

Садыкова Р. Н.¹, Плутницкий А. Н.¹, Мингазова Э. Н.^{1, 2, 3}

КОМОРБИДНОСТЬ РОЗАЦЕА И РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ СТРАН МИРА, УЧЕТ ПРИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЯХ

¹Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна», 123098, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Казань, Россия

В настоящее время существует острая необходимость в глобальных исследованиях для разработки современного комплексного изучения розацеа, включая его патогенез, факторы риска, связь подтипов розацеа с сопутствующими заболеваниями. Наиболее актуальны исследования, изучающие роль иммунитета и микроорганизмов в патогенезе розацеа. Для выяснения особенностей коморбидности розацеа и соматических заболеваний важны исследования в различных популяциях с подробными клиническими данными и более длительным периодом наблюдения. При этом немаловажно понимание связи степени тяжести и выраженности различных клинических симптомов розацеа, механизмов, регулирующих ее прогрессирование, сочетания подтипов розацеа и течения заболевания в ассоциации с другими формами патологических нарушений.

К л ю ч е в ы е с л о в а : коморбидность; розацеа; население стран; патология; соматические заболевания

Для цитирования: Садыкова Р. Н., Плутницкий А. Н., Мингазова Э. Н. Коморбидность розацеа и различных патологических состояний среди населения стран мира, учет при лечебно-профилактических мероприятиях. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(спецвыпуск 1):881—886. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-s1-881-886>

Для корреспонденции: Мингазова Эльмира Нурисламовна; e-mail: elmira_mingazova@mail.ru

Sadykova R. N.¹, Plutnitsky A. N.¹, Mingazova E. N.^{1, 2, 3}

COMORBIDITY OF ROSACEA AND VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS AMONG THE POPULATION OF THE COUNTRIES OF THE WORLD, ACCOUNTING FOR TREATMENT AND PREVENTIVE MEASURES

¹Biomedical University of Innovation and Continuing Education of the State Scientific Center of the Russian Federation — A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 123098, Moscow, Russia;

²N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia;

³Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russia

Currently, there is an urgent need for global research to develop a modern comprehensive study of rosacea, including its pathogenesis, risk factors, association of rosacea subtypes with concomitant diseases. The most relevant research studies the role of immunity and microorganisms in the pathogenesis of rosacea. To elucidate the features of the comorbidity of rosacea and somatic diseases, studies in various populations with detailed clinical data and a longer follow-up period are important. At the same time, it is important to understand the relationship between the severity and severity of various clinical symptoms of rosacea, the mechanisms that regulate the progression of the process, the combination of rosacea subtypes and the course of the disease in association with other forms of pathological disorders.

К е y w o r d s : comorbidity; rosacea; country population; pathology; somatic diseases

For citation: Sadykova R. N., Plutnitsky A. N., Mingazova E. N. Comorbidity of rosacea and various pathological conditions among the population of the countries of the world, accounting for treatment and preventive measures. *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2023;31(Special Issue 1):881–886 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-s1-881-886>

For correspondence: Elmira N. Mingazova; e-mail: elmira_mingazova@mail.ru

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Received 27.02.2023

Accepted 28.04.2023

Розацеа относится к наиболее распространенным воспалительным заболеваниям кожи. Отмечаются многогранность, коморбидность патофизиологических процессов розацеа, включающих не только нейроваскулярную и иммунную дисфункции, нервно-сосудистые реакции, влияние факторов окружающей среды, но и колонизацию микробиома, что приводит к рецидивирующему воспалению, вазодилатации и ангиогенезу [1—4].

Исследования последних лет позволили выявить эпидемиологическую коморбидность между данным хроническим дерматозом и хроническими системными заболеваниями, включая сердечно-сосу-

дистые, а также желудочно-кишечными и неврологическими расстройствами. Считается, что наличие хронического воспалительного процесса в организме тесно связано с развитием и прогрессированием множественных видов рака, включая рак кожи. В связи с этим наличие у пациентов розацеа совместно с другими заболеваниями представляет исследовательский интерес у авторов, изучающих вопросы распространенности розацеа среди населения [5—9].

