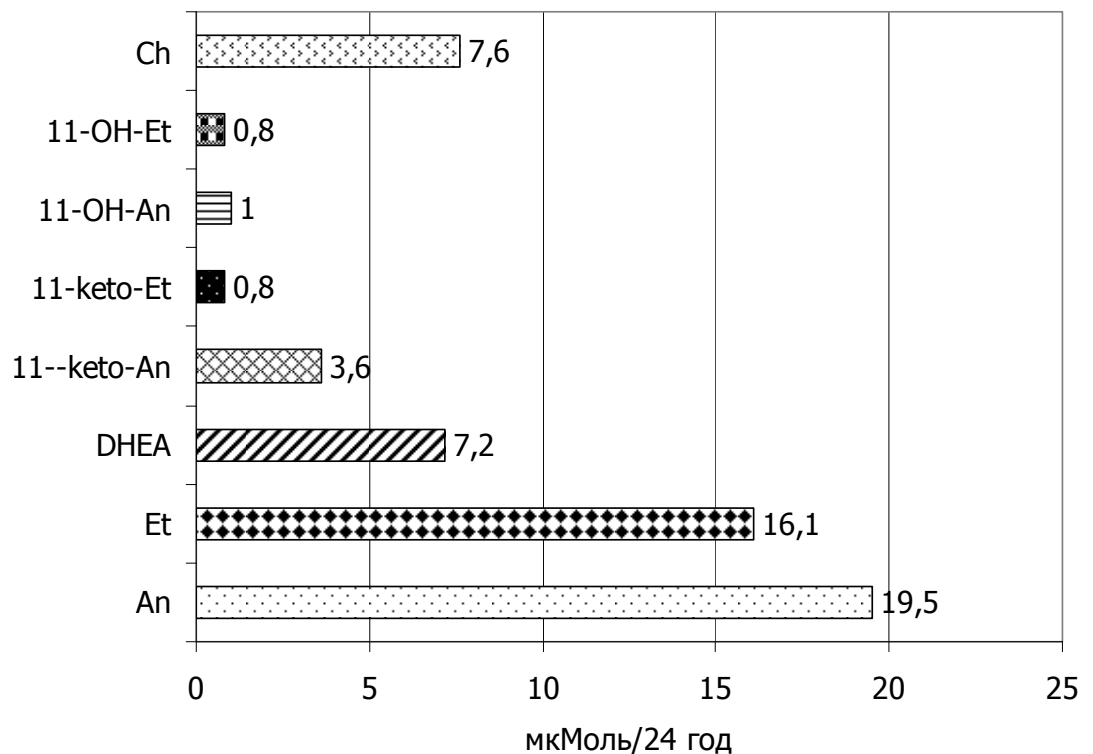


Рис. 3.4. Середні показники стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі в II групі жінок (n=16).

У 20 (40,0%) жінок III групи не було виявлено форму гіперандрогенії, характерним було підвищенням суттєве підвищення показника An – до 24,8±4,1 мкМоль/24 год. та більш низьке, у порівнянні з I та II групами, суми 17-КС – 31,1±3,0 і дискримінанти ван де Калсейде – до 2,5±0,7. Як лікувальний засіб було призначено комбіновану терапію із застосуванням

ЦПА-ОК згідно інструкції і низькі дози кортикостероїдного препарату (табл. 3.8, рис. 3.5).

Таблиця 3.8

Середні показники стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі у жінок III групи (n=20)

| Стероїди | Інтервал нормальних значень, мкМоль/24 год. | До лікування, мкМоль/24 год. |
|-------------------------------|---|------------------------------|
| Сума 17-КС | 9,9–30,6 | 31,1±3,0 |
| Дискримінанта ван де Калсейде | <3,0 | 2,5±0,7 |
| An/Et | 0,5–2,5 | 2,8 ±0,3 |

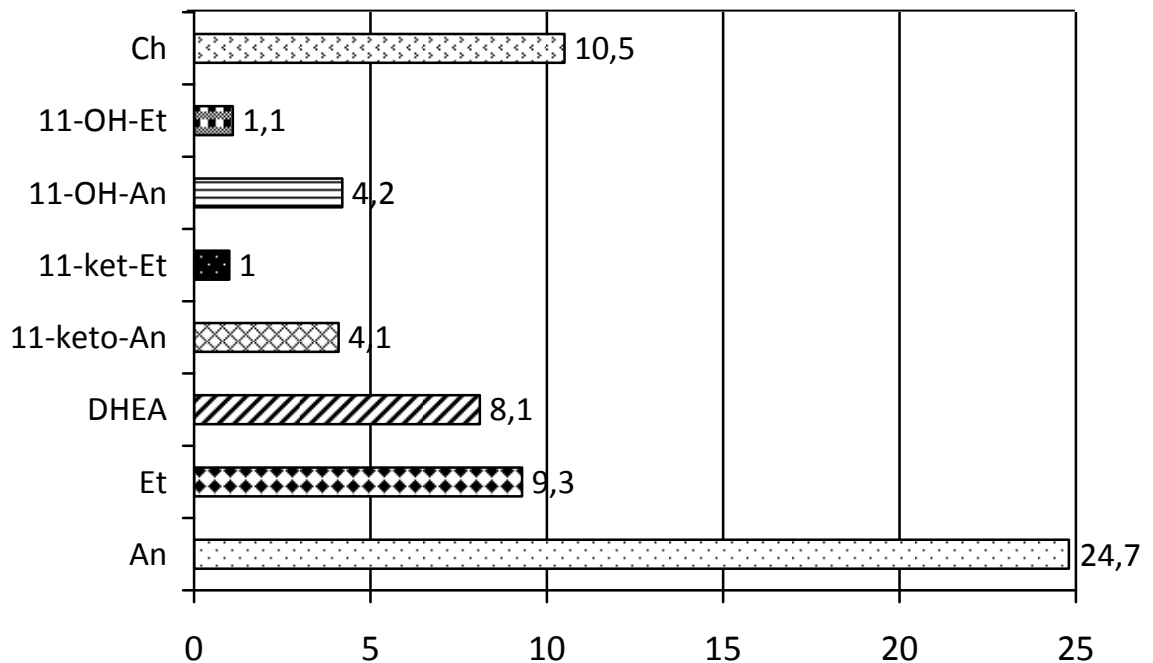


Рис. 3.5. Середні показники стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі в III групі жінок (n=20).

У 20 (40,0%) жінок контрольної групи, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпрогестеронемії відмічено підвищення показника суми КС до 35,0±3,2,

а значення дискримінанти ван де Калсейде і співвідношення An/Et були в нормі; для лікування використовували низькодозований комбінований оральний контрацептив, що містить дезогестрел (ДЗГ-ОК), згідно інструкції (табл. 3.9, рис. 3.6).

Таблиця 3.9

Середні показники стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі у жінок контрольної групи (n=20)

| Стероїди | Інтервал нормальних значень, мкМоль/24 год. | До лікування, мкМоль/24 год. |
|-------------------------------|---|------------------------------|
| Сума 17-КС | 9,9-30,6 | 35,0±3,2 |
| Дискримінанта ван де Калсейде | <3,0 | 2,7±0,72 |
| An/Et | 0,5-2,5 | 1,21 ±0,31 |

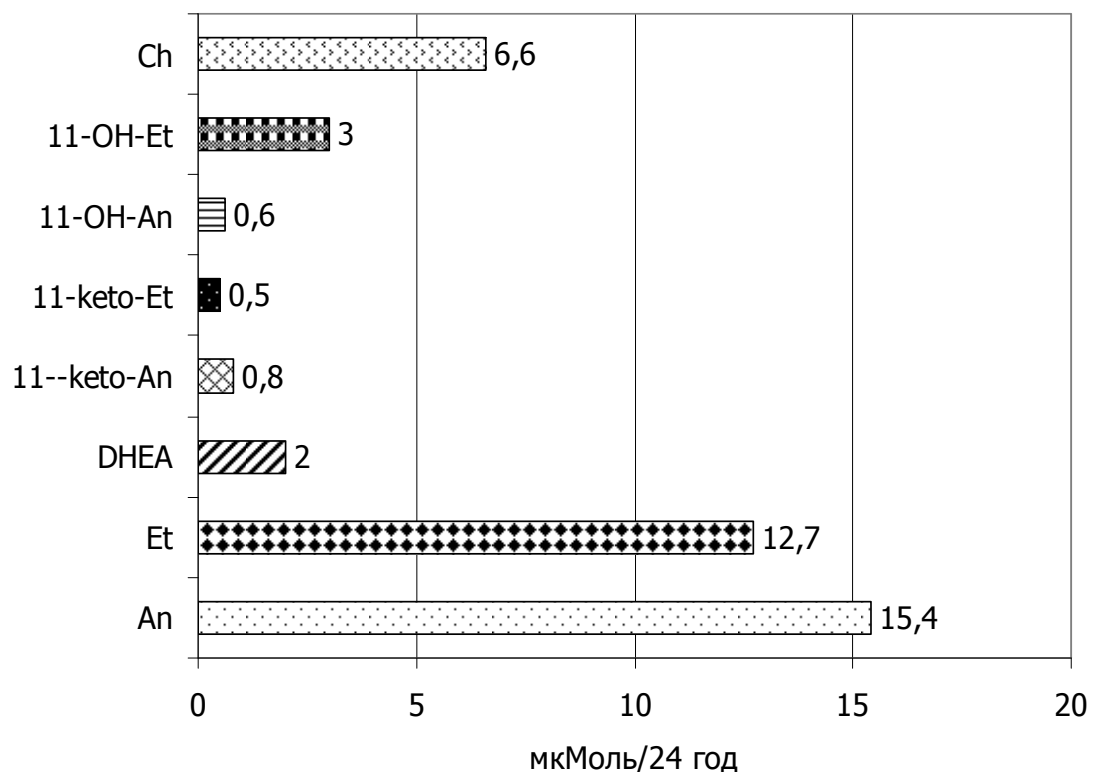


Рис. 3.6. Середні показники стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі в контрольній групі жінок (n=20).

Таким чином, у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників, перед початком лікування необхідно проведення гінекологічного огляду з дослідженням гормонального фону і стероїдного профілю сечі для визначення виду дисфункції яєчників, зокрема гіперандрогенії та її генезу, і диференційованого підходу до гормональної терапії.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що групи пацієнток були підібрані у відповідності до мети та завдань нашого дослідження, що дозволяє нам переходити до аналізу різних методів лікування, чому і буде представлений наступний розділ наших досліджень.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях.

1. Косюта МА. Особливості гормональної контрацепції при дисфункції яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:54–60. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-8

2. Косюта МА. Медико-соціальні та дерматологічні аспекти у жінок з передменструальним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;1:47–50. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-01-07

3. Косюта МА. Особливості ендокринологічного статусу при акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;3(1):69–73. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-03.1-09

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЖІНОК З АКНЕ

Усім пацієнткам в кожній групі для оцінки результатів лікування перед початком дослідження, через 3 і 6 місяців від початку лікування виконували оцінку діагностичного індексу акне (ДІА), потім виконувалась глобальна оцінка індексу терапевтичного ефекту (ІТЕ).

У І групі хворих, де проводилось лікування хворих жінок, хворих на акне з яєчниковою формою ГА, з використанням ЦПА-ОК згідно інструкції, зміни клінічної картини спостерігались у відповідності реєстрації індексу ДІА. Так, у І групі хворих через три місяці середня кількість комедонів знизилась з $18,75 \pm 1,2$ до $12,6 \pm 0,2$, а через півроку – до $6,15 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). Зміни середньої кількості папул відбувались таким чином: через 3 міс. – з $5,3 \pm 1,3$ до $3,41 \pm 1,6$, через 6 міс. – до $1,03 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Середня кількість пустул у хворих І групи в результаті лікування через 3 міс. знизилась з $2,67 \pm 0,36$ до $1,45 \pm 0,09$ і через 6 міс. – до $0,34 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Кількість вузлів знизилась з $4,87 \pm 1,06$ до $2,13 \pm 0,4$ через 3 міс. від початку лікування і через 6 міс. становила $0,03 \pm 0,22$ ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки середніх значень ДІА в І групі пацієнток через 3 міс. від початку терапії зареєстровано зниження ДІА на 45,1% (з 9,32 до 4,2 бали), а через 6 міс. на 96,8% (з 9,32 до 0,3 бали) ($p < 0,001$) (рис. 4.1).

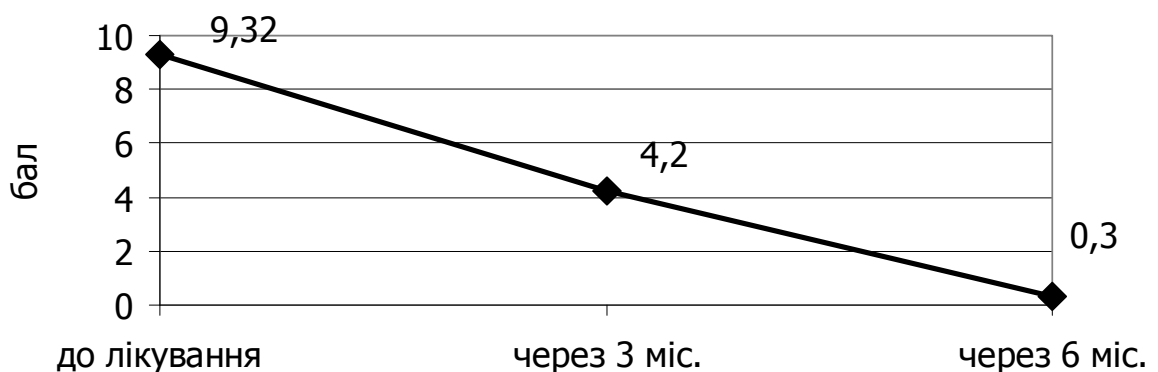


Рис. 4.1. Динаміка індексу ДІА у хворих І групи в результаті лікування (n=14, бали).

При оцінці терапевтичного ефекту у хворих жінок I групи в результаті застосування ЦПА-ОК одужання зареєстроване в одній хворій (6,7%), відмінне покращення – у 2 (13,3%), гарне покращення констатоване – у 8 (53,3%) хворих, помірне покращення – у 4 (26,7%) пацієнток, без покращення і погіршення – не відмічено (рис. 4.2).

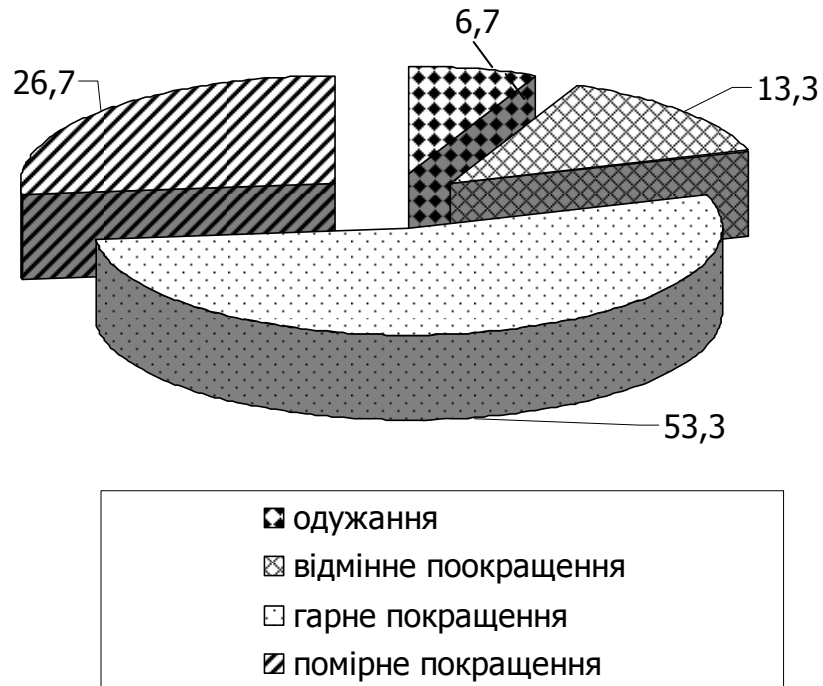


Рис. 4.2. Оцінка індексу ІТЕ у хворих I групи в результаті лікування (n=14, %).

У II групі хворих, де проводилось комбіноване лікування хворих жінок, хворих на акне та ГА змішаного генезу (яєчникова та надниркова форми) з використанням ЦПА-ОК і метилпреднізолону (протизапального стероїду) по 4–8 мг/добу, спостерігались наступні зміни клінічної картини на третьому і шостому місяцях від початку лікування.

