

Биомаркеры сосудистого благополучия как факторы риска розацеа у женщин перименопаузального возраста

Ю.С. Ковалева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

М.Г. Николаева, <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>, nikolmg@yandex.ru

С.В. Решетова, <https://orcid.org/0000-0001-9057-6764>, doc.sv.reshetova@mail.ru

Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Резюме

Введение. В статье отражены современные литературные данные о роли эстрогенового фона, изменениях в системе гомеостаза, влиянии вазоактивных пептидов и медиаторных веществ на течение розацеа. Показаны результаты собственного исследования, касающиеся влияния биомаркеров сосудистого воспаления на развитие розацеа в разные периоды менопаузы.

Цель. Определить роль факторов сосудистого благополучия в развитии розацеа у женщин перименопаузального возраста.

Материалы и методы. В исследование вошло 60 пациенток контрольной группы и 97 женщин с розацеа в возрасте 45–54 года, которые разделены на две подгруппы: 1) пременопаузальный и 2) постменопаузальный период. Изучены уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, эстрадиола, уровень сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), фибринстабилизирующего фактора (FXIII) в сыворотке крови.

Результаты. В основной и контрольных группах в периоде пре- и постменопаузы уровень ЛГ находился в диапазоне референсных значений, у пациенток с розацеа был статистически значимо больше, чем у здоровых женщин. В период пре- и постменопаузы эстрадиол в группе контроля превышал показатель у пациенток с розацеа в 1,5 раза ($p < 0,0001$). ФСГ был значимо больше у пациенток с розацеа как в пременопаузальный период ($p < 0,0001$), так и постменопаузу ($p = 0,0481$). VEGF и FXIII в основной и контрольных группах у здоровых женщин не зависел от этапа перименопаузального периода, но при розацеа показатель медианы VEGF в два раза больше, чем в группе контроля в пременопаузальный период ($p < 0,0001$), в постменопаузу ($p < 0,0001$), а активность FXIII статистически значимо больше в группе контроля у пациенток как пременопаузального периода ($p < 0,0001$), так и в постменопаузу ($p < 0,0001$).

Выводы. У пациенток с розацеа уровень гонадотропных гормонов статистически выше, чем в группе здоровых пациенток, значимо повышен VEGF и FXIII, что может свидетельствовать о дисфункции эндотелия сосудов.

Ключевые слова: розацеа, женщины, перименопауза, фактор роста сосудистого эндотелия, эстрадиол, фибринстабилизирующий фактор

Для цитирования: Ковалева ЮС, Николаева МГ, Решетова СВ. Биомаркеры сосудистого благополучия как факторы риска розацеа у женщин перименопаузального возраста. *Медицинский совет.* 2025;19(2):98–105. <https://doi.org/10.21518/ms2025-056>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biomarkers of vascular well-being as risk factors for rosacea in perimenopausal women

Julia S. Kovaleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Maria G. Nikolaeva, <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>, nikolmg@yandex.ru

Svetlana V. Reshetova, <https://orcid.org/0000-0001-9057-6764>, doc.sv.reshetova@mail.ru

Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia

Abstract

Introduction. The article reflects modern literature data on the role of estrogen levels, changes in the homeostasis system, the influence of vasoactive peptides and mediator substances on the course of rosacea. The results of our own study are shown regarding the influence of vascular inflammation biomarkers on the development of rosacea at different periods of menopause.

Aim. Determine the role of vascular well-being factors in the development of rosacea in women of perimenopausal age.

Materials and methods. The study included 60 patients of the control group and 97 women with rosacea aged 45–54 years, who were divided into 2 subgroups: (1) premenopausal and (2) postmenopausal period. The levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone, estradiol, vascular endothelial growth factor (VEGF), and fibrin-stabilizing factor (FXIII) in the blood serum were studied.

Results. In the main and control groups, the LH level was within the reference range in the pre- and postmenopausal periods; in patients with rosacea, it was statistically significantly higher than in healthy women. In the pre- and postmenopausal periods, estradiol in the control group exceeded the level in patients with rosacea by 1.5 times ($p < 0.0001$). FSH was significantly higher in patients with rosacea both in the premenopausal period ($p < 0.0001$) and postmenopause ($p = 0.0481$). VEGF and FXIII in the main and control groups in healthy women did not depend on the stage of the perimenopausal period, but in rosacea, the median VEGF indicator is 2 times higher than in the control group in the premenopausal period ($p < 0.0001$), in the postmenopause ($p < 0.0001$), and the activity of FXIII is statistically significantly higher in the control group both in patients of the premenopausal period ($p < 0.0001$) and in the postmenopause ($p < 0.0001$).

Conclusions. In patients with rosacea, the level of gonadotropic hormones is statistically higher than in the group of healthy patients. VEGF and FXIII are significantly increased, which may indicate dysfunction of the vascular endothelium.

Keywords: rosacea, women, perimenopause, vascular endothelial growth factor, estradiol, fibrin-stabilizing factor

For citation: Kovaleva JuS, Nikolaeva MG, Reshetova SV. Biomarkers of vascular well-being as risk factors for rosacea in perimenopausal women. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-056>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа – хроническое воспалительное заболевание, преимущественно кожи лица, чаще встречающееся у женщин старше 30 лет с 1–2-м фототипом кожи, имеющее в основе различные нарушения нейроваскуляризации, вазодилатацию и неоваскулогенез, которые, в свою очередь, развиваются на фоне особенностей врожденного и адаптивного иммунитета, генетической предрасположенности, эндокринных нарушений и возрастных изменений [1–3].