Коморбидность розацеа и различных желудочно-кишечных заболеваний предполагает связь с воспалительным заболеванием кишечника, целиакией,

синдромом раздраженного кишечника, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, инфекцией *Helicobacter pylori* и избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике. Такая связь может включать общие предрасполагающие микробиотные и иммунологические факторы, составляющие теорию оси кишечник—кожа. Хотя данные все еще противоречивы, интересно отметить, что препараты для ликвидации избыточного бактериального роста в тонком кишечнике и *H. pylori* обеспечивают при розацеа эффективный и продолжительный терапевтический ответ [3].

Первое крупное исследование причинно-следственной связи между воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и риском развития розацеа показало потенциальные ассоциации между ВЗК и розацеа, при этом степень связи различных подтипов ВЗК с розацеа была различной. Обнаружен механизм ВЗК, влияющий на патогенез розацеа, тесно связанный с вариациями рецептора интерлейкина-23. Считается, что блокирование сигнального пути интерлейкина-23 может быть разумной стратегией лечения ВЗК и профилактики розацеа. В целом, понимание специфической взаимосвязи между ВЗК и розацеа дает возможность лечения розацеа и разработки путей для создания новых лекарств [10].

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на то, что пациенты с розацеа имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Показана связь розацеа с более высокими шансами инсулинорезистентности или диабета, высоким систолическим артериальным давлением, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты с розацеа предрасположены к повышенному субклиническому сердечно-сосудистому риску. Данные 12 исследований с участием 40 752 пациентов с розацеа свидетельствуют о том, что, по сравнению с контрольной группой, пациенты с розацеа имеют более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, С-реактивного белка, большую толщину эпикардияльного жира и более высокую частоту гипертензии и резистентности к инсулину [5, 8].

На материале исследования состояния здоровья людей, проводимого на протяжении 14 лет ($n = 89\,886$), выявлено 5249 случаев розацеа. Риск розацеа был повышен у лиц с высоким индексом массы тела (ИМТ). Наблюдалась тенденция увеличения риска развития розацеа среди участников, набравших вес после 18 лет. Показан также значимый риск розацеа, связанный с более высокими показателями окружности талии и бедер, независимо от показателей ИМТ. В целом, показатели ожирения были в значительной степени связаны с повышенным риском развития розацеа [11].

Анализ данных пациентов с розацеа ($n = 604$) обнаружил у 54% пациентов мигрень, и у 65% пациентов с мигренью определялась розацеа. Сопутствующая мигрень была значимо связана с признаками розацеа: гиперемией, глазными симптомами и жже-

нием. При этом не обнаружено связи между сопутствующей мигренью и центральной лицевой эритемой, ринофимой, телеангиэктазиями, отеком или сухостью. Сопутствующая розацеа не была связана с конкретным подтипом мигрени или тяжестью мигрени. Многие пациенты не знали о наличии у них сопутствующего заболевания, что говорит о необходимости междисциплинарного подхода к лечению розацеа и сопутствующих заболеваний [12].

В настоящее время считается, что рак, индуцированный или усиленный хроническим воспалительным микроокружением, имеет общие патогенетические механизмы с розацеа, однако связь между розацеа и раком кожи еще остается неубедительной. Популяционное когортное исследование пациентов с розацеа ($n = 11\,420$) из Южной Кореи показало повышенный риск актинического кератоза и кератиноцитарной карциномы, возможно, потому, что они имеют схожие общие патогенные факторы, включая ультрафиолетовое (УФ) излучение. УФ-излучение, а также хроническое воспаление кожи являются возможным общим патогенным фактором, объясняющим связь между розацеа и актиническим кератозом, а также розацеа и кератиноцитарной карциномой. Исследование, проведенное в Южной Корее, показало, что примерно 95% случаев актинического кератоза, 91% случаев базальноклеточной карциномы и 71% случаев плоскоклеточной карциномы у населения Южной Кореи возникают в области головы и шеи, что подтверждает общую роль воздействия УФ-излучения при розацеа и этих заболеваниях. Кроме того, розацеа, актинический кератоз и кератиноцитарная карцинома могут иметь общие предрасполагающие генетические факторы; недавнее генетическое исследование выявило *IRF4* как ген, обуславливающий риск развития розацеа, который также связан с актиническим кератозом и кератиноцитарной карциномой. При этом статистически значимого повышения риска развития меланомы и рака желудка, колоректального рака или печени не наблюдалось. Результаты этого исследования могут дополнительно подтвердить важность защиты пациентов с розацеа от солнца [9].