Через 3 міс. середня кількість комедонів у пацієнток знизилась з $19,2 \pm 0,65$ до $14,1 \pm 0,22$, а через півроку до $8,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Динаміка середньої кількості папул змінилась через 3 міс. з $4,8 \pm 1,42$ до $3,1 \pm 0,2$, через 6 міс. до $1,2 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Середня кількість пустул у хворих II гру-

пи через 3 міс. після початку проводимої терапії знизилась з $3,2 \pm 0,13$ до $1,3 \pm 0,4$ і через 6 міс. – до $0,8 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Кількість вузлів через 3 міс. від початку лікування була знижена з $4,3 \pm 0,82$ до $2,2 \pm 1,2$, а через 6 міс. – до $0,01 \pm 0,4$ ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки середніх значень ДІА у пацієток II групи констатовані наступні зміни індексу ДІА через 3 і 6 міс.: зниження ДІА на 42,7% (з 9,6 до 5,5 балу), а через 6 міс. – на 97,1% (з 9,6 до 0,2 балу) ($p < 0,001$) (рис. 4.3).

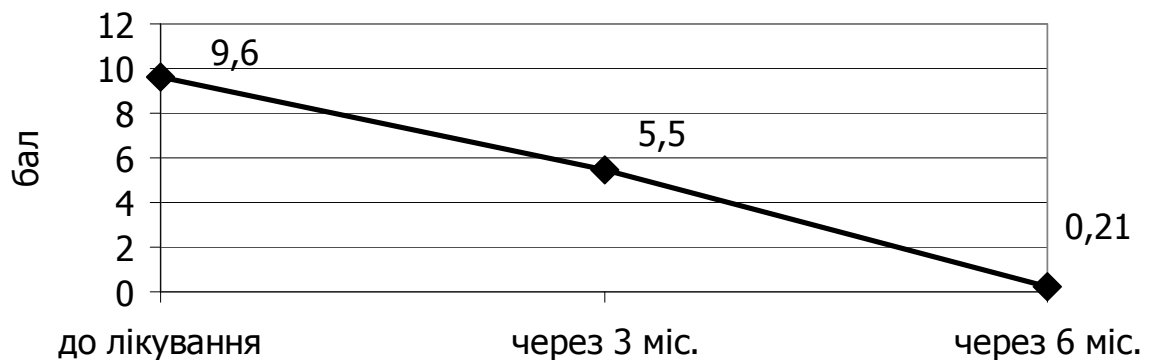


Рис. 4.3. Динаміка індексу ДІА у хворих II групи в результаті лікування (n=16).

Отже, у II групі (n=15), де використовувалась комбінована терапія із застосуванням ЦПА-ОК і ГКС (метилпреднізолон), зареєстровано достовірне покращення клінічної картини, що виражалось у зниженні середніх значень індексу ДІА ($p < 0,001$).

При оцінці ІТЕ у хворих II групи через 6 міс. від початку лікування були отримані наступні показники, відображені на рисунку 4.4. Ефективність комбінованого лікування в цій групі була гарною, у жодної пацієнтки не відмічалось побічних ефектів від застосування стероїдної терапії, а також спостерігалось швидке загоєння запальних елементів впродовж двох місяців від початку терапії.

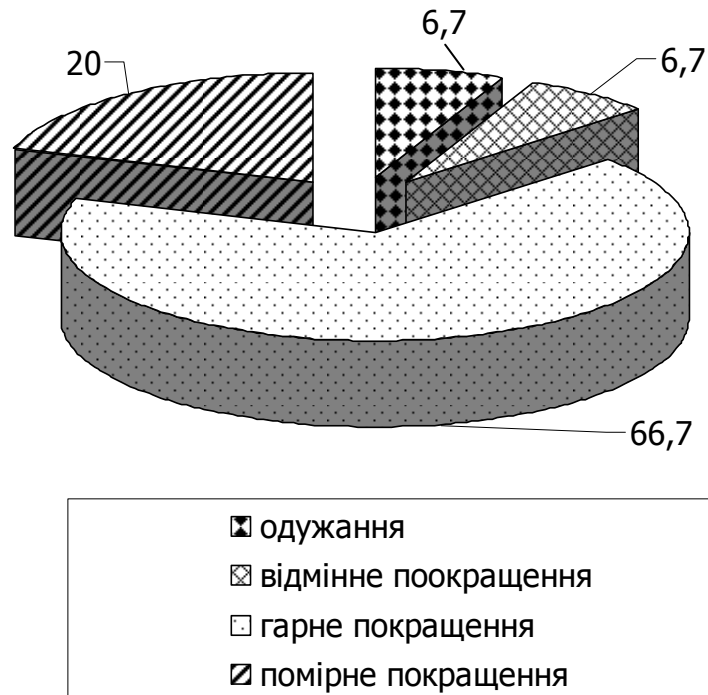


Рис. 4.4. Оцінка індексу ІГЕ у хворих II групи в результаті лікування (n=16, %).

У III групі хворих на акне середнього ступеня тяжкості і невизначену форму ГА для лікування використовували комбіновану терапію із застосуванням найбільш розповсюдженого антиандрогенного препарату ЦПА-ОК і низьких доз кортикостероїдного препарату (метилпреднізолон 4 мг/добу), спостерігались наступні зміни клінічної картини через 3 і 6 місяців після початку лікування.

В результаті лікування через 3 міс. середня кількість комедонів знизилась з $19,2 \pm 0,7$ до $16,2 \pm 1,9$, через 6 міс. – до $13,2 \pm 2,5$ ($p < 0,05$). Динаміка середньої кількості папул була такою: через 3 міс. – з $5,5 \pm 0,2$ до $3,8 \pm 0,1$, через 6 міс. – до $3,5 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Середня кількість пустул у хворих III групи (n=20) в результаті лікування через 3 міс. знизилась з $2,7 \pm 0,3$ до $1,6 \pm 0,1$ і через 6 міс. – до $1,2 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Середня кількість вузлів у пацієнток цієї групи після проведеного лікування через 3 міс. знизилось з $5,1 \pm 0,2$ до $2,4 \pm 0,5$ і через 6 міс. залишалось на тому ж рівні – $2,4 \pm 0,64$ ($p < 0,05$).

Динамічні зміни середніх значень ДІА в результаті лікування, представлені на рисунку 4.5.

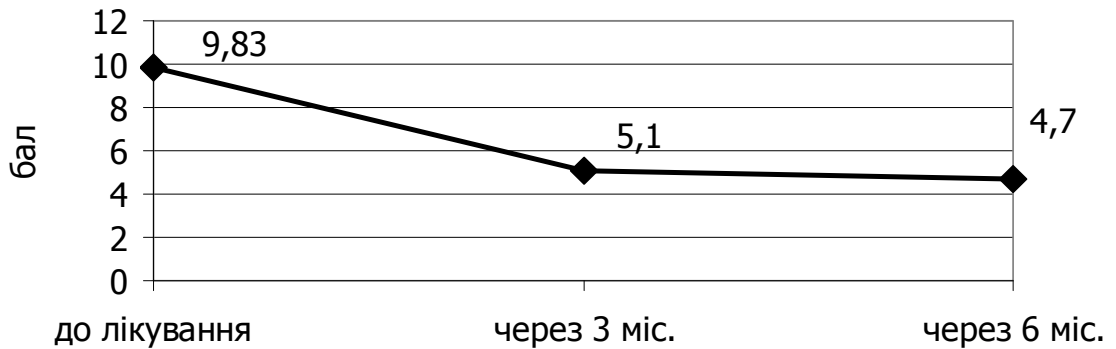


Рис. 4.5. Динаміка індексу ДІА у хворих III групи в результаті лікування (n=20).

З рисунку видно, що в результаті проведеної терапії через 3 міс. від початку лікування було зареєстровано зниження середніх значень ДІА на 48,2% (з 9,8 до 5,1 балу) і через 6 міс. – на 52,2% (з 9,8 до 4,7 балу) ($p < 0,05$).

При оцінці ІТЕ у III групі через 6 міс. від початку лікування були отримані наступні показники, відображені на рисунку 4.6.

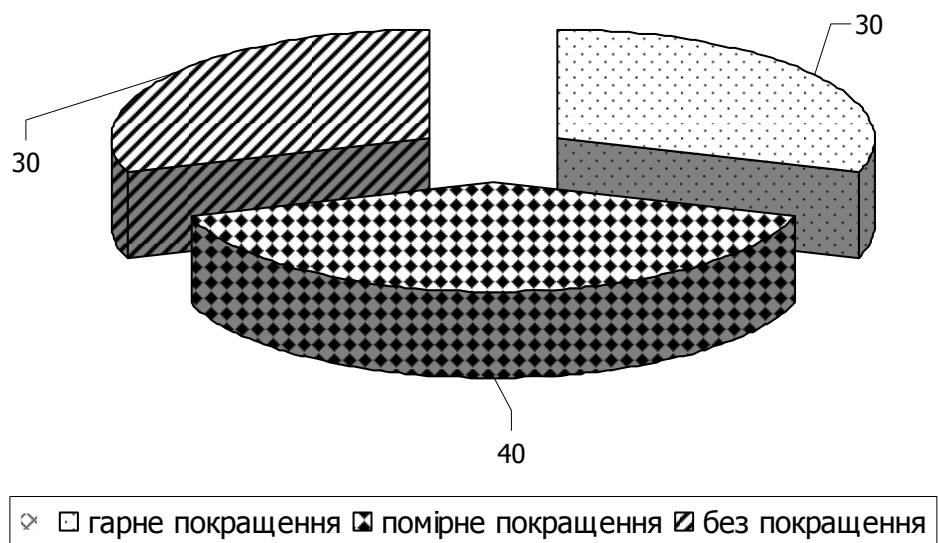


Рис. 4.6. Оцінка індексу ІТЕ у хворих III групи в результаті лікування (n=20, %).

При оцінці терапевтичного ефекту ЦПА-ОК одужання і відмінне покращення не спостерігалось у жодної з пацієток, гарне покращення констатовано у 6 (30,%) хворих, помірне покращення – 8 (40,0%) пацієток, без покращення – 6 (30,0%) жінок.

У жінок контрольної групи, хворих на акне середнього ступеня тяжкості з дисфункцією яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпрогестеронемії, для лікування використовували низькодозований комбінований оральний контрацептив, що містить дезогестрел (ДЗГ-ОК), згідно інструкції (курсом 1 табл. протягом 21 дня з першого дня менструації, 7 днів перерви і повтор курсу).

В результаті лікування через 3 міс. середня кількість комедонів знизилась з $18,1 \pm 1,2$ до $13,6 \pm 2,5$, через 6 міс. – до $5,3 \pm 1,7$ ($p < 0,05$). Динаміка середньої кількості папул була наступною: через 3 міс. – з $5,21 \pm 1,12$ до $2,90 \pm 0,81$, через 6 міс. – до $1,3 \pm 0,32$ ($p < 0,05$). Середня кількість пустул через 3 міс. знизилась з $3,65 \pm 0,12$ до $3,20 \pm 1,1$ і через 6 міс. – до $1,1 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Середня кількість вузлів після проведеного лікування через 3 міс. знизилась з $3,5 \pm 0,8$ до $1,8 \pm 1,5$ і через 6 міс. – до $0,4 \pm 0,64$ ($p < 0,05$).

У цій групі хворих, яким було призначено низькодозований ДЗГ-ОК, реєструвались зміни середніх значень індексу ДІА, представлені на рисунку 4.7.

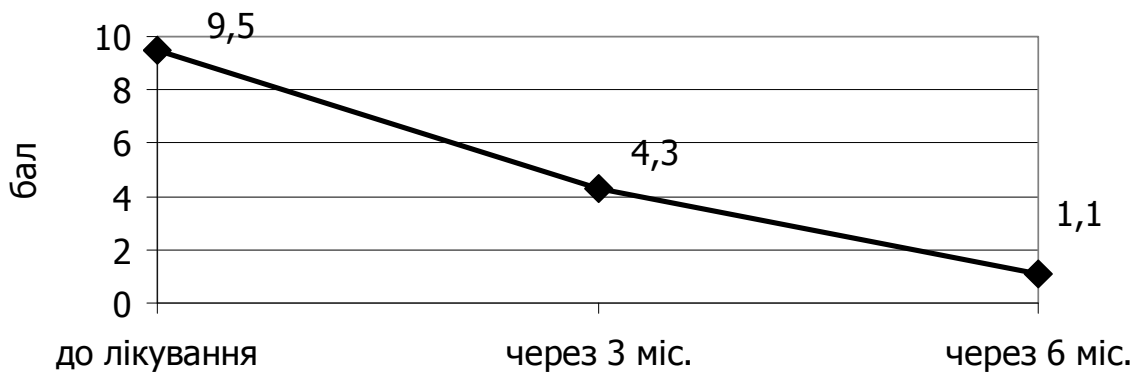


Рис. 4.7. Динаміка індексу ДІА у хворих контрольної групи в результаті лікування (n=20).

З рисунку 4.5 видно, що в результаті проведеної терапії через 3 міс. від початку лікування було зареєстровано зниження середніх значень ДІА на 54,7% (з 9,5 до 4,3 балу) і через 6 міс. – на 88,4% (з 9,5 до 1,1 балу) ($p < 0,001$). Отже, при лікуванні жінок, хворих на акне і дисфункцію яєчників з використанням ДЗГ-ОК отримані достовірні дані, що свідчать про покращення клінічної картини, що виражалось у зниженні середніх значень ДІА ($p < 0,001$).

При оцінці ІТЕ у контрольній групі через 6 міс. від початку лікування були отримані наступні показники, що відображені на рисунку 4.8.

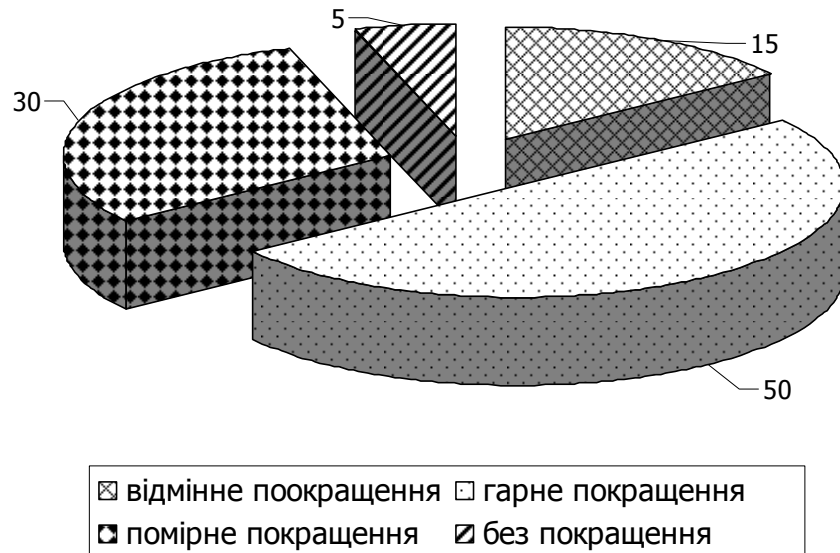
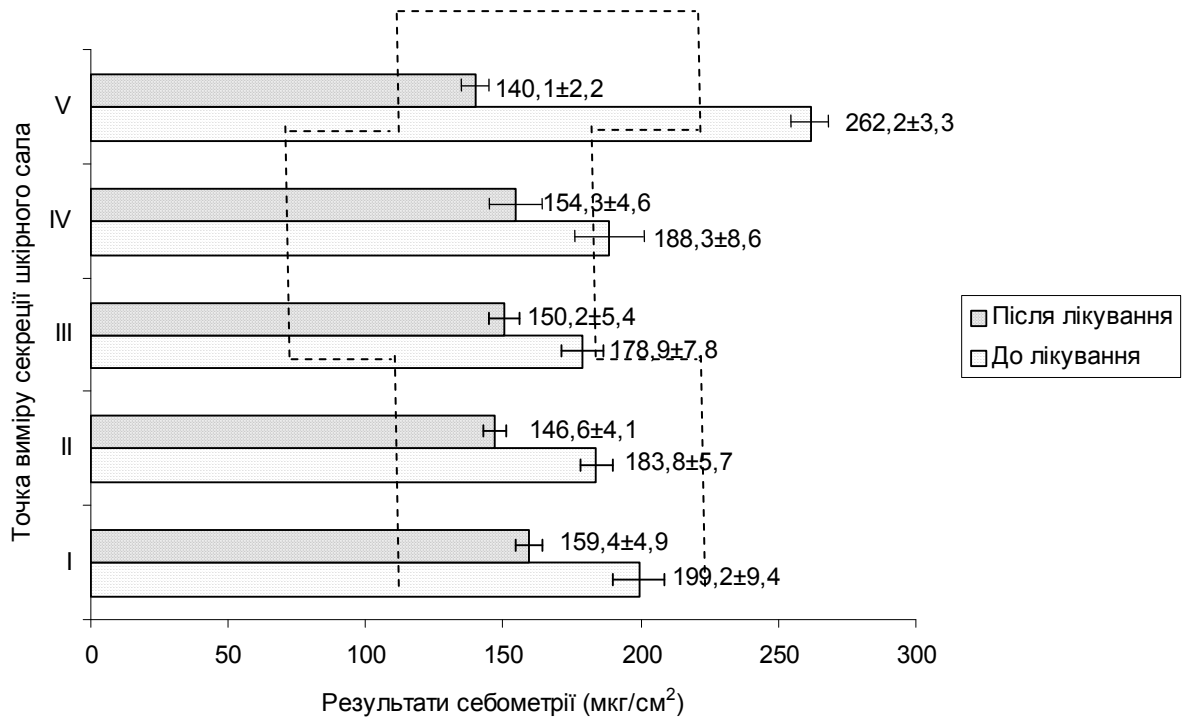


Рис. 4.8. Оцінка індексу ІТЕ у хворих контрольної групи в результаті лікування (n=20, %).