Эпидемиологические данные демонстрируют, что заболеваемость розацеа возрастает у женщин среднего возраста, особенно в возрасте от 40 лет [4, 5]. В России на розацеа приходится 5–7% всех дерматозов, но за последние 10 лет число больных значительно увеличилось [6, 7]. Дерматоз, как правило, протекает тяжелее у пациенток в возрасте 45 лет и старше, многие из которых часто находятся именно в перименопаузальном периоде [8].

В настоящее время метаанализ 36 исследований, проведенный в 35 странах мира, показал, что средний возраст наступления менопаузы у женщин составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) и имеет значительные колебания в зависимости от географического региона проживания женщин, а в России варьирует в пределах от 49 до 51 года [9].

Переход к менопаузе, или перименопауза, представляет собой период серьезных изменений гормонального фона, который может длиться несколько лет и заканчивается после 1 года аменореи. За это время происходят существенные изменения в синтезе половых стероидов и симптомов менопаузы (приливы, нарушения сна, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания) [10]. Наблюдаются две стадии перехода к менопаузе: ранняя перименопауза (изменения менструального цикла ≥ 7 дней) и поздняя перименопауза (≥ 2 мес. аменореи). Начало эндотелиальной дисфункции, по-видимому, начинается в период ранней перименопаузы у здоровых женщин, а поздний перименопаузальный переход представляется наиболее критическим периодом для неблагоприятных изменений сосудистого русла [11] и характеризуется вазомоторными и психоэмоциональными симптомами, нарушением сна, развитием генитоуринарного менопаузального синдрома, которые в совокупности ухудшают качество жизни женщины и определяют медико-социальную значимость состояния [12].

В современной литературе имеются данные о связи гормонального дисбаланса и возникновения розацеа, а именно о роли эстрогенового фона на течение дерматоза [13]. Эстроген играет важную защитную роль в поддержании физиологического состояния кожи, регулируя антиоксидантную активность, ингибируя активность провоспалительных цитокинов и препятствуя окислительному стрессу. Как известно, следствием окислительного стресса является дисфункция эндотелия, или потеря биодоступности оксида

азота (NO). Доклинические исследования в значительной степени указывают на то, что эстроген оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, увеличивая выработку NO и других медиаторов, которые усиливают миграцию и пролиферацию эндотелия [14, 15]. Характерная для перименопаузы гипоестрогения увеличивает риск развития не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и включает более высокую частоту розацеа [16]. Снижение уровня эстрогена во время перименопаузы может способствовать более высокой частоте эритематозно-телеангиоэктатического подтипа розацеа у женщин в перименопаузе [17–19].

Кроме того, из-за нарушения проницаемости кожного барьера при розацеа в роговом слое происходит высвобождение различных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины-1 (ИЛ) и 6, что приводит к воспалению в коже [20].

В последнее время в патогенезе розацеа все чаще обсуждается значение именно вазоактивных пептидов и медиаторных веществ. Приливы как клиническое проявление вазомоторного синдрома во время перименопаузы (возникающие у 60% женщин) приводят к повышению в крови брадикинина, и, так как сосуды лица имеют большое количество брадикининовых рецепторов, очевидно установление прямой причинно-следственной связи приливов с возникновением розацеа [21]. Наиболее значимым пептидом является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) – цитокин, в 50 000 раз превосходящий активность гистамина и вызывающий расширение и формирование новых сосудов [22]. VEGF, связываясь с мембранными тирозинкиназными рецепторами, активирует их и запускает процессы, направленные на рост и пролиферацию клеток эндотелия. Исследования подтверждают обнаружение VGF в эндотелии у пациентов с розацеа [21, 22]. VGF, активность которого во много раз превосходит активность гистамина, вызывает расширение сосудов, увеличивая их проницаемость, а также стимулирует ангиогенез, что ведет к выраженному приливу крови к коже лица [22, 23]. Помимо того, была доказана связь между уровнем VGF и длительностью заболевания [24].

В литературе также встречаются единичные данные о состоянии системы свертывания крови у больных розацеа, свидетельствующие о сдвиге функциональной активности системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции [22]. Так, Т. Tsiskarishvili показал, что у пациентов с различными клиническими формами розацеа прослеживается тенденция к изменению состояния свертывающей системы крови с проявлением гиперкоагуляции – наиболее выраженная в возрасте от 45 до 65 лет [22].

Все вышесказанное послужило поводом для проведения нашего исследования. В качестве биологических триггеров дерматоза исследовательский интерес представляли фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), эстрадиол

и фибринстабилизирующий фактор (FXIII), которые в совокупности можно рассматривать как сосудистые факторы риска возникновения розацеа. Принимая во внимание, что уровень эстрадиола напрямую коррелирует с уровнем гонадотропных гормонов, дополнительно исследованы ФСГ и ЛГ. Таким образом, **целью** работы явилось определение роли факторов сосудистого благополучия у женщин перименопаузального возраста в развитии розацеа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедрах дерматоневрологии, косметологии и иммунологии и акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ России. Первично в исследование включено 176 женщин перименопаузального возраста (45–54 года), сформированных в две группы: контрольная группа – 66 женщин, не страдающие розацеа, и основная – 110 пациенток с клиническими проявлениями розацеа. После применения критериев включения/исключения дальнейшее исследование продолжили 60 пациенток контрольной и 97 основной группы, которые в зависимости от сохранности менструальной функции разделены на две подгруппы: 1-я (пременопаузальный период) – с сохраняющимися менструальными кровянистыми выделениями, чередующимися с регулярным циклом и в виде постоянной олигоменореи не более года, и 2-я подгруппа (постменопаузальный период) – женщины не менее чем через 6 мес. после последней менструации (рис. 1).