Исследование риска развития рака среди лиц с розацеа ($n = 65\,526$ пациентов с розацеа и 262 104 человека из контрольной группы) с Тайваня определило распространенность заболеваемости раком как 2,83 на 1000 человеко-лет у пациентов с розацеа и 3,00 у лиц из контрольной группы. Риск развития рака не увеличился среди пациентов с розацеа, при этом не обнаружено повышенного риска развития конкретного типа рака. В целом, в данном исследовании не обнаружено связи между розацеа и злокачественными новообразованиями [6].

Исследование пациентов с розацеа ($n = 2091$; 1546 женщин, 545 мужчин; средний возраст $48,73 \pm 4,53$ года) и лиц из контрольной группы ($n = 9572$; 7009 женщин, 2563 мужчины; средний возраст $48,73 \pm 15,1$ года) обнаружило высокую частоту гипотиреоза у пациентов с розацеа. Частота гипотиреоза у пациентов с розацеа увеличивалась к

возрасту 40—49 лет, а затем снижалась. Результаты исследования свидетельствуют о том, что гипотиреоз может быть сопутствующим заболеванием розацеа [13].

Ввиду интереса к ассоциации между уровнями гомоцистеина в сыворотке крови и воспалительными заболеваниями кожи, такими как псориаз и гнойный гидраденит, и розацеа, исследование методом случай—контроль с охватом 138 пациентов с папуло-пустулезной розацеа и 58 здоровых лиц контрольной группы выявило, что уровни витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с папуло-пустулезной розацеа были значительно ниже, чем у здоровых людей. Хотя уровни гомоцистеина в сыворотке существенно не различались у пациентов с папуло-пустулезной розацеа и лиц контрольной группы, тяжесть папуло-пустулезной розацеа положительно коррелировала с уровнями гомоцистеина в сыворотке, что предполагает возможную связь между гипергомоцистеинемией и дефицитом витамина B₁₂ у пациентов с розацеа [14].

В дерматологической практике розацеа и демодекоз являются распространенными заболеваниями лица. Связь розацеа с демодекозом остается спорной, хотя появляется все больше доказательств того, что клещи *Demodex* могут играть ключевую роль в воспалительном процессе. Действительно, высокая плотность *Demodex* наблюдается почти во всех случаях розацеа с папулопустулами, и папулопустулы розацеа можно эффективно лечить местными акарицидными средствами. Недавние исследования показывают, что демодекс индуцирует два противоположных действия на иммунитет хозяина: защитный иммунный ответ, направленный на уничтожение клеща, и иммуносупрессивное действие, направленное на стимуляцию его собственной пролиферации. Более того, первоначальный защитный иммунный ответ, вероятно, направлен в пользу клеща за счет истощения Т-клеток, вызванного иммуносупрессивными свойствами фактора роста эндотелия сосудов, что также может объяснить благоприятное влияние, которое, по-видимому, оказывает измененный сосудистый фон при розацеа. Данные свидетельствуют о том, что розацеа с папулопустулами можно с полным основанием отнести к пролиферации клещей *Demodex*. По-видимому, они являются необходимым фактором в причинно-следственной связи, в которой множественные кофакторы взаимодействуют и влияют на возникновение и тяжесть воспалительных симптомов, от ограниченных (фолликулярный отрубевидный лишай) к более выраженным. В целом, розацеа с папулопустулами можно рассматривать как хроническую инфекцию, вызванную клещами *Demodex*, с сопутствующим истощением Т-клеток [15, 16].

Представляет интерес вопрос связи климатических условий и клещей *Demodex* в патогенезе розацеа, особенно при ношении лицевых масок, например, из-за пандемии коронавирусной болезни. Анализ данных 86 японских пациентов с розацеа и по-

добными заболеваниями, обычно носящих маски для лица, показал, что сезон со средней температурой около 20°C является фактором риска развития розацеа и подобных заболеваний у людей, носящих маски, а снижение числа клещей *Demodex* связано с ослаблением симптомов [17].