При оцінці терапевтичного ефекту у хворих жінок контрольної групи в результаті застосування ДЗГ-ОК відмінне покращення зареєстровано у 3 пацієнток (15,0%), гарне покращення констатовано у 20 (50%) хворих, помірне – у 6 (30,0%), без покращення – у 1 (5,0%) пацієнтки, одужання і погіршення не відмічались. Ефективність застосованої терапії в цій групі пацієнток була гарною. Побічних явищ і непереносимість препарату не відмічались у жодної з пацієнток.

Для оцінювання себостатичного ефекту різних видів гормональної терапії у всіх пацієнок досліджуваних груп проводилось оцінювання показників себометрії до і після лікування.

Як видно з рисунку 4.9, вимір секретії шкірного сала хворим I групи через 6 міс. після проведеного лікування показав зниження себореї на шкірі лоба справа, у середньому, з $199,23 \pm 9,4$ до $159,4 \pm 4,9$ мкг/см², на шкірі лоба зліва – з $183,8 \pm 5,7$ до $146,6 \pm 4,1$ мкг/см², у ділянці правої щоки – з $178,9 \pm 7,8$ до $150,2 \pm 5,4$ мкг/см², у ділянці лівої щоки – з $188,3 \pm 8,6$ до $154,3 \pm 4,6$ мкг/см², на шкірі підборіддя – з $262,2 \pm 3,3$ до $140,1 \pm 2,2$ мкг/см² ($p < 0,05$).



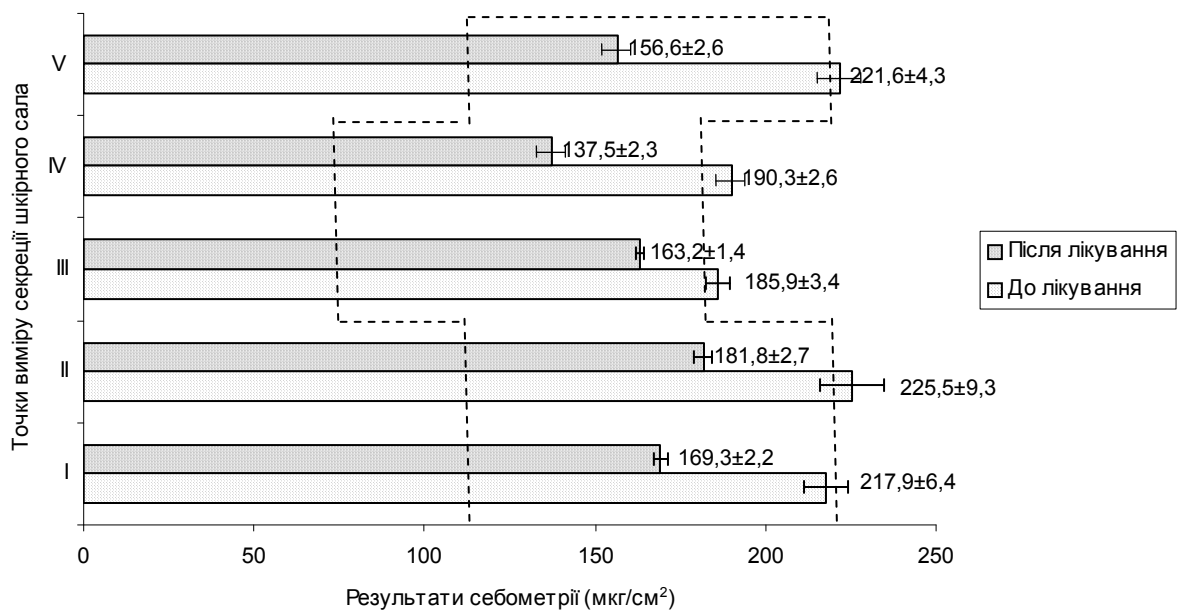
Примітка. --- – межі інтервалу нормальних значень (мкг/см²).

Рис. 4.9. Середні показники результатів себометрії у хворих I групи до і після лікування (n=14, M±m).

При аналізі отриманих даних зареєстровано зниження продукції шкірного сала у даної групи хворих, у середньому, на 25% від початкового рівня через 6 міс. терапії ЦПА-ОК, що призвело до нормалізації підви-

щених показників себометрії. Аналізуючи отримані дані, було відмічено, що в I групі хворих в результаті лікування відмічалось не тільки зниження змінених показників до нормальних, але й початково нормальних показників в решті точок вимірювання на 30% від початкового рівня.

Результати себометрії у хворих II групи в динаміці показані на рисунку 4.10.



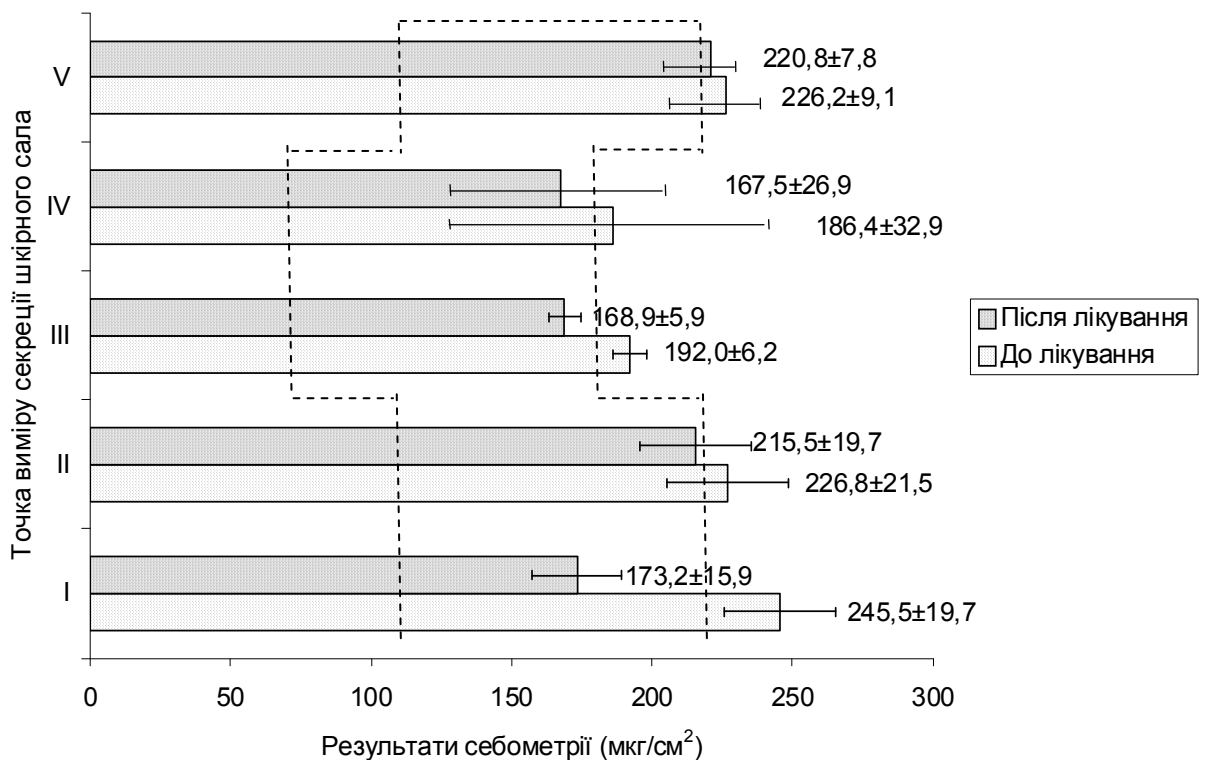
Примітка. --- – межі інтервалу нормальних значень (мкг/см²).

Рис. 4.10. Середні показники результатів себометрії у хворих II групи до і після лікування (n=16, M±m).

При аналізі показників себометрії у хворих жінок з акне II групи можна констатувати, що через 6 міс. комбінованої терапії з використанням ЦПА-ОК і системного ГКС (метилпреднізолону) спостерігалось зниження продукції шкірного сала на шкірі лоба справа, у середньому, з 217,9±9,4 до 169,3±2,2 мкг/см², на шкірі лоба зліва – з 225,5±9,3 до 181,8±2,7 мкг/см², у ділянці правої щоки – з 185,9±3,4 до 163,2±1,4 мкг/см², у ділянці лівої щоки – з 190,3±2,6 до 137,5±2,3 мкг/см², на шкірі підборіддя – з 221,6±4,3 до 156,6±2,6 мкг/см² (p<0,05), що свідчить про зменшення продукції шкір-

ного сала на 37% від початково підвищеного рівня в даній групі. Отже, в цій групі хворих спостерігався більш виражений себостатичний ефект від проведеної комбінованої терапії, ніж в I групі, що виражалось, передусім, у нормалізації продукції шкірного сала на всіх ділянках шкіри обличчя.

Результати себометрії у хворих III групи відрізнялись від показників у перших двох груп (рис. 4.11).



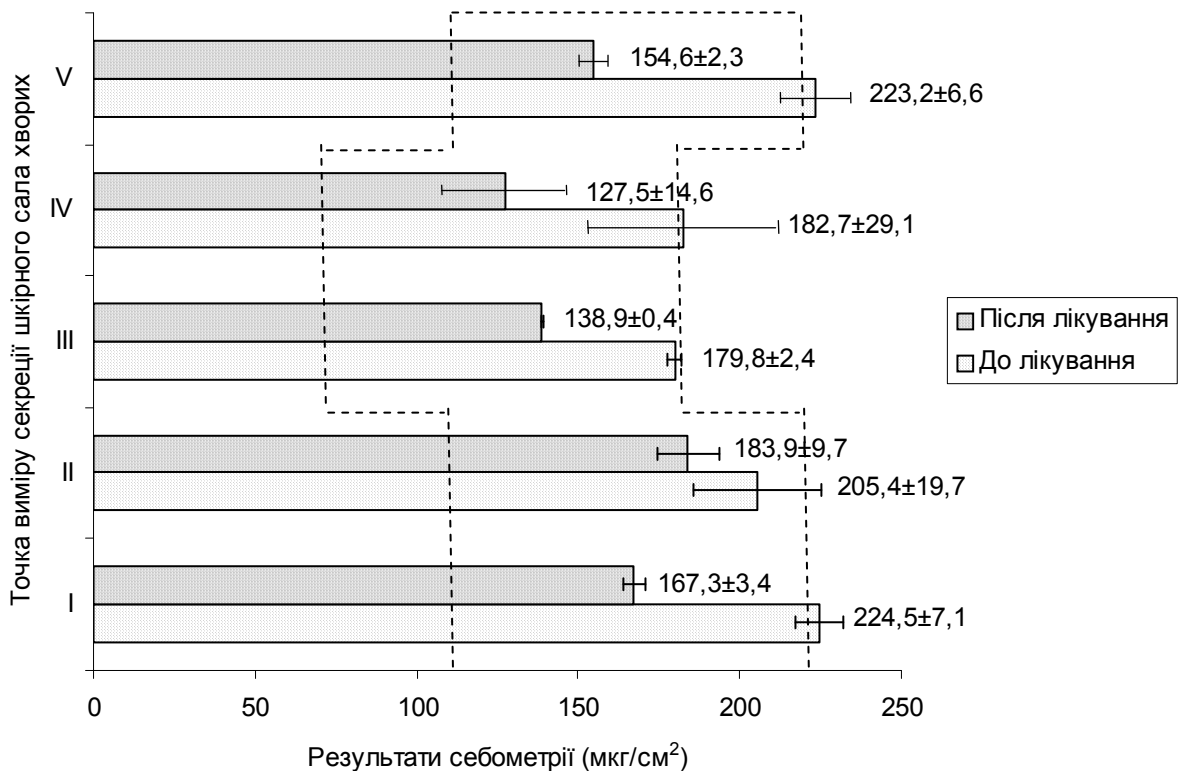
Примітка. --- – межі інтервалу нормальних значень (мкг/см²).

Рис. 4.11. Середні показники результатів себометрії у хворих III групи до і після лікування (n=20, M±m).

Як видно з рисунка 4.11, вимір секреції шкірного сала хворим III групи через 6 міс. проведеного лікування показало зниження продукції шкірного сала на шкірі лоба справа, у середньому, 245,5±19,7 до 173,2±15,9 мкг/см², на шкірі лоба зліва – з 226,8±21,5 до 215,5±19,7 мкг/см², у ділянці правої щоки – з 192±6,2 до 168,9±5,9 мкг/см², у ділянці лівої щоки –

з $186,4 \pm 32,9$ до $167,53 \pm 26,5$ мкг/см², на шкірі підборіддя – з $226,2 \pm 9,1$ до $220,81 \pm 7,8$ мкг/см². При аналізі динаміки показників себометрії до і після лікування не було зареєстровано достовірного зниження продукції шкірного сала ($p > 0,05$), що відображає неефективність призначення препаратів ЦПА-ОК без визначення форми ГА.

Результати себометрії у жінок контрольній групі представлені на рисунку 4.12.



Примітка. --- – межі інтервалу нормальних значень (мкг/см²).

Рис. 4.12. Середні показники результатів себометрії у хворих контрольної групи до і після лікування ($n=20$, $M \pm m$).

При аналізі показників себометрії у жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпрогестеронемії, можна констатувати, що через 6 міс. терапії з використанням ДЗГ-ОК спостерігалось зниження продукції шкірного сала на шкірі

лоба справа, у середньому, з $205,4 \pm 19,7$ до $167,3 \pm 3,4$ мкг/см², на шкірі лоба зліва – з $225,5 \pm 9,3$ до $183,85 \pm 9,7$ мкг/см², у ділянці правої щоки – з $179,8 \pm 2,4$ до $138,92 \pm 0,4$ мкг/см², у ділянці лівої щоки – з $182,7 \pm 29,1$ до $127,53 \pm 14,6$ мкг/см², на шкірі підборіддя – з $223,2 \pm 6,6$ до $154,6 \pm 2,3$ мкг/см² ($p < 0,05$), що свідчить про зменшення продукції шкірного сала на 25% від початково підвищеного рівня в даній групі. Отже, в цій групі хворих також спостерігались виражені себостатичні ефекти від проведеної терапії, як і в перших двох групах.

Всім пацієнткам через 6 міс. від початку лікування проводилось дослідження стероїдного профілю сечі.