Критерии включения в основную группу: возраст 45–54 года, клинические проявления розацеа. Критерии исключения из основной группы: прием эстрогенсодержащих препаратов не менее 6 мес. до включения в исследование, соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации, психические заболевания.

От всех пациенток получено добровольное информированное согласие на проведение обследования и обработку персональных данных.

У всех женщин, включенных в исследование, проведено изучение и сравнение параметров гормонального статуса

(фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), прогестерон, эстрадиол), оценки уровня сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), а также фибринстабилизирующего фактора (FXIII) в сыворотке крови.

Для определения уровня ФСГ, ЛГ и эстрадиола у женщин контрольной и основной групп с сохранной менструальной функцией в первых подгруппах взятие пробы проводилось на 2–5-й день менструального цикла, прогестерона – не ранее 22-го дня менструального цикла; у пациенток контрольной и основной групп в постменопаузе (вторые подгруппы) – вне зависимости от цикла.

Количественное определение концентрации ФСГ, ЛГ в плазме крови осуществлялось на анализаторах ADVIA Centaur CP/XP, использовались иммуноферментные наборы для определения ФСГ, ЛГ в плазме (сыворотке) крови (производитель Siemens AG, Германия). Количественное определение уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови выполнялось на анализаторе IMMULITE 2000/2000 XPI, использовались иммуноферментные наборы для определения эстрадиола и прогестерона в плазме (сыворотке) крови (производитель Siemens AG).

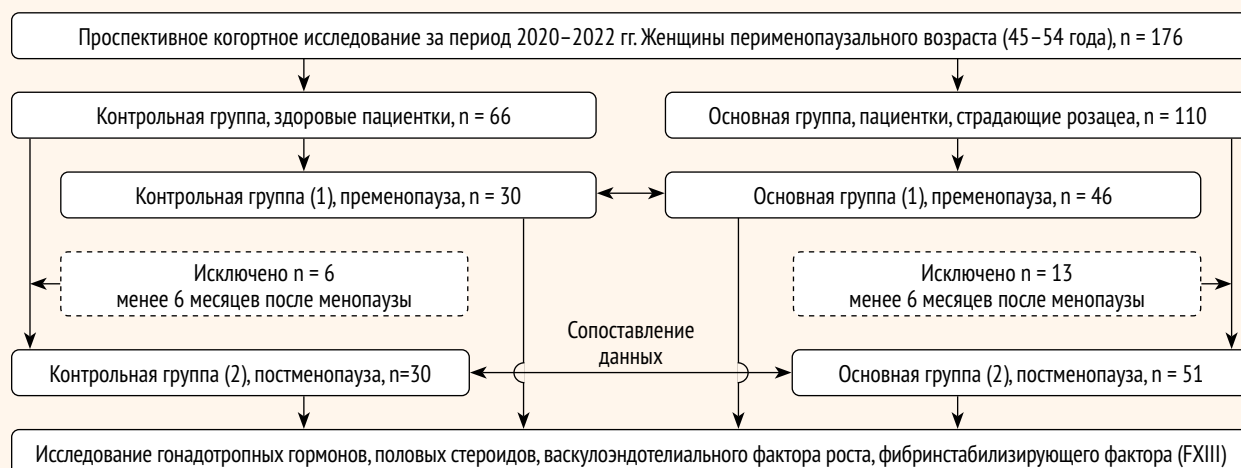
Определение концентрации VEGF-A в сыворотке крови человека проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате Multiskan Plus Plate Reader Thermo Fisher Scientific (Type 355, Serial 355019186) с использованием следующего тест-набора: eBioscience Human VEGF-A Platinum ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative detection of total human Vascular Endothelial Growth Factor A (REFBMS277/2, LOT 104798016) – иммуноферментный набор для количественного определения человеческого васкулоэндотелиального фактора роста A.

Для определения активности фибринстабилизирующего фактора (FXIII) использовался набор реагентов Berichrom® фактор XIII методом хромогенного количественного определения активности фактора XIII. Нормальная активность фактора XIII составляет от 70 до 150%.

Статистические методы. База данных для работы с выборкой формировалась в программе Microsoft Office Excel, версия 2019. В работе использовано несколько методов статистической обработки полученных данных в зависимости

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования

● **Figure 1.** Study design



от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [25, 26]. Для обработки и графического представления данных использовался пакет статистического программного обеспечения Microsoft Excel 2000 и MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро – Уилка в случае малых выборок, в случае больших выборок – критерий Колмогорова – Смирнова.

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск развития розацеа применяли величину «отношение шансов» (ОШ, Odds Ratio) – отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. ОШ используется для представления результатов метаанализов и исследований «случай – контроль». Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют низкому риску, более 1 – высокому. ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта.

Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$. Изменение качественных признаков в динамике наблюдения оценивали с помощью Q-критерия Кохрена.

Аналитическая обработка лабораторных данных выполнялась с применением методов непараметрической статистики: рассчитывали медиану (Me), 95%-ный доверительный интервал (95% CI) и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили). Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов.