Возможное генетическое происхождение у потомков выходцев из Северной Европы, семейное наследование, конкордантность близнецов и генетические ассоциации с аутоиммунными заболеваниями свидетельствуют о генетической предрасположенности к розацеа [1, 2, 18]. Выявлены общие локусы генетического риска у розацеа и различных аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, глютеновая болезнь и ревматоидный артрит, что подчеркивает важность тщательной оценки риска развития аутоиммунного заболевания для пациентов с розацеа для своевременной междисциплинарной медицинской помощи [19].

В контексте связи розацеа с системными заболеваниями представляет интерес работа, посвященная информированности общества об этой проблеме. Анализ данных поисковых запросов о розацеа и сопутствующих заболеваниях в Google в 2004—2018 гг. в США, Канаде, Великобритании и Австралии показал пик интереса к розацеа весной и низкий уровень интереса зимой в США, Канаде и Великобритании. Тенденции сезонного поиска в Австралии были обратными тенденциям в странах Северного полушария. Чаще всего в США искали информацию о связи депрессии и розацеа, в Великобритании — о связи деменции и розацеа, в Канаде — о связи гипотиреоза и розацеа, в Великобритании — о связи синдрома раздраженного кишечника с розацеа, в Австралии — о связи язвенного колита и розацеа. Результаты исследования указывают на растущий интерес широкой общественности к коморбидности розацеа и сопутствующих заболеваний, что требует от клиницистов более комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике розацеа [20].

Розацеа оказывает значительное влияние на эмоциональное, социальное и профессиональное благополучие, а также на качество жизни пациентов. Из-за эстетических проблем, характерных для данного заболевания, потери зрения при глазной розацеа, пациенты с розацеа часто испытывают стигматизацию, заниженную самооценку и социальные фобии. Следовательно, они могут страдать от депрессии, беспокойства и склонны к социальной замкнутости, что снижает качество жизни больных. Причем качество жизни и психическое здоровье, как правило, значительно ухудшаются с увеличением тяжести заболевания [6, 21—24].

У пациентов с розацеа повышен риск развития генерализованного тревожного расстройства. Особому риску тревожности наиболее часто подвержены женщины, пациенты с более низким уровнем образования, пациенты с фиматозным подтипом роза-

цеа, а также не получавшие должного лечения [6, 7, 25].

Розацеа как хроническое воспалительное заболевание кожи требует активного лечения во время обострений и превентивных стратегий для ограничения рецидивов. В дополнение к общему уходу за кожей существуют несколько одобренных вариантов лечения — как местных, так и системных. Для некоторых проявлений розацеа эффективны интенсивный импульсный свет, лазер и хирургия. Обновление диагностического подхода к розацеа с упором на индивидуальные особенности привело к прогрессу в понимании патофизиологии, подходов к лечению и профилактике. Новые методы лечения розацеа были разработаны по трем направлениям: более глубокое понимание патофизиологии; разработка новых местных модальностей для активных вмешательств, ранее известных как эффективные при розацеа; и перепрофилирование лечения, используемого при других дерматологических состояниях розацеа. Эти терапевтические достижения расширяют возможности лечения и улучшают результаты лечения пациентов с розацеа. Тем не менее, хотя целью является достижение полного или почти полного устранения признаков розацеа, в настоящее время не все пациенты достигают этих результатов, несмотря на длительное лечение. Таким образом, по-прежнему существует постоянная потребность в более эффективных методах лечения, в том числе комбинированных. Наконец, современные подходы к лечению почти исключительно сосредоточены только на двух признаках розацеа — эритеме и папулах/пустулах. Глазная розацеа и фима, включая медицинские вмешательства на ранних воспалительных фазах последней, в значительной степени игнорировались [26].

Лечение розацеа зависит от имеющихся признаков, их тяжести. Рекомендации по лечению, основанные на фактических данных, включают местное применение бримонидина и оксиметазолина при стойкой эритеме; местную азелаиновую кислоту, ивермектин, метронидазол, миноциклин и пероральный доксициклин, тетрациклин и изотретиноин при папулах и пустулах; сосудистые лазеры и световые приборы для телеангиэктазий; и омега-3-жирные кислоты и глазную эмульсию циклоспорина для глазной розацеа. Хирургическая или лазерная терапия может быть рассмотрена для лечения клинически невоспаленной формы. Комбинированная терапия включает бримонидин с ивермектином для местного применения или метронидазол для местного применения с пероральным доксициклином. Метронидазол, ивермектин и азелаиновая кислота для местного применения подходят для поддерживающей терапии. Общая профилактика розацеа включает бережный уход за кожей, защиту от солнца, предотвращение триггеров и изменение образа жизни [22, 27, 28].