У хворих жінок I групи, де була встановлена яєчникова форма ГА, були зареєстровані наступні зміни у стероїдному профілі сечі в результаті терапії з використанням ЦПА-ОК (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Середні показники результатів дослідження стероїдного профілю
в результаті лікування у пацієток I групи
(n=14, M±m)**

| Стероїди | Інтервал нормальних значень | До лікування, мкМоль/24 год. | Після лікування, мкМоль/24 год. |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Андростерон (An) | 3,8–15,1 | 20,2±6,9 | 13,6±2,1* |
| Етіохоланолон (Et) | 3,0–14,8 | 11,2±4,6 | 9,3±2,2 |
| Дегідроепіандростерон (DHEA) | 0–2,8 | 6,0±1,2 | 1,3±0,5 |
| 11-кетоандростерон (11-Keto-An) | 0,3–2,7 | 1,5±0,6 | 1,8±0,7 |
| 11-кетоетіохоланолон (11-Keto-Et) | 0,4–2,5 | 0,2±0,1 | 1,0±0,2 |

Продовження табл. 4.1

| Стероїди | Інтервал нормальних значень | До лікування, мкМоль/24 год. | Після лікування, мкМоль/24 год. |
|--|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 11 β -гідроксиандростерон (11-ОН-Ап) | 2,0–7,5 | 3,0 \pm 0,8 | 4,8 \pm 1,2 |
| 11 β -гідроксиетіохоланолон (11-ОН-Ет) | 0,5–3,1 | 0,3 \pm 0,03 | 2,3 \pm 0,9 |
| Загальний холестерин | 5,6–9,8 | 9,7 \pm 2,4 | 7,3 \pm 1,1 |
| Сума 17-КС | 9,9–30,6 | 35,9 \pm 8,2 | 21,1 \pm 1,7* |
| Дискримінанта ван де Калсейде | <3,0 | 3,1 \pm 1,2 | 2,2 \pm 0,2* |
| Ап/Ет (активність 5 α -редуктази) | 0,5–2,5 | 1,8 \pm 0,8 | 1,5 \pm 0,7 |

Примітка. Достовірність відносно показника до лікування * – $p < 0,05$.

У результаті дослідження стероїдного профілю сечі в I групі хворих зареєстрована достовірна нормалізація показників (мкМоль/24 год.): Ап – з 20,2 \pm 6,9 до 13,6 \pm 2,1 ($p < 0,05$), суми 17-КС – з 35,9 \pm 8,2 до 21,1 \pm 1,7 ($p < 0,05$), значень дискримінанта ван де Калсейде – з 3,1 \pm 1,2 до 2,2 \pm 0,2 ($p < 0,05$) і недостовірне зниження активності Ап/Ет – з 1,80 \pm 0,8 до 0,8 \pm 0,7. Отже, через 6 міс. від початку терапії стероїдний профіль сечі підтверджував ефективність запропонованого алгоритму лікування у пацієток цієї групи ($p < 0,05$).

У хворих жінок II групи, де була констатована змішана форма ГА, були зареєстровані зміни у стероїдному профілі сечі в результаті терапії з використанням ЦПА-ОК і системного ГКС (метилпреднізолон), відображені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Середні показники результатів дослідження стероїдного профілю
в результаті лікування у пацієток II групи
(n=16, M±m)**

| Стероїди | Інтервал нормальних значень | До лікування мкМоль/24 год. | Після лікування, мкМоль/24 год. |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Андростерон (An) | 3,8–15,1 | 19,5±4,1 | 11,7±3,1* |
| Етіохоланолон (Et) | 3,0–14,8 | 16,1±5,2 | 8,4±3,8* |
| Дегідроепіандростерон (DHEA) | 0–2,8 | 7,2±1,1 | 2,71±0,6* |
| 11-кетоандростерон (11-Keto-An) | 0,3–2,7 | 3,6±0,7 | 2,1±0,3 |
| 11-кетоетіохоланолон (11-Keto-Et) | 0,4–2,5 | 0,8±0,3 | 1,5±0,6 |
| 11β-гідроксиандростерон (11-OH-An) | 2,0–7,5 | 1,0±0,1 | 3,2±0,3 |
| 11β-гідроксietiохоланолон (11-OH-Et) | 0,5–3,1 | 0,8±0,1 | 2,1±1,03 |
| Загальний холестерин | 5,6–9,8 | 7,6±0,9 | 8,3±0,7 |
| Сума 17-КС | 9,9–30,6 | 48,9±6,4 | 17,5±3,1** |
| Дискримінанта ван де Калсейде | <3,0 | 3,6±0,3 | 2,5±0,2 |
| An/Et (активність 5α-редуктази) | 0,5–2,5 | 1,2±0,2 | 1,4±1,2 |

Примітка. Достовірність відносно показника до лікування: * – p<0,05; ** – p<0,001.

У результаті дослідження стероїдного профілю сечі в II групі хворих зареєстрована достовірна нормалізація показників (мкМоль/24 год.): An – з $19,5 \pm 4,1$ до $11,7 \pm 3,05$ ($p < 0,05$), Et – з $16,1 \pm 5,2$ до $8,4 \pm 3,8$ ($p < 0,05$), DHEA – з $7,2 \pm 1,1$ до $2,71 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), високодостовірне зниження суми 17-КС – з $48,9 \pm 6,4$ до $17,5 \pm 3,1$ ($p < 0,001$) і недостовірне зниження значень дискримінанта ван де Калсейде – з $3,6 \pm 0,3$ до $2,5 \pm 0,15$. Отже, при використанні комбінованої терапії при лікуванні акне у жінок зі змішаною формою ГА з використанням ЦПА-ОК і метилпреднізолону через 6 міс. від початку терапії на фоні вираженого покращення шкірного процесу підтверджував ефективність запропонованого алгоритму лікування у пацієток цієї групи ($p < 0,05$) – так само як і у пацієток I групи.

У хворих жінок III групи, де була констатована невизначена форма ГА, були зареєстровані зміни у стероїдному профілі сечі в результаті терапії з використанням ЦПА-ОК і системного ГКС (метилпреднізолон), відображені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Середні показники результатів дослідження стероїдного профілю
в результаті лікування у пацієток III групи
(n=20, M±m)**

| Стероїди | Інтервал нормальних значень | До лікування, мкМоль/24 год. | Після лікування, мкМоль/24 год. |
|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Андростерон (An) | 3,8–15,1 | $24,8 \pm 4,1$ | $13,2 \pm 0,8^*$ |
| Етіохоланолон (Et) | 3,0–14,8 | $9,3 \pm 5,2$ | $11,7 \pm 2,9^*$ |
| Дегідроепіандростерон (DHEA) | 0–2,8 | $8,1 \pm 1,1$ | $5,1 \pm 0,7^*$ |
| 11-кетоандростерон (11-Keto-An) | 0,3–2,7 | $4,1 \pm 0,7$ | $2,8 \pm 0,3$ |
| 11-кетоетіохоланолон (11-Keto-Et) | 0,4–2,5 | $1,0 \pm 0,3$ | $1,2 \pm 0,5$ |

Продовження табл. 4.3

| Стероїди | Інтервал нормальних значень | До лікування, мкМоль/24 год. | Після лікування, мкМоль/24 год. |
|--|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 11 β -гідроксиандростерон (11-ОН-Ан) | 2,0–7,5 | 4,2 \pm 0,1 | 3,1 \pm 0,4 |
| 11 β -гідроксиетіохоланолон (11-ОН-Ет) | 0,5–3,1 | 1,1 \pm 0,1 | 2,4 \pm 0,7 |
| Загальний холестерин | 5,6–9,8 | 10,5 \pm 0,9 | 7,0 \pm 0,6 |
| Сума 17-КС | 9,9–30,6 | 31,1 \pm 3,0 | 15,8 \pm 3,2** |
| Дискримінанта ван де Калсейде | <3,0 | 2,5 \pm 0,7 | 2,1 \pm 0,1 |
| Ан/Ет (активність 5 α -редуктази) | 0,5–2,5 | 2,8 \pm 0,3 | 1,1 \pm 0,7 |

Примітка. Достовірність відносно показника до лікування: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

У результаті дослідження стероїдного профілю сечі в III групі хворих зареєстрована достовірна нормалізація показників (мкМоль/24 год.): Ан – з 24,8 \pm 4,1 до 13,2 \pm 0,8 ($p < 0,05$), Ет – з 9,3 \pm 4,1 до 11,7 \pm 2,9 ($p < 0,05$), Ан/Ет – з 2,8 \pm 0,3 до 1,1 \pm 0,7 ($p < 0,05$), і недостовірне зниження активності Ан/Ет – з 1,80 \pm 0,8 до 0,8 \pm 0,7. Отже, через 6 міс. від початку терапії стероїдний профіль сечі ефективність запропонованого алгоритму лікування у пацієток цієї групи ($p < 0,05$) була нижчою у порівнянні з I та II групами, де було визначено форму ГА.

У хворих жінок контрольної групи зміни в стероїдному профілі сечі в результаті терапії з використанням ДЗГ-ОК виявились ідентичними показникам I та II груп (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Середні показники результатів дослідження стероїдного профілю
в результаті лікування у пацієнок контрольної групи
(n=20, M±m)**

| Стероїди | Інтервал нормальних значень | До лікування, мкМоль/24 год. | Після лікування, мкМоль/24 год. |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Андростерон (An) | 3,8–15,1 | 15,4±1,8 | 12,6±0,5* |
| Етіохоланолон (Et) | 3,0–14,8 | 12,7±0,7 | 7,9±0,3 |
| Дегідроепіандростерон (DHEA) | 0–2,8 | 2,0±0,4 | 1,8±0,1 |
| 11-кетоандростерон (11-Keto-An) | 0,3–2,7 | 0,8±0,2 | 0,7±0,3 |
| 11-кетоетіохоланолон (11-Keto-Et) | 0,4–2,5 | 0,5±0,1 | 0,8±0,1 |
| 11β-гідроксиандростерон (11-OH-An) | 2,0–7,5 | 4,6±0,2 | 3,2±0,1 |
| 11β- гідроксиетіохоланолон (11-OH-Et) | 0,5–3,1 | 3,0±0,9 | 2,4±0,3 |
| Загальний холестерин | 5,6–9,8 | 6,6±0,4 | 5,1±0,5 |
| Сума 17-КС | 9,9–30,6 | 35,0±3,2 | 25,6±1,9 |
| Дискримінанта ван де Калсейде | <3,0 | 2,7±0,7 | 2,3±0,5 |
| An/Et (активність 5α-редуктази) | 0,5–2,5 | 1,2±0,3 | 1,1±0,6 |

Примітка. Достовірність відносно показника до лікування: * – p<0,05.

У результаті дослідження стероїдного профілю сечі в контрольній групі хворих зареєстровано достовірне зниження показників (мкМоль/24 год.): Ап (який до лікування знаходився на верхній межі норми) – з $15,4 \pm 1,8$ до $12,6 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Решта показників рівня гормонів у сечі достовірно не відрізнялись, однак простежувалась тенденція до зниження рівня Et і DHEA.

Дерматологічна оцінка якості життя хворих проводилась до початку лікування, в процесі лікування (через 3 і 6 місяців) і по закінченню лікування (через місяць) за спеціально розробленим опитувальником (ДІЯЖ).

З даних таблиці 4.5 видно, що ЯЖ пацієток на фоні гормональної терапії значно покращувалась вже через 3 міс. від початку лікування незалежно від використовуваних терапевтичних засобів. Найкращі результати були отримані в групі, де використовувався ЦПА-ОК згідно інструкції і кортикостероїдний препарат в лікувальній дозі – зниження з $16,9 \pm 3,2$ до $2,7 \pm 1,4$ бали ($p < 0,001$), що, у свою чергу, не було пов'язано з більш суттєвом покращенням, оскільки позитивна динаміка клінічних симптомів акне в перших двох групах була ідентичною.

Таблиця 4.5

**Динаміка середніх значень ДІЯЖ у жінок,
хворих на акне з дисфункцією яєчників (n=70, бали)**

| Досліджувані групи | До лікування | В процесі лікування | | Через місяць після завершення лікування |
|-------------------------|----------------|---------------------|--------------------|---|
| | | через 3 міс. | через 6 міс. | |
| I група (n=14) | $17,8 \pm 3,6$ | $9,5 \pm 2,4$ | $3,1 \pm 0,9^{**}$ | $3,2 \pm 0,7^*$ |
| II група (n=16) | $16,9 \pm 3,2$ | $8,2 \pm 2,1$ | $2,7 \pm 1,4^*$ | $2,7 \pm 1,1^*$ |
| III група (n=20) | $18,3 \pm 6,8$ | $12,8 \pm 5,67$ | $8,7 \pm 5,5^*$ | $9,8 \pm 3,5^{***}$ |
| Контрольна група (n=20) | $17,4 \pm 3,0$ | $8,8 \pm 1,9$ | $2,9 \pm 0,1^*$ | $3,3 \pm 0,2^*$ |

Примітка. Достовірність відносно показника до лікування * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,001$; *** – $p > 0,05$.

Звертає на себе увагу, що через місяць після закінчення курсу лікування досягнутий ефект зберігся у жінок I (яєчникова форма ГА) та II (яєчникова + надниркова форма ГА) груп ($p < 0,05$), тоді як в III (невизначена форма ГА) групі досягнутий ефект не зберігся – відбулося погіршення шкірного процесу ($p > 0,05$), що свідчить про значимість визначення до лікування саме форми гіперандрогенії за походженням для ефективного лікування акне середнього ступеня тяжкості. У жінок контрольної групи – 20 пацієнток, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії досягнутий ефект теж не зберігся, але погіршення стану було незначним ($p < 0,05$).

Отже, при лікуванні хворих на акне жінок з використанням гормональних препаратів спостерігається виражений терапевтичний ефект, що призводить до покращення якості життя пацієнток навіть на ранніх етапах лікування (через 3 місяці), але для оцінювання ефективності лікування та досягнення стійкого терапевтичного ефекту необхідним є не тільки дерматологічне оцінювання стану здоров'я пацієнток з акне, а й комплексне лікарське обстеження і визначення стероїдного профілю сечі з метою більш глибокої деталізації стану здоров'я жінок, хворих на акне і різні форми дисфункції яєчників, зокрема гіперандрогенні стани.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях.

1. Косюта МА. Клінічні аспекти акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;2:119–22. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-19

2. Косюта МА. Дерматологічний індекс якості життя при акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання

НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(1):134–9. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-20

3. Косюта МА. Показники динаміки дерматологічного індексу якості життя в результаті лікування акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;1(1):120–7. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-20

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

У результаті скринінгового обстеження в дослідження увійшло 70 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників, у переважної більшості яких – 50 (71,4%) осіб – було діагностовано гіперандрогенію яєчникового, змішаного та невизначеного генезу, ці жінки увійшли до основних груп дослідження. До контрольної групи увійшли 20 жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії. Всі хворі скаржились на вугровий висип в ділянці обличчя, а також в ділянці грудей і спини, окремі хворобливі при пальпації елементи. Крім того, 55 пацієнток (78,6%) відмічали підвищення сальності шкіри обличчя і волосяної ділянки голови.

Вік досліджуваних хворих коливався від 18 до 38 років, всі жінки були порівняні за віком ($p < 0,05$). Загальний розподіл хворих за віковими групами свідчить, що більшість жінок знаходились у віці від 18 до 30 років – 62,9% (44 особи), зокрема 68,2% (30 осіб) – це жінки, хворі на ГА, причому у віковій групі 31–38 років жінки з ГА теж становили більшість – 76,9% (20 осіб), тому саме ці жінки увійшли до основних груп дослідження.

Згідно рекомендацій сучасної літератури [3, 133], при зборі дерматологічного анамнезу з'ясовувалась тривалість перебігу захворювання, детально розглядався зв'язок загострень і характеру перебігу з менструальним циклом, стресом, сезонними змінами, лікарськими препаратами, застосуванням косметичних засобів, а також наявність проявів в тому або іншому ступеню акне у найближчих родичів.

За нашими даними, загострення виникало під впливом різних факторів: менструація – 72,0% (36 хворих), зміна клімату – 14,0% (7 хворих), харчові продукти і алкогольні напої – 4,0% (2 хворих), стрес – 6,0% (3 хво-

рих), лікарські і косметичні засоби – 4,0% (2 хворих). Крім того, тривалість перебігу вугрової хвороби складала: від одного до 3 років – у 42,0% (21 жінка), від 4 до 7 років – у 22,0% (11 жінок), від 8 до 11 років – у 36,0% (18 жінок).

З анамнезу хворих жінок, що знаходились під спостереженням, виявлено, що вони неодноразово проходили лікування в амбулаторних умовах, де призначалась стандартна терапія [7, 144]: зовнішні ретиноїди, азелаїнова кислота, системні і зовнішні антибіотики, гель бензоїлпероксид, інші препарати. З 50 пацієнок, хворих на ГА, адапален гель отримували 25 пацієнок (50%), системні антибіотики – 41 (82,0%), зовнішні антибіотики – 17 (34,0%), азелаїнову кислоту – 30 (60,0%), бензоїлпероксид гель – 20 (40,0%), комбіновані оральні контрацептиви – 6 (12,0%), інші препарати – 41 (82,0%). Дуже цікавим є той факт, що 12,0% жінок використовували КОК, однак при детальному опитуванні пацієнтки відмітили або відсутність ефекту, або короткочасне покращення і рецидив акне після відміни КОК.