Для поиска корреляционных связей между изучаемыми явлениями и данными лабораторных тестов использовали метод корреляционного анализа. С целью

прогнозирования тяжести течения и/или эффективности апробированных в работе методов терапевтического воздействия использованы методы логистической и множественной регрессии с пошаговым исключением изучаемых показателей. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина включенных в исследование 97 пациенток перименопаузального возраста основной группы выглядела следующим образом: у 44 (45,4%) женщин диагностирован эритематозно-телеангиэктатический субтип, у 53 (54,6%) – папуло-пустулезный субтип розацеа, причем у 15 (34,1%) больных отмечалась транзиторная эритема, а у 29 (65,9%) уже стойкая эритема. Субъективные ощущения наблюдались у 75 (77,3%) больных, из них 49 (65,3%) отмечали чувство стягивания кожи лица, зуд различной интенсивности определялся у 57 (76%) больных, чувство жара в очагах поражения кожи (приливы) наблюдалось у 48 (64%) больных. У 22 (22,7%) больных субъективные ощущения отсутствовали.

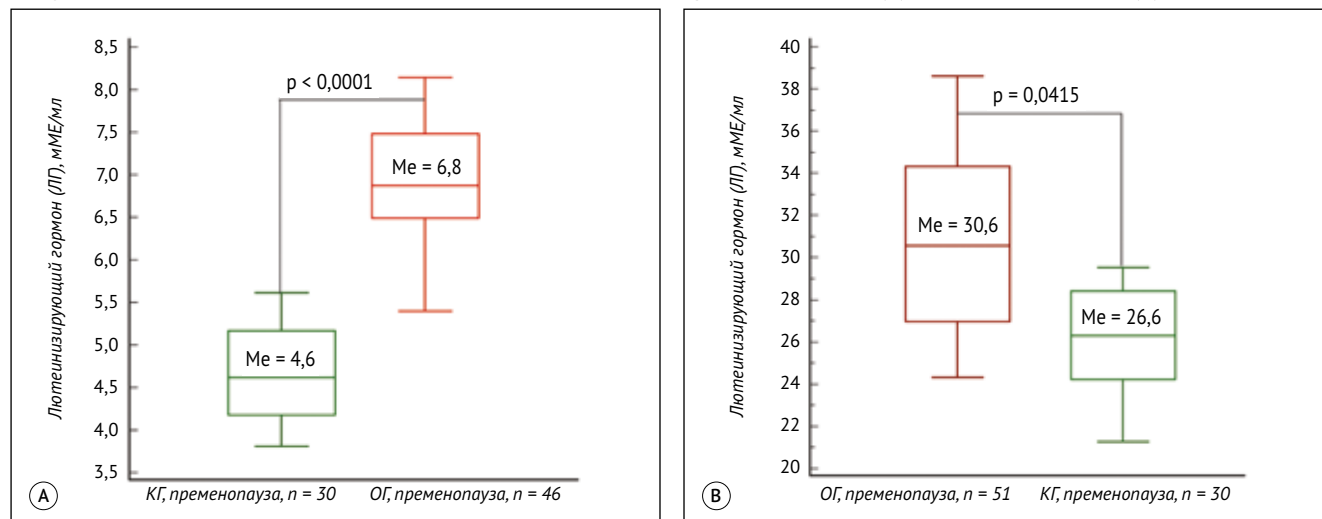
При изучении описанных биологических маркеров нами получены ожидаемые результаты, характерные для перименопаузального периода.

В основной и контрольных группах сравнения в период пременопаузы уровень ЛГ находился в диапазоне референсных значений, при этом у пациенток с розацеа медиана показателя была статистически значимо больше, чем у здоровых женщин (рис. 2А). Аналогичное утверждение характерно и для женщин в постменопаузе, показатель медианы ЛГ статистически значимо больше в основной группе (рис. 2В).

Исследования уровня ФСГ также определены как характерные для биологического возраста пациенток групп сравнения. При этом показатель медианы уровня ФСГ в плазме крови статистически значимо больше

● **Рисунок 2.** Показатели медианы уровня лютеинизирующего гормона в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре- (А) и постменопаузальном (В) периоде

● **Figure 2.** Median plasma LH levels in patients of the comparator groups in the pre- (A) and postmenopausal (B) periods



КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.

Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилу

у пациенток с розацеа как в пременопаузальный период ($p < 0,0001$), так и постменопаузу ($p = 0,0481$) (рис. 3А, В).