Пациентов только с сосудистыми симптомами розацеа следует тщательно обследовать на наличие фолликулярных чешуек как признаков избыточного

роста клещей *Demodex* или фолликулярного отрубевидного лишая, чтобы таких пациентов можно было лечить на ранней стадии с помощью акарицидного крема [15].

Данные о лечении 20 944 пациентов с розацеа на основе фенотипического подхода показали эффективность при местном применении бримонидина и оксиметазолина в отношении уменьшения временно персистирующей эритемы. Были доказательства невысокой эффективности лазерной и интенсивной импульсной световой терапии в отношении эритемы и телеангиэктазий. В отношении уменьшения папул/пустул имеются доказательства высокой достоверности для местного применения азелаиновой кислоты и местного ивермектина; доказательства со средним и высоким уровнем определенности в отношении доксициклина 40 мг с модифицированным высвобождением и изотретиноина; и доказательства со средним уровнем достоверности в отношении метронидазола для местного применения, а также миноциклина для местного применения и миноциклина для приема внутрь одинаково эффективны, как и доксициклин в дозе 40 мг с модифицированным высвобождением. Для тетрациклина и низких доз миноциклина есть доказательства с низким уровнем достоверности. В отношении глазной розацеа имеются доказательства со средним уровнем достоверности в отношении эффективности пероральных омега-3-жирных кислот и доказательства с низким уровнем достоверности в отношении глазной эмульсии циклоспорина и доксициклина. Следует отметить, что на цветной коже светотерапию рекомендуется использовать с осторожностью, чтобы избежать появления раздражающей пигментации [29, 30].

Роль дерматолога в лечении розацеа и поддержании ремиссии считается одной из наиболее значимых. Дерматолог должен помочь внедрить здоровые повседневные привычки, включая уход за кожей и привычки правильного питания, а также поддерживать тесное общение с пациентами, обеспечивая долгосрочные удовлетворительные результаты. В рамках программ оздоровления дерматолог должен обучить пациентов с розацеа навыкам домашнего ухода за кожей, дать рекомендации по профессиональным уходовым и оздоровительным процедурам, включая аппаратные, лазерные, а также уделить внимание вопросам профилактической защиты от солнца, правильному подбору косметики, защищающей кожу [23, 31].

Таким образом, в настоящее время существует острая необходимость в глобальных исследованиях для разработки современного комплексного изучения розацеа, включая его патогенез, факторы риска, связь подтипов розацеа с сопутствующими заболеваниями. Наиболее актуальны исследования, изучающие роль иммунитета и микроорганизмов в патогенезе розацеа. Для выяснения особенностей коморбидности розацеа и заболеваний важны исследования в различных популяциях с подробными клиническими данными и более длительным периодом