За даними сучасної літератури [44, 149], велике значення має родинний анамнез захворювання. Так, за нашими даними, наявність акне у батьків відмічали 64,0% хворих (32 жінки), що свідчило про можливу генетичну схильність до виникнення акне у більшості пацієнок. Так, наявність акне у батька відмітили 18,0% (9 жінок), у матері – 32,0% (16 пацієнок), акне у обох батьків – 14,0% (7 жінок), відсутність акне в сімейному анамнезі відмітили 36,0% (18 жінок). Отже, у переважної більшості мала генетична схильність по захворюваності акне, серед яких більше третини по материнській лінії.

При зборі гінекологічного анамнезу гінекологом-ендокринологом особливу увагу приділяли статевому розвитку пацієнок [22, 151]. Статевий розвиток оцінювали за загальноприйнятим методом [77, 157]. Визначали ступінь вираженості вторинних статевих ознак, час і черговість їх

появи, пологи, використання гормональних контрацептивів та їх вплив на перебіг акне.

При зборі гінекологічного анамнезу гормонопродукуючих пухлин, гінекологічних захворювань у хворих, що спостерігались, відмічено не було. Статевий розвиток пацієнток не відрізнявся від нормальних показників. 6 (12,0%) пацієнток раніше використовували гормональні контрацептиви з метою запобігання від вагітності, що не вплинуло на перебіг вугрової хвороби. З 50 жінок було 4 (8,0%) таких, які народжували, що не змінило перебіг акне.

При оцінці менструальної функції було встановлено появу менархе в $12,5 \pm 0,2$ року. У більшості обстежених жінок дисфункція яєчників мала характер оліго- і опсоменореї – 39 (78,0%), у решти менструації були регулярними (22,0%).

У всіх пацієнток із різним ступенем акне реєстрували висипи на шкірі обличчя і на шкірі тулуба у себорейних зонах, які були представлені незапальними (відкритими та закритими комедонами) і запальними (папулами, пустулами та вузлами) елементами. Основна концентрація висипів реєстрували на шкірі лоба і в нижній третині обличчя, а також на шкірі шиї. Обстежуваним пацієнткам до лікування, через 3 і 6 місяців і через місяць після завершення курсу лікування виконувався підрахунок елементів висипу для визначення тяжкості перебігу акне та оцінювання ефективності проведеної терапії [3, 163].

Початкові значення діагностичного індексу акне (ДІА) у 50 хворих на акне середнього ступеня тяжкості та ГА до лікування коливались від 5,1 до 12,6 і становили, в середньому, 9,5 [5,4–12,7], при цьому у 20 (40,0%) хворих ДІА становив менше 7, у 23 (46,0%) пацієнток коливався у межах від 7 до 10, у 7 (14,0%) пацієнток був вище 10.

Нами було проведено аналіз показника ДІА у хворих акне з урахуванням віку пацієнток, а також інших характеристик, рекомендованих

у сучасній літературі [176, 194]. Так, медіана віку в загальній групі обстежених пацієнток, хворих на акне з дисфункцією яєчників, становила 24,7 року. На підставі цих даних для подальшого аналізу хворих було розподілено на дві вікові підгрупи – до 30 років і понад 30 років. З'ясовано, що в основних групах жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та ГА, у віковій групі понад 30 років рівень ДІА до лікування був достовірно нижчим ніж у пацієнток молодше 30 років. Також виявлено, що такі клінічні фактори, як наявність спадковості і лінії спорідненості суттєво вплинули на відмінність показника індексу ДІА ($p < 0,05$).

Багатофакторний аналіз зв'язку аналізованих нами клінічних характеристик з рівнем ДІА до лікування показав його достовірну кореляцію з віком хворих ($p = 0,02$) та спадковою схильністю до акне ($p = 0,0001$). Крім того, виявлено достовірно зворотну кореляційну залежність між початковими значеннями ДІА і віком хворих акне ($r = -0,34$; $p = 0,023$). Нами було встановлено достовірну залежність виразності перебігу акне від спадкових факторів: схильність до захворюваності на акне по лінії батьків відмічали 64,0% хворих, зокрема по лінії матері 32% ($r = 0,555$; $p = 0,015$). Визначена тенденція прямої залежності виразності перебігу акне від тривалості захворюваності, однак достовірних даних не отримано ($p > 0,05$).

При гінекологічному обстеженні окрім бімануального дослідження і УЗД органів малого таза (для виключення гінекологічної патології) визначали гірсутне число у пацієнток з акне [3, 87]. Гірсутне число у хворих на акне коливалось у межах від 10 до 25 балів за шкалою Феррімана–Голлвея, медіана 16,2. Нами встановлено, що виразність гірсутизму достовірно асоціюється з факторами спадковості ($r = 0,448$; $p = 0,021$), а виразність акне не корелює з проявами гірсутизму ($p > 0,05$). Встановлена пряма кореляційна залежність ступеня виразності гірсутизму і тривалості захворювання ($r = 0,616$; $p = 0,003$), що підтверджує вплив андрогенів на тривалість

дерматозу і відсутність патогенетичної значимості виразності гірсутизму і виразності перебігу акне.

Перед початком лікування всім пацієнткам проводили вимірювання продукції шкірного сала (себометрію) на обличчі за загальноприйнятими методиками [7, 90]. Для проведення даного дослідження за дві години перед вимірюванням виконували очищення обличчя жиророзчинником гексаном. Вимірювання секретії шкірного сала виконували у п'яти точках: I – шкіра лоба справа; II – шкіра лоба зліва; III – шкіра правої щоки; IV – шкіра лівої щоки, V – шкіра підборіддя.

У результаті проведеного дослідження у всіх хворих було встановлено, що продукція шкірного сала була достовірно збільшена в ділянці шкіри лоба справа – $283,5 \pm 1,2$ мкг/см² ($p < 0,05$), шкіри правої щоки – $214,5 \pm 0,3$ мкг/см² ($p < 0,05$), шкіри підборіддя – $256,1 \pm 1,3$ мкг/см² ($p < 0,05$).

При тестуванні жінок, що хворіють на акне з дисфункцією яєчників, зокрема і ГА, до лікування середні показники дерматологічному індексу якості життя (ДІЯЖ) склали 17,1, що відображає виражене незадоволення власною зовнішністю і забезпечує суттєвий вплив на соціальні і сексуальні аспекти діяльності у досліджуваних жінок. Слід відзначити, що виразність акне середнього ступеня тяжкості не вплинула на величину ДІЯЖ ($p > 0,05$), що дискутується у сучасній літературі [6, 93, 94, 101].

Отримані нами дані свідчать, що від віку пацієнток залежить рівень ДІЯЖ: у пацієнток у віці до 30 (найбільш сексуально активний вік) середній рівень ДІЯЖ значно вище (18,8 бали), ніж у хворих жінок старше 30 років – 15,3 бали ($p < 0,05$). Встановлений зворотній кореляційний зв'язок тривалості перебігу акне і середніх значень ДІЯЖ ($r = -0,528$; $p = 0,037$), що свідчить про примирення жінок з недоліками своєю зовнішністю, а можливо і відсутністю віри у вилікування, в результаті чого пацієнтки припиняють звертати увагу на вугрові висипи.

Дослідження гормонального фону хворих полягали у визначенні в плазмі крові білкових (таких як ФСГ, ЛГ) та стероїдних (Е2, Т, П, ДГЕА-С) гормонів і проводилось за допомогою загальноприйнятих методів [77]. Для оцінки достовірності гормональних змін аналіз рівня стероїдних статевих гормонів у жінок, хворих на акне та ГА, проводили у порівнянні з контрольною групою жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії.

Нами виявлено достовірні відмінності у гормональному фоні до лікування у хворих на акне основних і контрольної груп, що вражалось у більш низьких значеннях естрогену і прогестерону у контрольній групі – відповідно $39,6 \pm 7,1$ проти $99,5 \pm 8,4$ пкг/мл і $1,2 \pm 0,4$ проти $2,2 \pm 0,3$ нмоль/л ($p < 0,001$). Також спостерігалася тенденція до нормального рівня ФСГ та ДГЕА-С ($p > 0,05$).

У ході нашого дослідження було проведено аналіз залежності ступеня виразності перебігу акне від змін в гормональному статусі пацієнток. Було встановлено, що рівень змін гормонального статусу у жінок, хворих на акне, не впливає на виразності перебігу захворювання. При зіставленні рівня даних гормонів і ДІА було визначено зворотну достовірну кореляцію тільки для змін рівня ДГЕА-С ($r = 0,45$; $p = 0,041$).

Із загального числа пацієнток основних груп було виділено 20 (40,0%) жінок, хворих на акне та невизначену форму ГА (ІІІ група). При дослідженні гормонального фону рівень стероїдних статевих гормонів знаходився у межах норми, однак реєструвалася тенденція до більш високих значень Е2 і П в крові, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$).

Зміни гормонального профілю в крові пацієнток з акне дозволили констатувати явище ГА, однак аналіз змін рівня гормонів не представляє можливим з достовірністю визначити форму гіперандрогенних змін, тому пацієнткам для перед початком лікування проводився аналіз стероїдного профілю сечі, що надало можливість виявлення превалюючої ролі яєчни-

ків, надниркових залоз або гіпоталамуса та, відповідно, раціонального підбору системної терапії з використанням гормональних препаратів.

Згідно даних сучасної літератури [59, 101], дослідження стероїдного профілю і кількісного визначення стероїдів сечі полягало у визначенні таких стероїдів як андростерон (An), етіохоланолон (Et), дегідроепіандростерон (DHEA), 11-кетоандростерон (11-Keto-An), 11-кетоетіохоланолон (11-Keto-Et), 11 β -гідроксиандростерон (11-OH-An), 11 β -гідроксиетіохоланолон (11-OH-Et), загальний холестерин (Ch), сума 17-КС, дискримінанта ван де Калсейде, а також важливіших для діагностики співвідношень – An/Et (активність 5 α -редуктази).

У ході аналізу даних стероїдного профілю сечі до лікування у 50 (71,4%) пацієток основних груп дослідження було констатовано різні види гіперандрогенії: у 28,0% – яєчникова форма ГА, у 32,0% – змішана (яєчникова та надниркова) форма ГА, у 40,0% – невизначена форма ГА.

За нашими даними, у 14 (28,0%) хворих (яєчникова форма ГА) результати дослідження стероїдного профілю сечі характеризувались підвищенням рівня An до $20,2 \pm 6,9$ мкМоль/24 год., Et – до $11,2 \pm 4,6$ мкМоль/24 год., суми 17-КС – $35,9 \pm 8,2$, а також підвищенням дискримінанти ван де Калсейде до $3,1 \pm 1,2$, що ілюструє наявність синдрому полікістозу яєчників ($p < 0,05$). Пацієтки з яєчничковою формою ГА увійшли в I групу, як терапію їм було призначено ципротерона ацетат, що містить комбінований оральний контрацептив.

У 16 (32,0%) жінок з акне діагностована змішана форма гіперандрогенії (яєчникова + надниркова), що характеризується підвищенням An до $19,5 \pm 4,1$ мкМоль/24 год., Et – до $16,1 \pm 5,2$ мкМоль/24 год., DHEA – $7,2 \pm 1,1$ мкМоль/24 год, виразне підвищення суми 17-КС – $48,9 \pm 6,4$, дискримінанти ван де Калсейде – до $3,6 \pm 0,3$. В цій групі використовували комбіновану терапію із застосуванням ЦПА-ОК і кортикостероїдного препарату метилпреднізолон в лікувальній дозі.

У 20 (40,0%) жінок III групи не було виявлено форму гіперандрогенії, характерним було підвищенням суттєве підвищення показника Δn – до $24,8 \pm 4,1$ мкМоль/24 год. та більш низьке, у порівнянні з I та II групами, суми 17-КС – $31,1 \pm 3,0$ і дискримінанти ван де Калсейде – до $2,5 \pm 0,7$. Як лікувальний засіб було призначено комбіновану терапію із застосуванням ЦПА-ОК і низьких дози кортикостероїдного препарату.

У 20 (40,0%) жінок контрольної групи, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпрогестеронемії; для лікування використовували низькодозований комбінований оральний контрацептив, що містить дезогестрел (ДЗГ-ОК), згідно інструкції.

Таким чином, у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників, перед початком лікування необхідно проведення гінекологічного огляду з дослідженням гормонального фону і стероїдного профілю сечі для визначення виду дисфункції яєчників, зокрема гіперандрогенії та її генезу, і диференційованого підходу до гормональної терапії.

У кожній групі пацієнток для оцінки результатів лікування виконували оцінювання діагностичного індексу акне перед початком лікування, через 3 і 6 місяців від початку лікування потім виконувалась глобальна оцінка індексу терапевтичного ефекту (ІТЕ) та оцінювали динаміку середніх значень дерматологічного індексу якості життя у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників, не тільки до і в період лікування, а й через місяць після завершення курсу.

В I групі хворих, де проводилось лікування жінок, хворих на акне та яєчникову форму ГА, з використанням ЦПА-ОК, через 3 міс. від початку терапії, зареєстровано зниження ДІА на 45,1% (з 9,32 до 4,2 балу), а через 6 міс. на 96,8% (з 9,32 до 0,3 балу) ($p < 0,001$). При оцінці терапевтичного в цій групі дослідження одужання зареєстроване в одній хворій (6,7%), відмінне покращення – у 2 (13,3%), гарне покращення констатоване – у 8

(53,3%) хворих, помірно – у 4 (26,7%) пацієнток, без покращення і погіршення – не відмічено.

У II групі хворих, де проводилось комбіноване лікування хворих жінок з акне і змішаною формою ГА з використанням ЦПА-ОК і системного ГКС (метілпреднізалон), констатовано наступні зміни індексу ДІА через 3 і 6 міс.: зниження ДІА на 42,7% (з 9,6 до 5,5 балу), а через 6 міс. – на 97,1% (з 9,6 до 0,2 балу) ($p < 0,001$). Ефективність комбінованого лікування в цій групі була гарною, у жодної пацієнтки не відмічалось побічних ефектів від застосування стероїдної терапії, а також спостерігалось швидке загоєння запальних елементів впродовж двох місяців від початку терапії.

У III групі хворих на акне середнього ступеня тяжкості і невизначену форму ГА, де для лікування використовували комбіновану терапію із застосуванням найбільш розповсюдженого антиандрогенного препарату ЦПА-ОК і низьких доз кортикостероїдного препарату, в результаті проведеної терапії через 3 міс. від початку лікування було зареєстровано зниження середніх значень ДІА на 48,2% (з 9,8 до 5,1 балу) і через 6 міс. – на 52,2% (з 9,8 до 4,7 балу) ($p < 0,05$). При оцінці терапевтичного ефекту ЦПА-ОК одужання і відмінне покращення не спостерігалось у жодної з пацієнток, гарне покращення констатовано у 6 (30,%) хворих, помірно покращення – 8 (40,0%) пацієнток, без покращення – 6 (30,0%) жінок.

У жінок контрольної групи, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії, для лікування використовували низькодозований комбінований оральний контрацептив, що містить дезогестрел (ДЗГ-ОК), в результаті проведеної терапії через 3 міс. від початку лікування було зареєстровано зниження середніх значень ДІА на 54,7% (з 9,5 до 4,3 балу) і через 6 міс. – на 88,4% (з 9,5 до 1,1 балу) ($p < 0,001$). При оцінці терапевтичного ефекту у жінок контрольної групи відмінне покращення зареєстровано у 3 пацієн-

ток (15,0%), гарне покращення констатовано у 20 (50%) хворих, помірне – у 6 (30,0%), без покращення – у 1 (5,0%) пацієнтки, одужання і погіршення не відмічались. Ефективність застосованої терапії в цій групі пацієнток була гарною. Побічних явищ і непереносимість препарату не відмічались у жодної з пацієнток.

Для оцінки себостатичного ефекту різних видів гормональної терапії у всіх пацієнток зазначених вище досліджуваних груп проводилась оцінка показників себометрії до і після лікування, згідно загальноприйнятих рекомендацій [44, 119].

При аналізі отриманих даних у I групі зареєстровано зниження продукції шкірного сала у даної групи хворих, у середньому, на 25% від початкового рівня через 6 міс. терапії ЦПА-ОК, що призвело до нормалізації підвищених показників себометрії. Аналізуючи отримані дані, було відмічено, що в I групі хворих в результаті лікування відмічалось не тільки зниження змінених показників до нормальних, але й початково нормальних показників в решті точок вимірювання на 30% від початкового рівня.