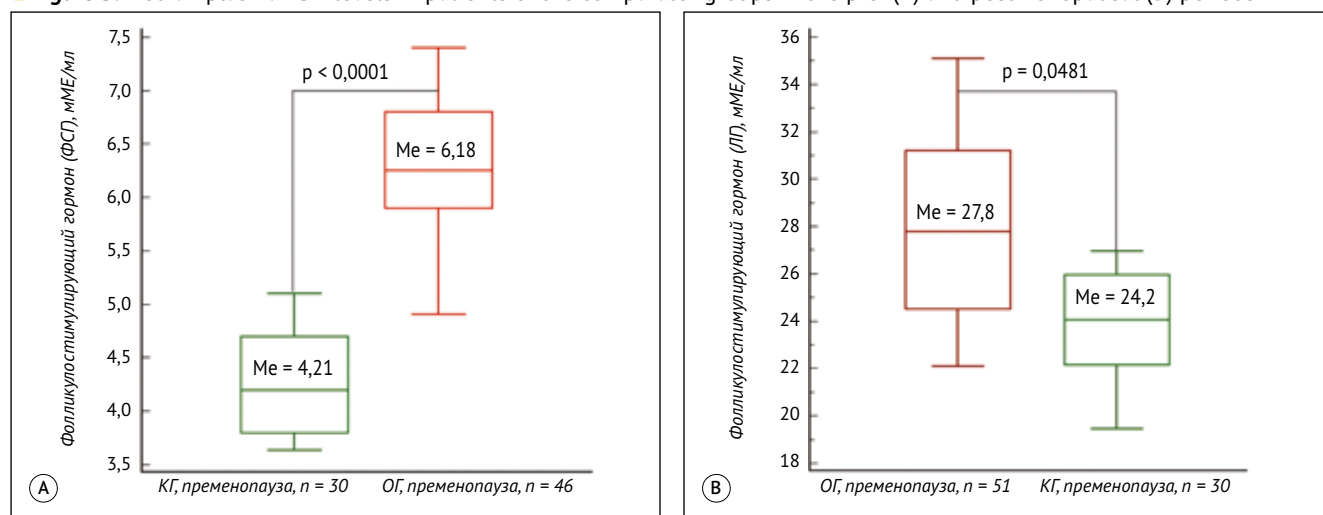
Наиболее выраженные отличия обнаружены нами при исследовании уровня эстрадиола в плазме крови в группах сравнения (рис. 4А, В). В период пременопаузы медиана показателя эстрадиола в группе контроля превышала аналогичный у пациенток основной группы в 1,5 раза, что имело статистическую значимость ($p < 0,0001$). В период постменопаузы разница показателей также определена как значимая ($p = 0,0013$).

Опираясь на полученные результаты, для определения наиболее значимого прогностического предиктора развития розацеа на различных этапах перименопаузального периода проведен комбинированный ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 1.

Установлено, что все три изучаемых маркера – ФСГ, ЛГ, эстрадиол имеют высокую предсказательную значимость развития розацеа в пременопаузальный период, чего нельзя утверждать про период постменопаузы. Полученные результаты позволяют предположить, что уровень как гонадотропных гормонов, так и эстрадиола может играть существенную роль в развитии розацеа у женщин перименопаузального периода.

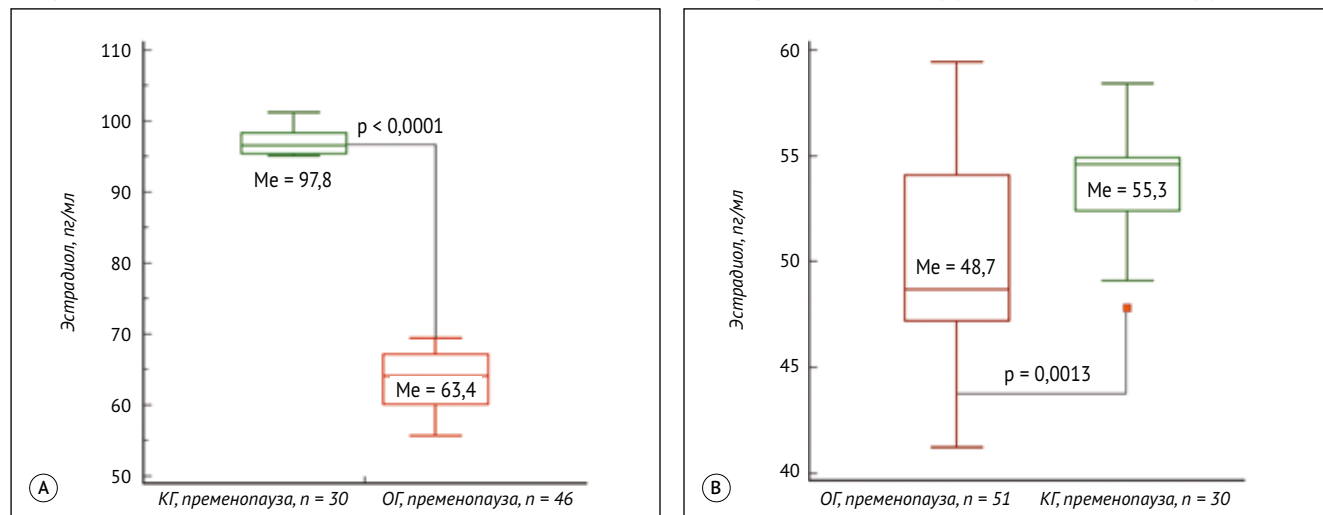
При изучении сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фибринстабилизирующего фактора (FXIII) в основной и контрольных группах женщин определено, что уровень VEGF у здоровых женщин не зависит от этапа перименопаузального периода (рис. 5А, В), при этом при розацеа показатель медианы VEGF в два раза больше, чем в группе контроля, что имеет статистическую значимость

● **Рисунок 3.** Показатели медианы уровня фолликулостимулирующего гормона в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре- (А) и постменопаузальном (В) периоде
● **Figure 3.** Median plasma FSH levels in patients of the comparator groups in the pre- (A) and postmenopausal (B) periods



КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.
Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентиля

● **Рисунок 4.** Показатели медианы уровня эстрадиола в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре-(А) и постменопаузальном (В) периоде
● **Figure 4.** Median plasma estradiol levels in patients of the comparator groups in the pre-(A) and postmenopausal (B) periods