Вопросы общественного здоровья

наблюдения. Оптимизация лечения розацеа должна быть обеспечена более глубоким пониманием патофизиологии розацеа. При этом немаловажно понимание связи степени тяжести и выраженности различных клинических симптомов розацеа, механизмов, регулирующих прогрессирование процесса, сочетания подтипов розацеа и течения заболевания в ассоциации с другими формами патологических нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Awosika O., Oussedik E. Genetic predisposition to rosacea // *Dermatol. Clin.* 2018. Vol. 36, N 2. P. 87–92. doi: 10.1016/j.det.2017.11.002
2. Aponte J. L., Chiano M. N., Yerges-Armstrong L. M. et al. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes // *Hum. Mol. Genet.* 2018. Vol. 27, N 15. P. 2762–2772. DOI: 10.1093/hmg/ddy184
3. Liu L., Chen Y., Chen J. et al. Association between frontal fibrosing Alopecia and Rosacea: results from clinical observational studies and gene expression profiles // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 985081. DOI: 10.3389/fimmu.2022.985081
4. Oliveira C. M.M., Almeida L. M.C., Bonamigo R. R. et al. Consensus on the therapeutic management of rosacea — Brazilian Society of Dermatology // *An. Bras. Dermatol.* 2020. Vol. 9, N 5, Suppl 1. P. 53–69. DOI: 10.1016/j.abd.2020.08.001
5. Zhang J., Yan Y., Jiang P. et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis // *J. Cosmet. Dermatol.* 2021. Vol. 20, N 9. P. 2715–2722. DOI: 10.1111/jocd.13884
6. Chang H. C., Huang Y. C., Lien Y. J., Chang Y. S. Association of rosacea with depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2022. Vol. 299. P. 239–245. DOI: 10.1016/j.jad.2021.12.008
7. Incel Uysal P., Akdogan N., Hayran Y. et al. Rosacea associated with increased risk of generalized anxiety disorder: a case-control study of prevalence and risk of anxiety in patients with rosacea // *An. Bras. Dermatol.* 2019. Vol. 94, N 6. P. 704–709. DOI: 10.1016/j.abd.2019.03.002
8. Tsai T. Y., Chiang Y. Y., Huang Y. C. Cardiovascular risk and comorbidities in patients with rosacea: a systematic review and meta-analysis // *Acta Derm. Venereol.* 2020. Vol. 100, N 17. P. adv00300. DOI: 10.2340/00015555-3668
9. Cho S. I., Lee H., Cho S. Risk of Skin cancer and actinic keratosis in patients with rosacea: a nationwide population-based cohort study // *Acta Derm. Venereol.* 2022. Vol. 102. P. adv00803. DOI: 10.2340/actadv.102.2563
10. Wu Y., Li X., Chen S. et al. Inflammatory bowel disease and rosacea: a two-sample mendelian randomization study // *Dermatol. Ther.* 2023. Vol. 2023. DOI: 10.1155/2023/1353823
11. Li S., Cho E., Drucker A. M. et al. Obesity and risk for incident rosacea in US women // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 77, N 6. P. 1083–1087.e5. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.032
12. Wienholtz N. K.F., Christensen C. E., Zhang D. G. et al. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine // *Front. Med. (Lausanne).* 2022. Vol. 9. P. 1026447. DOI: 10.3389/fmed.2022.1026447
13. Akin Belli A., Alatas E. T., Kara Polat A., Akbaba G. Assessment of thyroid disorders in patients with rosacea: a large case-control study // *An. Bras. Dermatol.* 2021. Vol. 96, N 5. P. 539–543. DOI: 10.1016/j.abd.2021.02.004
14. Chung B. Y., Kim H. O., Park C. W. et al. Relationships of serum homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels with papulopustular rosacea severity: a case-control study // *Biomed. Res. Int.* 2022. P. 5479626. DOI: 10.1155/2022/5479626
15. Forton F. M. N. The pathogenic role of demodex mites in rosacea: a potential therapeutic target already in erythematotelangiectatic rosacea // *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2020. Vol. 10, N 6. P. 1229–1253. DOI: 10.1007/s13555-020-00458-9