При аналізі показників себометрії у хворих II групи можна констатувати, що через 6 міс. комбінованої терапії з використанням ЦПА-ОК і системного ГКС (метилпреднізолону) спостерігалось зменшення продукції шкірного сала на 37% від початково підвищеного рівня в даній групі. Отже, в цій групі хворих спостерігався більш виражений себостатичний ефект від проведеної комбінованої терапії, ніж в I групі, що виражалось, передусім, у нормалізації продукції шкірного сала на всіх ділянках шкіри обличчя.

Результати себометрії у хворих III групи відрізнялись від показників у хворих двох груп: вимір секреції шкірного сала через 6 міс. проведеного лікування показав відсутність достовірного зниження продукції шкірного сала ($p > 0,05$), що відображає неефективність призначення препаратів ЦПА-ОК без визначення форми ГА.

При аналізі показників себометрії у жінок контрольної групи, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії, спостерігалось зменшення продукції шкірного сала на 25% від початково підвищеного рівня в даній групі. Отже, в цій групі хворих також спостерігались виражені себостатичні ефекти від проведеної терапії, як і в перших двох групах.

Усім пацієнткам ($n=70$) після лікування через місяць після відміни гормональної терапії проводилось дослідження стероїдного профілю сечі, відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [77].

У результаті дослідження стероїдного профілю сечі в I групі хворих зареєстрована достовірна нормалізація показників (мкМоль/24 год.): An – з $20,2 \pm 6,9$ до $13,6 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), суми 17-КС – з $35,9 \pm 8,2$ до $21,1 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), значень дискримінанта ван де Калсейде – з $3,1 \pm 1,2$ до $2,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) і недостовірне зниження активності An/Et – з $1,80 \pm 0,8$ до $0,8 \pm 0,7$. Отже, через 6 міс. від початку терапії стероїдний профіль сечі підтверджував ефективність запропонованого алгоритму лікування у пацієток цієї групи ($p < 0,05$).

У результаті дослідження стероїдного профілю сечі в II групі хворих зареєстрована достовірна нормалізація показників (мкМоль/24 год.): An – з $19,5 \pm 4,1$ до $11,7 \pm 3,05$ ($p < 0,05$), Et – з $16,1 \pm 5,2$ до $8,4 \pm 3,8$ ($p < 0,05$), ДНЕА – з $7,2 \pm 1,1$ до $2,71 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), високодостовірне зниження суми 17-КС – з $48,9 \pm 6,4$ до $17,5 \pm 3,1$ ($p < 0,001$) і недостовірне зниження значень дискримінанта ван де Калсейде – з $3,6 \pm 0,3$ до $2,5 \pm 0,15$. Отже, при використанні комбінованої терапії при лікуванні акне у жінок зі змішаною формою ГА з використанням ЦПА-ОК і метилпреднізолону через 6 міс. від початку терапії на фоні вираженого покращення шкірного процесу стероїдний профіль сечі підтверджував ефективність запропонованого алгоритму лікування у пацієток цієї групи ($p < 0,05$) – так само, як і у пацієток I групи.

У результаті дослідження стероїдного профілю сечі в III групі хворих зареєстрована достовірна нормалізація показників (мкМоль/24 год.): An – з $24,8 \pm 4,1$ до $13,2 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), Et – з $9,3 \pm 4,1$ до $11,7 \pm 2,9$ ($p < 0,05$), An/Et – з $2,8 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,7$ ($p < 0,05$), і недостовірне зниження активності An/Et – з $1,80 \pm 0,8$ до $0,8 \pm 0,7$. Отже, через 6 міс. від початку терапії стероїдний профіль сечі підтверджував ефективність запропонованого алгоритму лікування у пацієток цієї групи, але меншу ніж у пацієток з визначеною формою ГА ($p < 0,05$).

У хворих жінок контрольної групи зміни в стероїдному профілі сечі в результаті терапії з використанням ДЗГ-ОК виявились ідентичними показникам I та II груп, У результаті дослідження стероїдного профілю сечі в контрольній групі хворих зареєстровано достовірне зниження показників (мкМоль/24 год.): An (який до лікування знаходився на верхній межі норми) – з $15,4 \pm 1,8$ до $12,6 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Решта показників рівня гормонів у сечі достовірно не відрізнялись, однак простежувалась тенденція до зниження рівня Et і DHEA

У сучасній літературі велике значення приділяється оцінці дерматологічної якості життя за спеціально розробленим опитувальником (ДІЯЖ) [4]. За нашими даними, якість життя пацієток на фоні гормональної терапії значно покращувалась вже через 3 міс. від початку лікування незалежно від використовуваних терапевтичних засобів. Найкращі результати були отримані в II групі, де використовувався ЦПА-ОК згідно інструкції і кортикостероїдний препарат в лікувальній дозі – зниження з $16,9 \pm 3,2$ до $2,7 \pm 1,1$ бали ($p < 0,05$), що свідчить про важливість та необхідність визначення форми ГА для призначення відповідної терапії.

Дерматологічна оцінка якості життя хворих проводилась до початку лікування, в процесі лікування (через 3 і 6 місяців) і по закінченню лікування (через місяць) за спеціально розробленим опитувальником (ДІЯЖ). Якість життя пацієток першої, другої і контрольної груп на фоні гормо-

нальної терапії значно покращувалась вже через 3 міс. від початку лікування незалежно від використовуваних терапевтичних засобів. Найкращі результати були отримані в групі, де використовувався ЦПА-ОК згідно інструкції і кортикостероїдний препарат в лікувальній дозі – зниження з $16,9 \pm 3,2$ до $2,7 \pm 1,4$ бали ($p < 0,001$), що, у свою чергу, не було пов'язано з покращенням шкірного процесу, оскільки позитивна динаміка клінічних симптомів акне в перших двох групах була ідентичною.

Звертає на себе увагу, що через місяць після закінчення курсу лікування досягнутий ефект зберігся у жінок I (яєчникова форма ГА) та II (яєчникова + надниркова форма ГА) груп ($p < 0,05$), тоді як в III (невизначена форма ГА) групі досягнутий ефект не зберігся – відбулося погіршення шкірного процесу ($p > 0,05$), що свідчить про значимість визначення до лікування саме форми гіперандрогенії за походженням для ефективного лікування акне середнього ступеня тяжкості. У жінок контрольної групи – 20 пацієнток, хворих на акне середнього ступеня тяжкості та дисфункцію яєчників внаслідок гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії досягнутий ефект теж не зберігся, але погіршення стану було незначним ($p < 0,05$).

Отже, при лікуванні хворих на акне жінок з використанням гормональних препаратів спостерігається виражений терапевтичний ефект, що призводить до покращення якості життя пацієнток навіть на ранніх етапах лікування (через 3 місяці), але для оцінювання ефективності лікування та досягнення стійкого терапевтичного ефекту необхідним є не тільки дерматологічне оцінювання стану здоров'я пацієнток з акне, а й комплексне лікарське обстеження і визначення стероїдного профілю сечі з метою більш глибокої деталізації стану здоров'я жінок, хворих на акне і різні форми дисфункції яєчників, зокрема гіперандрогенні стани.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення завдання щодо підвищення ефективності лікування акне середнього ступеня тяжкості у жінок, хворих на дисфункцію яєчників, на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

1. При детальному аналізі виразності перебігу акне від віку хворих та спадкової схильності виявлено, що всі обстежені жінки хворіли на середній ступінь тяжкості акне з дисфункцією яєчників, з них у переважній більшості (71,4%, 50 жінок) деталізовано генез дисфункції – гіперандрогенію яєчничової, змішаної та невизначеної форми, причому у віковій групі до 30 років їхня кількість становила 68,2%, у групі після 30 років – 76,9%. При дослідженні спадкову схильність захворюваності на акне по лінії батьків відмічали 64,0% хворих (32 особи). Багатофакторний аналіз зв'язку клінічних характеристик з наявністю акне в залежності від віку хворих та спадкової схильності показав його достовірну зворотну кореляційну залежність від віку хворих ($r=-0,34$; $p=0,023$) та пряму кореляційну залежність від спадкової схильності – більш виражений перебіг акне реєстрували в підгрупі пацієток, у яких в сімейному анамнезі акне спостерігалось у матері ($r=0,555$; $p=0,015$).

2. Встановлено, що рівень змін гормонального статусу у жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників, суттєво не впливає на тяжкість перебігу захворювання – при зіставленні рівня білкових і стероїдних гормонів та значень діагностичного індексу акне було визначено зворотну достовірну кореляцію тільки для змін рівня ДГЕА-С ($r=-0,45$; $p=0,041$). Зміни гормонального статусу в крові пацієток, хворих на акне з ГА, дозволили констатувати явище гіперандрогенії, однак аналіз змін рівня гормонів не представляє можливим з достовірністю визначити форму гіперандрогенних змін, її можна отримати тільки при аналізі стероїдного профілю сечі, який проводився перед початком лікування пацієткам для раціонального під-

бору системної терапії з використанням гормональних препаратів. В ході аналізу даних стероїдного профілю сечі до лікування у 50 (71,4%) жінок були констатовані різні форми гіперандрогенії: у 28,0% – яєчникова форма ГА (сума 17-КС – $35,9 \pm 8,2$, підвищена дискримінанта ван де Калсейде – $3,1 \pm 1,2$, що ілюструє наявність синдрому полікістозу яєчників), у 32,0% – змішана форма ГА (підвищення суми 17-КС до $48,9 \pm 6,4$, дискримінанти ван де Калсейде – до $3,6 \pm 0,3$, що свідчить про ураження як яєчників, так і наднирників), у 40% хворих виявлено підвищення активності 5 α -редуктази до $2,8 \pm 0,3$, що було нехарактерним для яєчкової і змішаної форм ГА – невизначена форма ГА, а у жінок контрольної групи підвищеною була тільки сума 17-КС – $35,0 \pm 3,2$ при нормальному значенні дискримінанти ван де Калсейде – $3,1 \pm 1,2$ і ДГЕА-С – $9,8 \pm 0,4$, що не характерно для ГА і свідчить про інші типи дисфункції яєчників.

3. У всіх пацієток, хворих на акне середнього ступеня тяжкості з дисфункцією яєчників, реєстрували висипи на шкірі обличчя і тулуба у себореїчних зонах. Підвищення сальності шкіри обличчя і волосяної ділянки голови відмічали 55 пацієток (78,6%). Себостатичний ефект при диференційованій гормональній терапії у досліджуваних групах жінок виражався у зниженні продукції шкірного сала більш ніж на 25% від початкового рівня у I, II і контрольній групах ($p < 0,05$), при аналізі динаміки показників себометрії до і після лікування в III групі не зареєстровано достовірного зниження продукції шкірного сала ($p > 0,05$), що відображає недоцільність призначення препаратів ЦПА-ОК без визначення форми гіперандрогенії.

4. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок тривалості перебігу акне і середніх значень ДІЯЖ ($r = -0,528$; $p = 0,037$), що свідчить про примирення жінок з недоліками своєї зовнішності, а можливо і відсутністю віри у вилікування, в результаті чого пацієтки припиняють звертати увагу на вугрові висипи. Покращення якості життя пацієток на тлі призначеної нами гормональної терапії реєструвались вже через 3 місяці від початку

лікування незалежно від використовуваних лікувальних препаратів ($p < 0,05$). Найкращі результати щодо показника якості життя були отримані у II групі, де застосовувався ЦПА-ОК і кортикостероїдний препарат в лікувальній дозі – з $16,9 \pm 3,2$ до $2,7 \pm 1,1$ бали, що, у свою чергу, не було пов'язано тільки з покращенням шкірного процесу, оскільки позитивна динаміка клінічних симптомів акне в перших двох і контрольній групах була ідентичною (через 6 місяців зареєстровано зниження продукції шкірного сала на 25%, 37% і 25% для пацієток першої, другої і контрольної досліджуваних груп відповідно).

5. Зареєстрована ефективність застосування контрацептиву з ципротерон ацетатом при лікуванні акне середнього ступеня тяжкості у жінок з яєчникомовою формою ГА, комбінованої терапії з ципротерон ацетатом і метилпреднізолоном в лікувальній дозі при змішаній формі ГА та низькодозованого орального контрацептиву, що містить дезогестрел, в контрольній групі – динаміка діагностичного індексу акне становила 96,8%, 97,1% та 88,4% відповідно, тоді як у групі хворих на невизначену форму ГА, що отримували лікування ципротерон ацетатом і метилпреднізолоном у низькій дозі – лише 52,2%. Звертає на себе увагу, що через місяць після закінчення курсу лікування загальний досягнутий ефект зберігся у жінок II групи ($p < 0,001$), незначно погіршився у жінок I та контрольної груп ($p < 0,005$), тоді як в III групі досягнутий ефект не зберігся – відбулося суттєве погіршення ($p > 0,05$), що свідчить про значимість визначення до лікування саме форми гіперандрогенії за походженням для ефективного лікування жінок, хворих на акне середнього ступеня тяжкості з дисфункцією яєчників.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок, хворих на акне з дисфункцією яєчників, перед початком лікування необхідним є проведення гінекологічного огляду з дослідженням гормонального фону і стероїдного профілю сечі для визначення форми гіперандрогенії і диференційованого підходу до гормональної терапії.

2. При виявленні яєчничкової форми гіперандрогенії показано призначення комбінованих оральних контрацептивів з вираженим антиандрогенним ефектом, при змішаній формі гіперандрогенії (яєчничкова+ надниркова) – комбінованої терапії з використанням системного глюкокортикостероїда і комбінованого орального контрацептива, за відсутності достовірних лабораторних ознак гіперандрогенії та наявності зниження рівня естрогенів та прогестерону – низькодозованого комбінованого орального контрацептива.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аббас АК, Ліхтман ЕГ, Піллай Ш, ред. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е вид., пер. з англ. Київ: Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина»; 2020. 336 с.
2. Анфілова МР. Небажані явища системних ретиноїдів при лікуванні акне: чого бояться лікар і пацієнт? Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2020;3:50–6.
3. Анфілова МР. Біологічна терапія та вакцинація при акне: майбутнє або практика сьогодення? Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2021;7:85–92.
4. Астахов ВМ. Психологічні методи досліджень в гінекології та акушерстві. Здоров'я жінки. 2017;5:121–7.
5. Бабкіна ТМ, Дельва КМ. Первинний та вторинний полікістоз яєчників. Променева діагностика, променева терапія. 2012;3:77–89.
6. Байбарак МВ, Ястремська СО, Рега НІ. Оцінка якості життя пацієнтів з акне. Медсестринство. 2020;2:14–8.
7. Безега ОВ, Ємченко ЯО, Васильєва КВ, Попова ІБ, Каменєв ВІ. Традиційні та альтернативні методи лікування акне. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2024;24(2):244–9. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.2.244>
8. Белодед ОА. Синдром полікістозних яєчників. Керування ризиками, або ризик-менеджмент. Жіночий лікар. 2018;4(78):8–15.
9. Бієнова М, Кучерова Р. Оцінка ефективності вакцинотерапії ("Acnevac®") у лікуванні акне *papulopustulosa*. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2019;1:75–7.
10. Болотна ЛА. Сорокарічний досвід застосування ізотретиноїну в лікуванні акне: ефективність, оптимальне дозування, рецидиви. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2023;3:49-59. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2023-3-49>

11. Болотна ЛА. Топічні ретиноїди: роль і місце в терапії акне. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2024;1:34–42. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-34>

12. Бронова ІМ, Абдалла АС, Михайлова ЛО. Особливості динаміки регресу гострозапальних елементів у пацієнтів з акне в залежності від виду комплексної терапії. Дерматологія та венерологія. 2018;3:84.

13. Вольбин СВ, Дашко МО, Сизон ОО. Комплексне диференційоване лікування хворих з акне на фоні метаболічних порушень, змін мікробіоценозу шкіри і кишечника. Журн. дерматовенерології та косметології ім. М.О. Торсуєва. 2018;2:15–24.

14. Гірник ГЄ. Дерматологічний індекс якості життя ухворих на атопічний дерматит. Дерматовенерологія. косметологія. Сексопатологія. 2006;3-4(9):108–12.

15. Гордійчук АБ, Проценко ТВ. Можливості оптимізації лікування пізніх акне у жінок репродуктивного віку. Жіночий лікар. 2020;4:8–13.

16. Гречанська ЛВ, Остапенко СП. Дерматокосметичні препарати як інтегральний компонент у менеджменті пацієнтів з акне. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2020;2:41–6.