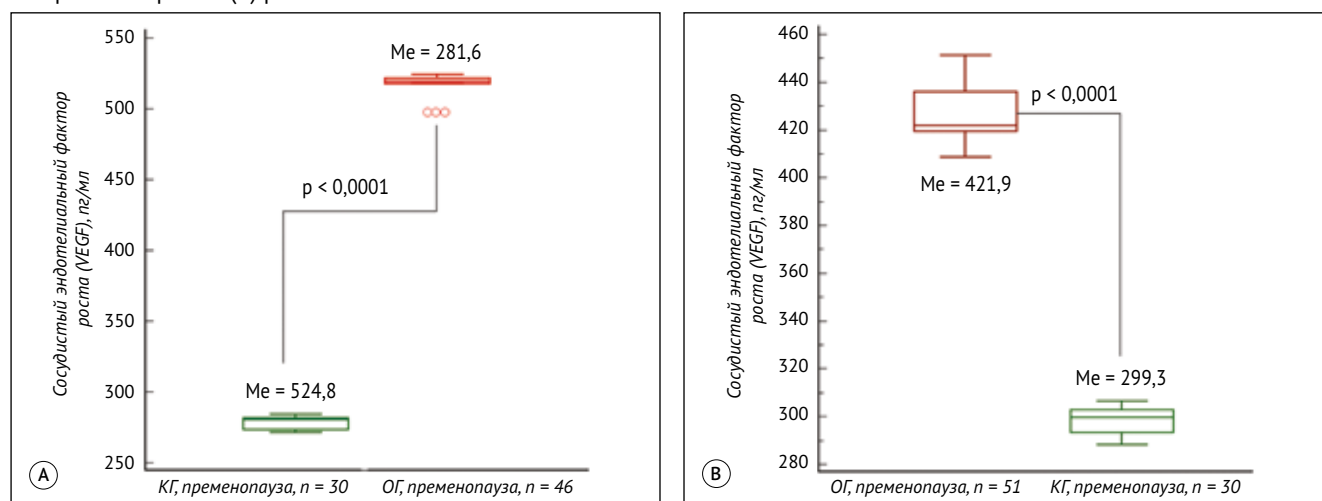


КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.
Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентиля

- **Таблица 1.** Результаты ROC-анализа способности прогнозирования розацеа в перименопаузальном периоде по уровню гонадотропных гормонов и эстрадиола
- **Table 1.** Results of the ROC curve analysis for rosacea prediction according to GH and estradiol levels in the postmenopausal period

Показатель	Порог отсечки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC	95% ДИ	z statistic	p
Пременопаузальный период							
ФСГ (мМЕ/мл)	>5,1	91,8	100	0,961	0,947–0,980	73,8	<0,0001
ЛГ (мМЕ/мл)	>5,61	91,3	100	0,971	0,958–0,991	74,0	<0,0001
Эстрадиол (пг/мл)	<69,4	96,1	100	0,991	0,971–0,998	89,0	<0,0001
Постменопаузальный период							
ФСГ (мМЕ/мл)	>27,1	52,9	100	0,755	0,652–0,854	5,13	0,0001
ЛГ (мМЕ/мл)	>29,8	59,2	100	0,775	0,676–0,874	5,44	0,0001
Эстрадиол (пг/мл)	<50,1	64,7	86,7	0,715	0,602–0,827	3,74	0,002

- **Рисунок 5.** Показатели медианы уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре- (А) и постменопаузальном (В) периоде
- **Figure 5.** Median plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients of the comparator groups in the pre- (A) and postmenopausal (B) periods



КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.

Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилей

как в перименопаузальный период ($p < 0,0001$), так и постменопаузу ($p < 0,0001$).

Активность фибринстабилизирующего фактора (FXIII) аналогично VEGF в группах здоровых женщин определена как идентичная (рис. 6А, В), в то время как при розацеа показатель медианы статистически значимо больше в группе контроля у пациенток как перименопаузального периода ($p < 0,0001$), так и в постменопаузу ($p < 0,0001$).

Необходимо отметить, что разница показателей в основной группе, относительно здоровой, в перименопаузальный период составляет 18,7%, а в группе женщин постменопаузального периода – 25,9%, что имеет статистическую значимость ($p = 0,0489$).

Аналогично маркерам, отражающим гормональный статус пациенток, мы провели комбинированный ROC-анализ, включив показатели, отражающие сосудистый статус пациенток с розацеа (табл. 2).