16. Forton F. M. N. Rosacea, an infectious disease: why rosacea with papulopustules should be considered a demodicosis. A narrative review // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022. Vol. 36, N 7. P. 987–1002. DOI: 10.1111/jdv.18049
17. Nobeyama Y., Aihara Y., Asahina A. Characteristics of rosacea and similar diseases in patients wearing face masks // *Skin Appendage Disord.* 2022. Vol. 8, N 6. P. 462–468. DOI: 10.1159/000525024
18. Dall'Oglio F., Fusto C., Micali G. Intrafamilial transmission of rosacea spanning six generations: a retrospective observational study // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2022. Vol. 15, N 2. P. 35–39.
19. Buddenkotte J., Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea // *F1000Res.* 2018. Vol. 7. P. F1000 Faculty Rev-1885. DOI: 10.12688/f1000research.16537.1
20. Marchitto M. C., Chien A. L. Rosacea and associated comorbidities: a Google search trends analysis // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2020. Vol. 13, N 7. P. 36–40.
21. Yang F., Zhang Q., Song D. et al. A Cross-sectional study on the relationship between rosacea severity and quality of life or psychological state // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2022. Vol. 15. P. 2807–2816. DOI: 10.2147/CCID.S390921
22. Kang C. N., Shah M., Tan J. Rosacea: an update in diagnosis, classification and management // *Skin Therapy Lett.* 2021. Vol. 26, N 4. P. 1–8.
23. Nowicka D., Chilicka K., Dzieńdziora-Urbińska I., Szygła R. Skin-care in rosacea from the cosmetologist's perspective: a narrative review // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 115. DOI: 10.3390/jcm12010115
24. Hu X. M., Li Z. X., Zhang D. Y. et al. Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis // *Heliyon.* 2022. Vol. 8, N 10. P. e10874. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10874
25. Zierl S., Guertler A., Hildebrand J. A. et al. A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany // *Eur. J. Dermatol.* 2021. Vol. 31, N 6. P. 744–751. DOI: 10.1684/ejd.2021.4165
26. van Zuuren E. J., Arents B. W.M., van der Linden M. M.D. et al. Rosacea: new concepts in classification and treatment // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021. Vol. 22, N 4. P. 457–465. DOI: 10.1007/s40257-021-00595-7
27. Miyachi Y., Yamasaki K., Fujita T., Fujii C. Metronidazole gel (0.75%) in Japanese patients with rosacea: a randomized, vehicle-controlled, phase 3 study // *J. Dermatol.* 2022. Vol. 49, N 3. P. 330–340. DOI: 10.1111/1346-8138.16254
28. Del Rosso J. Q., York J. P., Bhatia N. Effective treatment of inflammatory lesions of rosacea with subantibiotic dose doxycycline irrespective of patient weight or baseline lesion count severity // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2022. Vol. 15, N 11. P. 69–74.
29. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Tan J. et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments // *Br. J. Dermatol.* 2019. Vol. 181, N 1. P. 65–79. DOI: 10.1111/bjd.17590
30. Sarkar R., Podder I., Jagadeesan S. Rosacea in skin of color: A comprehensive review // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2020. Vol. 86, N 6. P. 611–621. doi: 10.4103/ijdv.IJVDL_769_19
31. Maliyar K., Abdulla S. J. Dermatology: how to manage rosacea in skin of colour // *Drugs Context.* 2022. Vol. 11. P. 2021-11-1. DOI: 10.7573/dic.2021-11

Поступила 27.02.2023
Принята в печать 28.04.2023

REFERENCES

1. Awosika O., Oussedik E. Genetic predisposition to rosacea. *Dermatol. Clin.* 2018;36(2):87–92. doi: 10.1016/j.det.2017.11.002
2. Aponte J. L., Chiano M. N., Yerges-Armstrong L. M. et al. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes. *Hum. Mol. Genet.* 2018;27(15):2762–2772. DOI: 10.1093/hmg/ddy184
3. Liu L., Chen Y., Chen J. et al. Association between frontal fibrosing Alopecia and Rosacea: results from clinical observational studies and gene expression profiles. *Front. Immunol.* 2022;13:985081. DOI: 10.3389/fimmu.2022.985081
4. Oliveira C. M.M., Almeida L. M.C., Bonamigo R. R. et al. Consensus on the therapeutic management of rosacea — Brazilian Society of Dermatology. *An. Bras. Dermatol.* 2020;9(5, Suppl 1):53–69. DOI: 10.1016/j.abd.2020.08.001
5. Zhang J., Yan Y., Jiang P. et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20(9):2715–2722. DOI: 10.1111/jocd.13884