17. Дашко МО, Возняк ІЯ, Чаплик-Чижо ІО. Мікробіоценоз шкіри і кишечника як коморбідний стан при деяких хронічних дерматозах (акне, псоріаз). Журн. дерматовенерології та косметології ім. М.О. Торсуєва. 2019; 2:36–47.

18. Дашко МО, Сизон ОО, Чаплик-Чижо ІО, Возняк ІЯ, Вольбин, СВ. Роль нейроендокринних та метаболічних змін в патогенезі акне з різним клінічним перебігом на фоні хронічного стресу. Журн. дерматовенерології та косметології ім. М.О. Торсуєва. 2021;1/2:16–30.

19. Дашко МО, Сизон ОО. Роль хронічного стресу, реактивної та особистісної тривожності і деяких нейроендокринних, метаболічних та імунно-

логічних порушень у патогенезі акне. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2019;2:7–17.

20. Дідковська ЛІ. Когнітивні уявлення про хворобу як чинник психологічного благополуччя у ситуації хронічного захворювання. В: Матеріали звітної наукової конференції філософського факультету Львівського національного університету імені Івана Франка: тези. Львів, 2020. с. 138–40.

21. Догляд за шкірою, схильною до акне: алгоритм рекомендації від Eucerin DERMOPURE. Фармацевт практик. 2019;9:46–7.

22. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА. Репродуктивная эндокринология: учебно-методическое пособие. Донецьк: Лира ЛТД; 2008. 416 с.

23. Дубоссарська ЮО, Пузій ОМ, Губар ІО. Клініко-гормональні особливості та оваріальний резерв у жінок з доброякісними утвореннями яєчників. Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016; 2(38):183–8.

24. Задніпряна ОІ. Спільність патогенезу безпліддя та акне у жінок репродуктивного віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(2):61–7.

25. Задорожна ТД, Татарчук ТФ. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження новоутворень яєчників. Репродуктивна ендокринологія. 2015; 4(24):7–12.

26. Задорожна ТД. Морфологічні методи дослідження в акушерстві. Здоров'я жінки. 2016;102(2):12–8.

27. Запольский МЕ, Лебедюк МН, Прокофьева НБ. Технології дермального ремоделювання при акне и постакне. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2019;2:55–60.

28. Запольський МЕ, Лебедюк ММ, Ніточко ОІ, Запольська ДМ, Тимофєєва ЛМ. Аналіз факторів, що ускладнюють клінічний перебіг вугрової хвороби. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2023;3:19–24. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2023-3-19>

29. Захаров СВ, Захаров ВК, Горбунцов ВВ. Ефективність використання пурифікованих бактеріальних лізатів найбільш резистентних до терапії штамів мікроорганізмів, що є збудниками гнійничкових інфекцій шкіри, при лікуванні звичайних вугрів (*acne vulgaris*). Медичні перспективи. 2023;28(2): 93–8. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283344>

30. Камінський ВВ, Татарчук ТФ, Дубоссарська ЮО, Дубоссарська ЗМ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією. Репродуктивна ендокринологія. 2016;4(30):19–31.

31. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.

32. Кауке ЮІ, Резниченко НЮ, Дюдюн АД, Веретельник АВ, Поліон НМ. Топічне лікування хворих на вульгарні акне. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2017;1-4:230–4.

33. Кілеєва ОП, Бушуєва ІВ. Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа в умовах амбулаторного лікування (на прикладі Запорізької області). Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2019;12(3).334–8.

34. Козуб МІ, Гирман ЛІ, Козуб ММ, Сокол МП. 30-річний клінічний досвід діагностики та лікування ендометріюїдних кіст яєчників у пацієнток репродуктивного віку. Міжнародний медичний журнал. 2020;26(2):21–4.

35. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.

36. Косюта МА. Особливості гормональної контрацепції при дисфункції яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:54–60. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-8

37. Косюта МА. Дерматологічний індекс якості життя при акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(1):134–9. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-20

38. Косюта МА. Клінічні аспекти акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;2:119–22. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-19

39. Косюта МА. Медико-соціальні та дерматологічні аспекти у жінок з передменструальним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;1:47-50. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-01-07

40. Косюта МА. Особливості ендокринологічного статусу при акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;3(1):69–73. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-03.1-09

41. Косюта МА. Показники динаміки дерматологічного індексу якості життя в результаті лікування акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;1(1):120–7. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-20

42. Лахно І. Ведення пацієток із кістами яєчників. З турботою про жінку. 2018;7:42–5.

43. Лісняк АП. Зміни гормонального статусу у жінок з постакне. Журн. дерматовенерології та косметології ім. М.О.Торсуєва. 2020;1:62–6.

44. Літус ОІ, Петренко АВ. Вивчення психоемоційного стану хворих на акне залежно від тяжкості перебігу та спадкових чинників. Галицький лікарський вісник. 2017;24(2):26–9.

45. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

46. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018;8:112–8.

47. Мочульська ОМ. Оцінка якості життя дітей з дерматологічними захворюваннями. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;3(115):61–8.

48. Надашкевич ОН, Макагонов ІО, Мицик ЮО, Вергун АР, Заремба МО, Вергун ОМ, Мацях ЮМ. Пухлиноподібні ураження яєчників у жінок фертильного віку: комплексне ультразвукове обстеження та лікування. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:86–93.

49. Наумова ЛО, Свирид-Дзядикевич ОС, Степаненко ВІ. Досвід застосування імуномодуючих препаратів у комплексному лікуванні хворих на акне. Укр. журн. дерматології венерології косметології. 2018; 2:56-60.

50. Наумова ЛО, Сулік ЯО. Диференційована терапія вугрової хвороби у жінок молодого і зрілого віку з урахуванням гормональних порушень. Укр. журн. дерматології венерології косметології. 2016;1:17–25.

51. Пахаренко В. Скринінг та лікування гіперандрогенних станів у підлітків. Здоров'я жінки. 2019;9:76–82.

52. Петренко АВ. Алгоритм лікування акне з урахуванням патогенетичних складових. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2017;2:44–8.

53. Пилягіна ГЯ, ред. Спеціальна медична психологія. Вінниця: Нова Книга; 2020. 496 с.

54. Поліон НМ, Дюдюн АД, Горбунцов ВВ, Антипова Ж.А. Акне і акнеподібні дерматози. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2018;1-4;87–98.

55. Проценко ТВ, Гордійчук АБ. Досвід лікування пізніх акне у жінок активного репродуктивного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2020;3:70–4.

56. Проценко ТВ, Гордійчук АБ. Підходи у питаннях підвищення ефективності терапії при середньотяжких і тяжких формах акне. Жіночий лікар. 2019;4:38–45.

57. Радько АС, Мелеховець ОК, Мелеховець ЮВ, Харченко ТО. Алгоритм комбінованої терапії пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з функціональними порушенням гепатобіліарної системи. Фотобіологія та фотомедицина. 2019;28:24–30.

58. Ранда Я. Особливості мікробного пейзажу шкіри у хворих на вугрову хворобу. Дерматологія та венерологія. 2017;1(75):30–3.

59. Резніченко ГІ, Резніченко НЮ, Кауке ЮІ. Дерматологічні маркери гіперандрогенії. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції», 2019. с. 101–11.

60. Резніченко НЮ, Резніченко ГІ, Красько МП, Веретельник КО. Акне на тлі гіперандрогенії: нові можливості в лікуванні, результати дослідження. Жіночий лікар. 2024;5(115):16–23.

61. Резніченко НЮ, Резніченко ГІ, Красько МП.. Гіперандрогенія і себорейний дерматит: пошук шляхів корекції із застосуванням дієногесту та спіронолактону. Укр. медичний часопис. 2024;7:7–12. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.165.260167

62. Резніченко НЮ, Резніченко ГІ. Акне – комплексний підхід у вирішенні проблеми. Укр. медичний часопис. 2024;5:17–23. DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.163.256053>

63. Резніченко НЮ, Резніченко ГІ. Ефективність лікування хворих на вульгарне акне із застосуванням хлормадинону ацетату, спіронолактону та комбінації міоїнозитулу з фолієвою кислотою. Жіночий лікар. 2023;5: 22–8.

64. Резніченко ЮГ, Резніченко НЮ, Резніченко ГІ. Корекція дисбіотичних станів у віковому аспекті. 2017. Запоріжжя: «Просвіта»; 2017. 156 с.

65. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Молчанова ОО. Сучасне лікування гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2020;5-6:1–5.

66. Рувльова Я, Пасека І, Лішка П. Результати клінічного дослідження застосування засобу "Акневак" у пацієнтів, що страждають на вугри звичайні. Укр. журн. дерматології, венерології та косметології. 2018;3:95–100.

67. Савоськина ВА, Саріан ОІ. Сучасні аспекти фармакотерапії акне і розацеа – фокус на ізотретиноїн. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2020;1:94–102.

68. Савоськина ВА. Акне. Нові можливості лікування (відповідно до європейських та американських керівництв 2016 р. з лікування акне). Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2019;4:55–64.

69. Свирид-Дзядикевич ОС, Свирид СГ. Метаболічні зміни в лейкоцитах периферійної крові в пацієнтів з середнім ступенем тяжкості вугрової хвороби. Дерматологія та венерологія. 2019;3:65–6.

70. Сідорова ІВ, Тутченко ТМ, Бурка ОА, Семенюк ЛМ, Ноговська ПГ, Дем'яненко ЛВ. Андроґен-опосередковані й андроґенонезалежні причини алопеції та акне жінок. Репродуктивна ендокринологія. 2020;2;39–48.

71. Степаненко ВІ, Іванов СВ, Свирид–Дзядикевич ОС. Сучасні підходи до застосування системного ізотретиноїну для лікування вугрової хвороби. Укр. журн. дерматології, венерології та косметології. 2018;3: 71–80.

72. Суханова АА. Про що треба знати при лікування вугрової хвороби? Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2022;4:22–9. DOI: 10.30978/UJDVK2020-4-22

73. Сюсюка В, Макуріна Г, Чорненька А, Сергієнко М, Єршова О. Мультидисциплінарний підхід у веденні пацієнок з акне. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;1:29–36. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2022.258133>

74. Сюсюка ВГ, Макуріна ГІ, Єршова ОА. Особливості дерматопатій у жінок репродуктивного віку із синдромом полікістозу яєчників. Проблеми екології та медицини. 2021;25(3-4):40–1.

75. Татарчук ТФ, Сольський ЯП. Ендокринна гінекологія. Київ: Заповіт; 2013. 303 с.

76. Тороус ІМ, Кривень ІВ, Вершигора МІ. Сучасні способи боротьби з постакне. Дерматовенерология, косметология, сексопатология. 2019;1/2:63–8.

77. Тронько М, Большова О, ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.

78. Урбанович АМ. Синдром полікістозних яєчників у щоденній практиці. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):40–5.

79. Хиць А, ред. Ефективний менеджмент акне у різних вікових групах. Ключові аспекти рекомендацій ААD 2024 року. Здоров'я України: Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія». 2024; 4(60):14–6. [Інтернет]. Режим доступу: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2024/Akush_4_2024/Akush_4_2024.pdf

80. Чабан ОС, Хаустова ОО, ред.. Практична психосоматика: діагностичні шкали. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2021: 200 с.

81. Шевченко А, Губенко І, Карнацька О. Основи загальної і медичної психології, психічного здоров'я та міжособового спілкування. Київ: Медицина; 2021. 312 с.

82. Яроцький МЄ, Семенюк ЛМ. Домінування андрогенів при СПКЯ у жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;4(45):73–6.

83. Abstracts of the 20th World Congress of Dermatology. 1-5 July 2002, Paris, France. *Ann Dermatol Venereol*. 2002 Jul;129(Suppl 1, Pt 1):1S11–363.

84. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;75(3):323–26.

85. Adler BL, Kornmehl H, Armstrong AW. Antibiotic resistance in acne treatment. *JAMA Dermatology*. 2017;153:810–1.

86. Albalat W, Darwish H, Abd-Elaal WH, AbouHadeed MH, Essam R. The potential role of insulin-like growth factor 1 in acne vulgaris and its correlation with the clinical response before and after treatment with metformin. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(11):6209–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.15210>

87. Aljefri YE, Alahmadi RA, Alajmi RS, Alkhamisi TA, Maaddawi HA, Alraddadi AA, Alamri AM. Cutaneous Manifestations and Hormonal Changes Among Polycystic Ovary Syndrome Patients at a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2021 Dec 22;13(12):e20593.

88. Allen LA, Shrikrishnapalasisuriyar N, Rees DA. Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Aug;97(2):187–98. DOI: 10.1111/cen.14609

89. Alma A, Sticchi A, Chello C, Guida S, Farnetani F, Chester J, Bettoli V, Pellacani G, Manfredini M. Dermoscopy, Reflectance Confocal Microscopy and Optical Coherence Tomography Features of Acne: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 Mar 24;11(7):1783. DOI: 10.3390/jcm11071783.

90. Alsulaimani H, Kokandi A, Khawandanh S, Hamad R. Severity of Acne Vulgaris: Comparison of Two Assessment Methods. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;28(13):711–16.

91. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021 Jul;7:CD004425.

92. Austin BA, Fleischer AB. The extinction of topical erythromycin therapy for acne vulgaris and concern for the future of topical clindamycin. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:145–8.

93. Bae IH, Kwak JH, Na CH, Kim MS, Shin BS, Choi H. A Comprehensive Review of the Acne Grading Scale in 2023. *Ann Dermatol.* 2024 Feb 2;36(2):65–73. DOI: 10.5021/ad.23.094

94. Baldwin H, Tan J. Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(1):55–65.

95. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić-Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:741.

96. Bansal P, Sardana K, Sharma L, Garga UC, Vats G. A prospective study examining isolated acne and acne with hyperandrogenic signs in adult females. *J Dermatolog Treat.* 2021 Nov;32(7):752–5.

97. Barbieri JS, Choi Ж, James WD, Margolis OJ, Real-world drug usage survival of spironolactone versus oral antibiotics for the management of female patients with acne. *DepartmentAm Acad Dermatol.* 2019 September;81(3):848–51.

98. Barbieri JS, Shin DB, Wang S. Association of race/ethnicity and sex with differences in health care use and treatment for acne. *JAMA Dermatology.* 2020;156:312–9.

99. Bernhard R, Bletterer A, Le Caro M, García Álvarez E, Kostov B, Herrera Egea D. Automatic Acne Severity Grading with a Small and Imbalanced Data Set of Low-Resolution Images. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 Nov; 14(11):2953–69. DOI: 10.1007/s13555-024-01283-0.

100. Berson D, Alexis A. Adapalene 0.3% for the treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;6(10):32–5.

101. Besenek M, Gurlek B. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome affects psychological well-being of adolescents. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):137–46.

102. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1497–506.

103. Branisteanu DE, Toader MP, Porumb EA, Serban IL, Pinzariu AC, Branisteanu CI, et al. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(2):151. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11074>

104. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;62(2):318–25.

105. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, Lobo RA, Ramezani Tehrani F, Dumesic D. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 6;6(3):bvac003. DOI: 10.1210/jendso/bvac003

106. Carter R, Seaton EK, Blazek JL. Comparing associations between puberty, ethnic-racial identity, self-concept, and depressive symptoms among African American and Caribbean Black boys. *Child Development.* 2020; 91(6):2019–41.

107. Carvalho MJ, Subtil S, Rodrigues A. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:125–32.

108. Cha H, Kim SK, Kook M, Yi TH. *Lactobacillus paraplantarum* THG-G10 as a potential anti-acne agent with anti-bacterial and anti-inflammatory activities. *Anaerobe.* 2020 Aug;64:102243.

109. Chen H, Lai W, Zheng Y. Rosacea in acne vulgaris patients: Subtype distribution and triggers assessment-A cross-sectional study. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Jun;20(6):1889–96.

110. Chen J, Huang C, Zhang T, Gong W, Deng X, Liu H, Liu J, Guo Y. The effects of statins on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Dec 20;19(1):189.

111. Contassot E. Vaccinating against Acne: Benefits and Potential Pitfalls. *J Invest Dermatol*. 2018;138(11):2304–6.

112. Coquette A, Bema N, Vandenbosch A. Analysis of interleukin-1 α and interleukin-8 expression and release in *in vitro* reconstructed human epidermis for the prediction of *in vitro* skin irritation and/or sensitization. *Toxicology*. 2020;7:11–321.