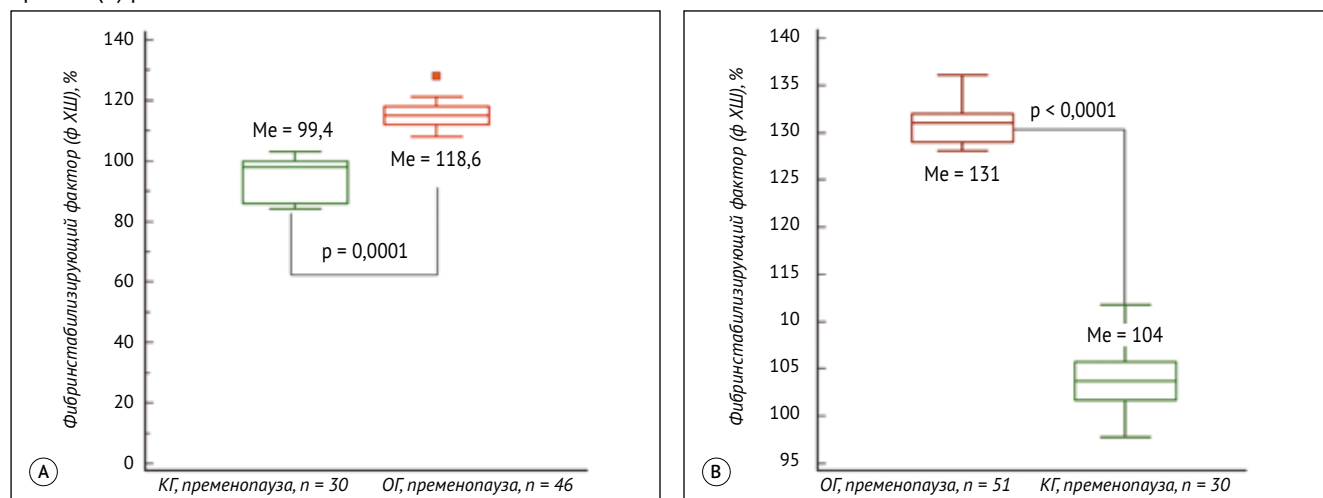
Как и следовало ожидать, оба биологических маркера являются тестами высокого качества для прогнозирования

розацеа, причем в отличие от уровня гонадотропных гормонов и эстрадиола прогностическая способность идентична как в пре-, так и в постменопаузу.

ВЫВОДЫ

Как известно, нарастающий во времени гормональный дисбаланс у пациенток в период перименопаузы предполагает различные клинические симптомы, в т. ч. и дерматологического характера. В представленном исследовании отмечено, что на фоне закономерного повышения гонадотропных гормонов у пациенток 45–54 лет отмечается такое же закономерное снижение эстрадиола в плазме крови. Однако в группе «розацеа» уровень гонадотропных гормонов у пациенток как с сохраненной, так и отсутствующей менструальной функцией был статистически значимо выше, чем в группе здоровых пациенток. Безусловно, нельзя утверждать, что сверхпороговые показатели гонадотропных гормонов и низкий уровень эстрадиола являются

- **Рисунок 6.** Показатели медианы уровня фибринстабилизирующего фактора (FXIII) в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре- (А) и постменопаузальном (В) периоде
- **Figure 6.** Median plasma fibrin stabilizing factor (FXIII) levels in patients of the comparator groups in the pre- (A) and postmenopausal (B) periods



КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.

Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилей

- **Таблица 2.** Результаты ROC-анализа способности прогнозирования розацеа в перименопаузальном периоде по маркерам сосудистого статуса

- **Table 2.** Results of the ROC curve analysis for rosacea prediction according to vascular status markers in the postmenopausal period

Показатель	Порог отсечки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC	95% ДИ	z statistic	p
Пременопаузальный период							
VEGF (пг/мл)	>284,1	97,8	99,4	0,962	0,942–0,978	69,0	<0,0001
FXIII (%)	>103	98,1	99,5	0,977	0,968–0,982	71,0	<0,0001
Постменопаузальный период							
VEGF (пг/мл)	>300,5	99,7	96,1	0,964	0,895–0,980	101,1	<0,0001
FXIII (%)	>112	99,8	97,1	0,971	0,915–0,981	102,1	<0,0001

определяющими триггерами реализации розацеа в пременопаузальный период, однако они вносят значимый вклад в развитие заболевания, что не исключает рассматривать период менопаузы как терапевтическое окно для профилактики розацеа в клинических группах риска его развития.

Кроме того, в представленном исследовании продемонстрировано статистически значимое повышение уровней VEGF и FXIII в группе пациенток с розацеа, что косвенно подтверждает теорию о нарушении функции эндотелия сосудов при анализируемом дерматозе посредством нескольких патогенетических механизмов, включая повреждение эндотелия, и соотносится с рядом других подобных исследований.

Таким образом, проведенный анализ маркеров сосудистого благополучия демонстрирует, что повышенный уровень биомаркеров повреждения эндотелия специфичен для пациенток с розацеа на всех этапах перименопаузального периода женщины. На наш взгляд, изучаемые параметры необходимо оценивать совокупно и, наряду с возможной гормональной коррекцией, целесообразно использование эндотелиопротекторных препаратов как в пре-, так и постменопаузальный период.

Поступила / Received 09.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2025
Принята в печать / Accepted 15.01.2025

Список литературы / References

1. Дрождина МБ, Бобро ВА. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(5):90–97. <https://doi.org/10.25208/vdv1310>. Drozhkina MB, Bobro VA. Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):90–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1310>.
2. Hampton PJ, Berth-Jones J, Duarte Williamson CE, Hay R, Leslie TA, Porter I et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with rosacea 2021. *Br J Dermatol*. 2021;185(4):725–735. <https://doi.org/10.1111/bjd.20485>.
3. Zhang J, Jiang P, Sheng L, Liu Y, Liu Y, Li M et al. A Novel Mechanism of Carvedilol Efficacy for Rosacea Treatment: Toll-Like Receptor 2 Inhibition in Macrophages. *Front Immunol*. 2021;12:609615. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.609615>.
4. Spöndlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):598–605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x>.
5. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282–289. <https://doi.org/10.1111/bjd.16481>.