6. Chang H. C., Huang Y. C., Lien Y. J., Chang Y. S. Association of rosacea with depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2022;299:239–245. DOI: 10.1016/j.jad.2021.12.008
7. Incel Uysal P., Akdoğan N., Hayran Y. et al. Rosacea associated with increased risk of generalized anxiety disorder: a case-control study of prevalence and risk of anxiety in patients with rosacea. *An. Bras. Dermatol.* 2019;94(6):704–709. DOI: 10.1016/j.abd.2019.03.002
8. Tsai T. Y., Chiang Y. Y., Huang Y. C. Cardiovascular risk and comorbidities in patients with rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm. Venereol.* 2020;100(17):adv00300. DOI: 10.2340/00015555–3668
9. Cho S. I., Lee H., Cho S. Risk of Skin cancer and actinic keratosis in patients with rosacea: a nationwide population-based cohort study. *Acta Derm. Venereol.* 2022;102:adv00803. DOI: 10.2340/actadv.v102.2563
10. Wu Y., Li X., Chen S. et al. Inflammatory bowel disease and rosacea: a two-sample mendelian randomization study. *Dermatol. Ther.* 2023;2023. DOI: 10.1155/2023/1353823
11. Li S., Cho E., Drucker A. M. et al. Obesity and risk for incident rosacea in US women. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;77(6):1083–1087.e5. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.032
12. Wienholtz N. K.F., Christensen C. E., Zhang D. G. et al. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:1026447. DOI: 10.3389/fmed.2022.1026447
13. Akin Belli A., Alatas E. T., Kara Polat A., Akbaba G. Assessment of thyroid disorders in patients with rosacea: a large case-control study. *An. Bras. Dermatol.* 2021;96(5):539–543. DOI: 10.1016/j.abd.2021.02.004
14. Chung B. Y., Kim H. O., Park C. W. et al. Relationships of serum homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels with papulopustular rosacea severity: a case-control study. *Biomed. Res. Int.* 2022;5479626. DOI: 10.1155/2022/5479626
15. Forton F. M. N. The pathogenic role of demodex mites in rosacea: a potential therapeutic target already in erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2020;10(6):1229–1253. DOI: 10.1007/s13555-020-00458-9
16. Forton F. M. N. Rosacea, an infectious disease: why rosacea with papulopustules should be considered a demodicosis. A narrative review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022;36(7):987–1002. DOI: 10.1111/jdv.18049
17. Nobeyama Y., Aihara Y., Asahina A. Characteristics of rosacea and similar diseases in patients wearing face masks. *Skin Appendage Disord.* 2022;8(6):462–468. DOI: 10.1159/000525024
18. Dall'Oglio F., Fusto C., Micali G. Intrafamilial transmission of rosacea spanning six generations: a retrospective observational study. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2022;15(2):35–39.
19. Buddenkotte J., Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1885. DOI: 10.12688/f1000research.16537.1
20. Marchitto M. C., Chien A. L. Rosacea and associated comorbidities: a Google search trends analysis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2020;13(7):36–40.
21. Yang F., Zhang Q., Song D. et al. A Cross-sectional study on the relationship between rosacea severity and quality of life or psychological state. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2022;15:2807–2816. DOI: 10.2147/CCID.S390921
22. Kang C. N., Shah M., Tan J. Rosacea: an update in diagnosis, classification and management. *Skin Therapy Lett.* 2021;26(4):1–8.
23. Nowicka D., Chilicka K., Dzieńdziora-Urbińska I., Szygła R. Skin-care in rosacea from the cosmetologist's perspective: a narrative review. *J. Clin. Med.* 2022;12(1):115. DOI: 10.3390/jcm12010115
24. Hu X. M., Li Z. X., Zhang D. Y. et al. Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis. *Heliyon.* 2022;8(10):e10874. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10874
25. Zierl S., Guertler A., Hildebrand J. A. et al. A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany. *Eur. J. Dermatol.* 2021;31(6):744–751. DOI: 10.1684/ejd.2021.4165
26. van Zuuren E. J., Arents B. W.M., van der Linden M. M.D. et al. Rosacea: new concepts in classification and treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021;22(4):457–465. DOI: 10.1007/s40257-021-00595-7
27. Miyachi Y., Yamasaki K., Fujita T., Fujii C. Metronidazole gel (0.75%) in Japanese patients with rosacea: a randomized, vehicle-controlled, phase 3 study. *J. Dermatol.* 2022;49(3):330–340. DOI: 10.1111/1346–8138.16254
28. Del Rosso J. Q., York J. P., Bhatia N. Effective treatment of inflammatory lesions of rosacea with subantibiotic dose doxycycline irrespective of patient weight or baseline lesion count severity. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2022;15(11):69–74.
29. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Tan J. et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br. J. Dermatol.* 2019;181(1):65–79. DOI: 10.1111/bjd.17590
30. Sarkar R., Podder I., Jagadeesan S. Rosacea in skin of color: a comprehensive review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2020;86(6):611–621. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_769_19
31. Maliyar K., Abdulla S. J. Dermatology: how to manage rosacea in skin of colour. *Drugs Context.* 2022;11:2021-11-1. DOI: 10.7573/dic.2021-11