113. Corcoran L, Muller I, Layton AM, Rucinski G, Venkatesh V, Sufranz A, Dove S, Lown M, Stuart B, Francis N, Santer M. Systematic review of clinical practice guidelines for acne vulgaris published between January 2017 and July 2021. *Skin Health Dis*. 2023 May 23;3(4):e240. DOI: 10.1002/ski2.240.

114. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Aug;97(2):174–86. DOI: 10.1111/cen.14710

115. Damone AL, Joham AE, Loxton D. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol Med*. 2019;49(9):1510–20.

116. De Sousa VDIC. An update on the pharmacological management of acne vulgaris: the state of the art. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Nov; 25(16):2177–90. DOI: 10.1080/14656566.2024.2418986

117. De Sousa VDIC. Guidance for the pharmacological management of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 Jan;23(1):49–62. DOI: 10.1080/14656566.2021.1990263

118. De Rosso J, Baldwin H, Bhatia N, Chavda R, York JP, Harper J, et al. A Review of the Diagnostic and Therapeutic Gaps in Rosacea Management:

Consensus Opinion. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Feb;14(2):271–84. DOI: 10.1007/s13555-023-01087-8

119. Dessinioti C, Katsambas A. Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Acne: Epidemiological Trends and Clinical Practice Considerations. *Yale J Biol Med*. 2022 Dec 22;95(4):429–43.

120. Dessinioti C, Katsambas A. The Microbiome and Acne: Perspectives for Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Jan;14(1)31–44. DOI: 10.1007/S13555-023-01079-8.

121. Dessinioti C, Zouboulis CC, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):2229–40.

122. Dreno B, Pecastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(S2):5–14.

123. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *JDDG J Der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2018;16:1185–94.

124. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–67.

125. Eichenfield L, Kwong P, Lee S. Advances in Topical Management of Adolescent Facial and Truncal Acne: A Phase 3 Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Trifarotene 0,005% Cream. *J Drugs Dermatol*. 2022;21:582–6. DOI: 10.36849/JDD.6778

126. Ezech U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(7):892–902.

127. Funder DC, Ozer DJ. Evaluating effect size in psychological research: Sense and nonsense. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 2019;2:156–68.

128. Garg V, Choi JK, James WD, Barbieri JS. Long- term use of spiro-nolactone for acne in women: A case series of 403 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1348–55.

129. Goh E, Chavatte JM, Lin R, Oon HH. Vaccines in Dermatology – Present and Future: A Review. *Vaccines*. 2025;13(2):125–41. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines13020125>

130. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F, Ebadi A, Zayeri F, Golezar MH. Primary ovarian insufficiency quality of life scale (POIQOLS): development and psychometric properties. *BMC Womens Health*. 2022 Nov 28;22(1):481.

131. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1480–90.

132. Gonzaga da Cunha M, Moraes C, Cebrian G, Ferreira da Silva R, et al. Dosages of androgenic hormones in adolescent patients with severe acne. *REV ASSOC MED BRAS* 2020;66(1):36–41.

133. Graber EM, Vincent N. Pathophysiologic Targets of Acne Treatment. *J Drugs Dermatol*. 2024 Oct 1;23(10):54122s4–54122s11.

134. Grada A, Perche P, Feldman S. Adherence and Persistence to Acne Medications: A Population-Based Claims Database Analysis. *J Drugs Dermatol*. 2022 Jul 1;21(7):75864. DOI: 10.36849/JDD.6832

135. Guo J, Shao J, Yang Y, Niu X, Liao J, Zhao Q, et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Sci*. 2022 Jan;29(1):69–83. DOI: 10.1007/s43032-020-00430-0

136. Han JJ, Faletsky A, Barbieri JS, Mostaghimi A. New acne therapies and updates on use of spironolactone and isotretinoin: a narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:79–91.

137. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First». *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;137(4);213–25.

138. Harada S, Akita H, Tsubaki M, et al. Dual graph convolutional neural network for predicting chemical networks. *BMC Bioinf.* 2020;21(3):1–13.

139. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754.

140. Heng AHS, Say YH, Sio YY. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis, *BMC Med Genomics.* 2021;14:103.

141. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Nov;77(5):847.e1–847.e10.

142. Jena P, Tiwari M, Panda SR, Samantroy S, Panda J. Correlation of Cutaneous Manifestations With Body Mass Index (BMI) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Patients in a Tertiary Care Centre: An Observational Study. *Cureus.* 2021 Dec 25;13(12):e20695.

143. Joo YY, Actkins K, Pacheco JA. A polygenic and phenotypic risk prediction for polycystic ovary syndrome evaluated by phenome-wide association studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1918–36.

144. Kaya Ozden H, Karadag AS. Could endocrine disruptors be a new player for acne pathogenesis? The effect of bisphenol A on the formation and severity of acne vulgaris: A prospective, case-controlled study. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Nov;20(11):3573–9.

145. Kayiran MA, Karadag AS, Al-Khuzaei S, Chen W, Parish LC. Antibiotic Resistance in Acne: Mechanisms, Complications and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Dec;21(6):813–9.

146. Keen MA, Shah IH, Sheikh G. Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study. *Indian Dermatol Online J.* 2017 Mar-Apr;8(2):104–10.

147. Keshari S, Kumar M, Balasubramaniam A, Chang TW. Prospects of acne vaccines targeting secreted virulence factors of *Cutibacterium acnes*. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(5):433–7.

148. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–60.

149. Khudaiberdieva Kh. Acne in adults: peculiarities of pathogenesis, diagnosis and treatment. *News in health care*. 2025;2.3:42–5. DOI: 10.3390/ijms25105302

150. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345–65.

151. Kozłowski M, Niedzielska M, Lorenz A, Brodowska A, Malanowska E, Przepiera A, et al. Metabolic and Dietary Factors in Acne Vulgaris and Evaluation of the Acne Vulgaris Treatment with Oral Contraceptive-Based Therapies in Young Adult Women. *Nutrients*. 2023 Mar 20;15(6):1488. DOI: 10.3390/nu15061488

152. Kurokawa I, Layton AM, Ogawa R. Updated treatment for acne: targeted therapy based on pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2021; 11:1129–39.

153. Laclaverie M, Rouaud-Tinguely P, Grimaldi C, Jugé R, Marchand L, Aymard E, Closs B. Development and characterization of a 3D in vitro model mimicking acneic skin. *Exp Dermatol*. 2021 Mar;30(3):347–57.

154. Lam HYP, Lai MJ, Chen TY. Therapeutic Effect of a Newly Isolated Lytic Bacteriophage against Multi-Drug-Resistant *Cutibacterium acnes* Infection in Mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7031.

155. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):300–12.

156. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowia I, van Zuuren EJ. Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: a hybrid systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:169–91.

157. Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol*. 2021;184(2):219–25.

158. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):293–304.

159. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;15(3):51–5.

160. Lichtenberger R, Simpson MA, Smith C, Barker J, Navarini AA. Genetic architecture of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):1978–90.

161. López-Estebanz L, Herranz-Pinto P, Dréno B, el grupo de dermatólogos expertos en acné. Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2017;108(2):120–31.

162. Lortscher D, Admani S, Stur N, Eichenfield LF. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients. *J Drugs Dermatology*. 2019;15(6):670–7.

163. Mahant S, Kumar S, Nanda S, Rao R. Microsponges for dermatological applications: Perspectives and challenges. *Asian J Pharm Sci*. 2020;15:273–91.

164. Mavranouzouli I, Daly CH, Welton NJ, Deshpande S, Berg L, Bromham N, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2022;187(5):639–49. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.21739>

165. Melibary YT. Hidradenitis suppurativa in a patient with hyperandrogenism, insulin-resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome). *Dermatol Reports*. 2018;10(1):7546.

166. Monteiro RC, Fernandes M. Are antibiotics still relevant in acne? A review of the therapeutic conundrum. *Int J Dermatol*. 2024 Mar;63(3):306–10. DOI: 10.1111/ijd.16854

167. Najafi-Taher R, Kohneloo AJ, Farsani E, Rayeni NM, Moghimi HR, Ehsani A, Amani A. A topical gel of tea tree oil nanoemulsion containing adapalene versus adapalene marketed gel in patients with acne vulgaris: A randomized clinical trial. *Arch Dermatol Res*. 2022;314:673–9. DOI: 10.1007/s00403-021-02267-2

168. Nakase K, Aoki S, Sei S, Fukumoto S, Horiuchi Y, Yasuda T, et al. Characterization of acne patients carrying clindamycin-resistant *Cutibacterium acnes*: A Japanese multicenter study. *J Dermatol*. 2020 Aug;47(8):863–9.

169. Nandy P, Shrivastava T. Exploring the Multifaceted Impact of Acne on Quality of Life and Well-Being. *Cureus*. 2024 Jan 22;16(1):e52727. DOI: 10.7759/cureus.52727.

170. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad of Dermatol Venereol*, 2016;30(8):1261–8.

171. Noaimi A, Al-Saadi SR. Treatment of Acne Vulgaris by Topical Spironolactone Solution Compared With Clindamycin Solution. *Cureus*. 2021 Aug;13(8):e176Q6.

172. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–27.

173. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):399–404.

174. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory

and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):5.

175. Paris RV, Samantha M, Solon-Biet SM. Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. *Nat Commun.* 2020;11(1):52–62.

176. Passeron T, Zouboulis CC, Tan J, Andersen ML, Katta R, Lyu X. et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(10):1963–75.

177. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;182:27–36.

178. Pena AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020;18(1):72–91.

179. Pezza M, Carlomagno V, Sammarco E, Trischitta A, Ceddia C, Vitiello A, et al. Association of Myo-Inositol and Microlipodispersed Magnesium in Androgen-Dependent Dermatological Diseases: A Retrospective Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 Feb 13;18(2):251. DOI: 10.3390/ph18020251

180. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Saei Ghare Naz M, Carmina E. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2021 May;37(5):392–405.

181. Rao A, Douglas SC, Hall JM. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis. *Cells.* 2021 Jun 9;10(6):1439.

182. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Bolden FC, Desai SR, Drub KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2024 May;90(5):1006.e1-1006.e30. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.12.017

183. Rodriguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol.* 2019;53(4):955–66.

184. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki WIN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: a meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:532–541.

185. Santer M, Lawrence M, Renz S. et al.; SAFA trial investigators. Effectiveness of spironolactone for women with acne vulgaris (SAFA) in England and Wales: pragmatic, multicentre, phase 3, double blind, randomised controlled trial. *BMJ.* 2023;381:e074349. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074349>

186. Sardana K, Bansal P, Sharma LK, Garga UC, Vats G. A study comparing the clinical and hormonal profile of late onset and persistent acne in adult females. *Int J Dermatol.* 2020;59:428–33.

187. Sardana K, Muddebihal A, Sehrawat M, Bansal P, Khurana A. An updated clinico-investigative approach to diagnosis of cutaneous hyperandrogenism in relation to adult female acne, female pattern alopecia & hirsutism a primer for dermatologists. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024 Mar;19(2):111–28. DOI: 10.1080/17446651.2023.2299400

188. Schachner LA, Eichenfield L, Andriessen A, Benjamin L, Cohen B, Ghali F, et al. Consensus on Neonatal Through Preadolescent Acne. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(6):592–600.

189. Searle T, Al-Niaimi F, Alt F. Spironolactone in dermatology: uses in acne and beyond. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:986–93.

190. Sekhon AK, Zergham AS, Tserenpil G, Mebasher A, Malik BH. The Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Its Dermatological Manifestations. *Cureus.* 2020 Feb 3;12(2):e6855.

191. Shamim H, Jean M, Umair M, Muddaloor P, Farinango M, Ansary A, et al. Role of Metformin in the Management of Polycystic Ovarian Syndrome-Associated Acne: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Aug 27;14(8):e28462. DOI: 10.7759/cureus.28462

192. Shields A, Barbieri JS. Effectiveness of spironolactone for women with acne vulgaris (SAFA) trial: a critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2023;189(5):509–10. DOI: 10.1093/bjd/ Ijad270

193. Singh P, Barbieri JS, James WD, Thiboutot D. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report from the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc.* 2022;6(12):bvac156. DOI: 10.1210/jendso/bvac156

194. Stuart B, Maund E, Wilcox C, Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Regas C, et al. Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):512–25.

195. Taieb A, Feryel A. Deciphering the Role of Androgen in the Dermatologic Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome Patients: A State-of-the-Art Review. *Diagnostics (Basel).* 2024 Nov 16;14(22):2578. DOI: 10.3390/diagnostics14222578

196. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364–79.

197. Teede HJ, Tay CT, Laven JJ. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2447–69. DOI: 10.1210/clinem/dgad463

198. Telkkälä A, Sinikumpu SP, Huilaja L. Etiology of Adult Female Acne-Systematic Review. *Health Sci Rep.* 2025 Apr 30;8(5):e70697. DOI: 10.1002/hsr2.70697

199. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2, Suppl. 1):S1–S23.e1.

200. Tian L, Zou Y, Tan J. Androgen receptor gene mutations in 258 Han Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Ther Med*. 2021;21(1):31.
201. Tosi F. Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):610–8.
202. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;1:15033.
203. Valacchi G, Rimbach G, Saliou C, Weber SU, Packer L. Effect of benzoyl peroxide on antioxidant status, NF-kappaB activity and interleukin-1 α gene expression in human keratinocytes. *Toxicology*. 2021;185(2-3):225–34.
204. Wang J, Luo Y, Wang Z, Hounye AH, Cao C, Hou M, Zhang J. A cell phone app for facial acne severity assessment. *Appl Intell (Dordr)*. 2023;53(7):7614–33. DOI: 10.1007/s10489-022-03774-z
205. Wang M, Zhou Y, Yan Y. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in acne patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Dec;20(12):3802–7.
206. Wang Y, Hata TR, Tong YL, Kao MS. The Anti-Inflammatory Activities of Propionibacterium acnes CAMP Factor-Targeted Acne Vaccines. *J Invest Dermatol*. 2018;138(11):2355–64.
207. Yen H, Chang YT, Yee FJ, Huang YC. Metformin Therapy for Acne in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jan;22(1):11–23.
208. Yıldırım F, Mert B, Çağatay EY, Aksoy B. Predictors of Quality of Life in Adults and Adolescents with Acne: A Cross-Sectional Study. *Indian J Dermatol*. 2022 May-Jun;67(3):239–46. DOI: 10.4103/ijd.IJD_781_20
209. Younis S, Shamim S, Nisar K. Association of TNF- α polymorphism (-857, -863 and -1031), TNF-a serum level and lipid profile with acne vulgaris. *Saudi J Bill Sci*. 2021;28 (11):6615–20.

210. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–73.e33.

211. Zeichner JA, Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Fallon-Friedlander S, Rodriguez DA. Emerging Issues in Adult Female Acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(1):37–46.

212. Zhang D, Li H, Shi J, Shen Y, Zhu L, Chen N, et al. Advancements in acne detection: application of the CenterNet network in smart dermatology. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Mar 25;11:1344314. DOI: 10.3389/fmed.2024.1344314

213. Zouboulis C, Herane M, Thiboutot D. Acne: Symposium at the World Congress of Dermatology. Basel: Karger; 2023. 75 p.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Косюта МА. Особливості гормональної контрацепції при дисфункції яєчників. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:54–60. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-8 **Фахове видання категорії Б (ISSN 2788-6190)**

2. Косюта МА. Медико-соціальні та дерматологічні аспекти у жінок з передменструальним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;1:47–50. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-01-07 **Фахове видання категорії Б (ISSN 2788-6190)**

3. Косюта МА. Клінічні аспекти акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;2:119–22. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-19 **Фахове видання категорії Б (ISSN 2788-6190)**

4. Косюта МА. Особливості ендокринологічного статусу при акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;3(1):69–73. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-03.1-09 **Фахове видання категорії Б (ISSN 2788-6190)**

5. Косюта МА. Дерматологічний індекс якості життя при акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(1):134–9. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-20 **Фахове видання категорії Б (ISSN 2788-6190)**

6. Косюта МА. Показники динаміки дерматологічного індексу якості життя в результаті лікування акне у жінок раннього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;1(1):120–7. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-20 **Фахове видання категорії Б (ISSN 2788-6190)**

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 5.0» (24 травня 2024 року, м. Київ), тема «Дерматологічний індекс якості життя при акне у жінок раннього репродуктивного віку» (доповідь);

- Всеукраїнської науково-практичній конференції до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету «Сучасні питання акушерства та гінекології» (4 квітня 2025 року, м. Харків), тема «Особливості ендокринологічного статусу при акне у жінок раннього репродуктивного віку» (доповідь).