6. Свищевская ЕВ, Матушевская ЕВ, Матушевская ЮИ. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;(4):4–12. <https://doi.org/10.17116/klinderma20171644-13>. Svirshchevskaia EV, Matushevskaja EV, Matushevskaja Iul. Modern questions in rosacea pathogenesis and therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(4):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20171644-13>.
7. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):604–608. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.009>.
8. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanouilides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):918–919. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.05.018>.
9. Bansal R, Aggarwal N. Menopausal hot flashes: a concise review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6–13. https://doi.org/10.4103/jmhJM_H_7_19.
10. Дадаева ВА, Гебекова АУ, Драпкина ОМ. Патофизиологические механизмы изменения сосудистой стенки у женщин в период менопаузы. *Профилактическая медицина*. 2024;27(6):91–97. <https://doi.org/10.17116/profmed20242706191>. Dadaeva VA, Gebekova AU, Drapkina OM. Pathophysiological mechanisms of vascular wall alterations in menopausal women. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2024;27(6):91–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20242706191>.
11. Santoro N, Sutton-Tyrrell K. The SWAN song: Study of Women's Health Across the Nation's Recurring Themes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):417–423. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.00118>.
12. Мазитова МИ, Мардиева РР, Талипова ИР, Антропова ЕЮ. Климактерический синдром. Клинико-эпидемиологический анализ. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):66–72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>. Mazitova MI, Mardieva RR, Talipova IR, Antropova EYu. Climacteric syndrome. Clinical and epidemiological analysis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(5):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>.
13. Wilkinson HN, Hardman MJ. A role for estrogen in skin ageing and dermal biomechanics. *Mech Ageing Dev*. 2021;197:111513. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111513>.
14. SenthilKumar G, Katunaric B, Bordas-Murphy H, Sarvaideo J, Freed JK. Estrogen and the Vascular Endothelium: The Unanswered Questions. *Endocrinology*. 2023;164(6):bqad079. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad079>.
15. Lu Q, Schnitzler GR, Ueda K, Iyer LK, Diomedes OI, Andrade T, Karas RH. ER Alpha Rapid Signaling Is Required for Estrogen Induced Proliferation and Migration of Vascular Endothelial Cells. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0152807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152807>.
16. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>.
17. Yang F, Wang L, Shucheng H, Jiang X. Differences in clinical characteristics of rosacea across age groups: A retrospective study of 840 female patients. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(3):949–957. <https://doi.org/10.1111/jocd.15470>.
18. Yang F, Wang L, Jiang X. Clinical characteristics of rosacea in perimenopausal women. *Skin Res Technol*. 2024;30(1):e13542. <https://doi.org/10.1111/srt.13542>.
19. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1136–1141. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05985.x>.
20. Олисова ОЮ, Додина МИ, Кушлинский НЕ. Роль фактора роста сосуди-стого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(1):49–55. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klineskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2012/1/downloads/ru/031997-28492012110>. Olisova Olu, Dodina MI, Kushlinskiy NE. The role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rosacea and its medicament correction. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2012;10(1):49–55. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klineskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2012/1/downloads/ru/031997-28492012110>.
21. Goma AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol*. 2007;34(10):748–753. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x>.
22. Tsiskarishvili T, Katsitadze A, Tsiskarishvili NV, Tsiskarishvili NI. The role of some vasoactive peptides in the pathogenesis of early forms of rosacea and the hemostasis system. *Georgian Med News*. 2018;(Issue):94–97. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578433>.
23. Пинсон ИЯ, Верхогляд ИВ, Семочкин АВ. Современные представления об этиологии и патогенезе розацеа. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012;(5):21–24. Режим доступа: <http://elb.fesmu.ru/Article.aspx?id=267658>. Pinson IYa, Verkhoglyad IV, Semochkin AV. Current ideas on the etiology and pathogenesis of rosacea. *Experimental and Clinical Dermatoscos Metology*. 2012;(5):21–24. (In Russ.) Available at: <http://elb.fesmu.ru/Article.aspx?id=267658>.
24. Кубанов АА, Плахова КИ, Кондрахина ИН, Волкова СВ. Патогенетическое обоснование комбинированной терапии розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(5):13–21. <https://doi.org/10.25208/vdv8538>. Kubanov AA, Plakhova KI, Kondrakhina IN, Volkova SV. Pathogenetic substantiation of combination therapy for rosacea. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv8538>.
25. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1998. 459 с. Режим доступа: <https://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf>.
26. Корнеев АА, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЗ. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Медицинский совет*. 2019;(20):45–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>. Korneenkova AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Ю.С. Ковалева, М.Г. Николаева
Сбор и обработка материала – С.В. Решетова
Статистическая обработка – М.Г. Николаева, С.В. Решетова
Редактирование – Ю.С. Ковалева

Contribution of authors:

Study concept and design – Julia S. Kovaleva, Maria G. Nikolaeva
Collection and processing of material – Svetlana V. Reshetova
Statistical processing – Maria G. Nikolaeva, Svetlana V. Reshetova
Editing – Julia S. Kovaleva

Информация об авторах:

Ковалева Юлия Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru
Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; nikolmg@yandex.ru
Решетова Светлана Васильевна, аспирант кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; doc.sv.reshetova@mail.ru

Information about the authors:

Julia S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru
Maria G. Nikolaeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology with Additional Professional Education course, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; nikolmg@yandex.ru
Svetlana V. Reshetova, Postgraduate Student of Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; doc.sv.reshetova@mail.ru