

Обзорная статья

УДК 614.2

doi:10.25742/NRIPH.2023.03.003

## Розацеа в международной практике: связь с соматической патологией пациентов, особенности косметологической помощи

Ромина Наилевна Садькова<sup>1</sup>, Андрей Николаевич Плутницкий<sup>2</sup>,  
Рустем Наилевич Мингазов<sup>3</sup>✉

<sup>1,2</sup>Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>1,3</sup>ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>1</sup>sadykovaromina23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1771-7537>

<sup>2</sup>mbufmbc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2933-267X>

<sup>3</sup>mnrn85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3070-0967>

**Аннотация.** В статье приведен анализ научной литературы, показывающий, что современные исследования в основном сосредоточены на роли иммунитета и микроорганизмов в патогенезе розацеа. Для выяснения общих патогенетических механизмов и генетических факторов между розацеа и раком кожи актуальны исследования в различных популяциях с подробными клиническими данными, генетическим анализом и более длительным периодом наблюдения. Оценка качества жизни больных розацеа представляет большой интерес для клинической практики. Подчеркивается, что существует острая необходимость в глобальных исследованиях для разработки современного комплексного лечения розацеа, при чем данная патология, как хроническое воспалительное заболевание кожи, требует активного лечения во время обострений и превентивных стратегий для ограничения рецидивов.

**Ключевые слова:** розацеа, сопутствующие соматические заболевания, хроническое воспалительное заболевание кожи, рак кожи, лечение во время обострения, превентивные стратегии, обзор.

**Для цитирования:** Садькова Р. Н., Плутницкий А. Н., Мингазов Р. Н. Розацеа в международной практике: связь с соматической патологией пациентов, особенности косметологической помощи // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2023. № 3. С. 20—24. doi:10.25742/NRIPH.2023.03.003.

Review article

## Rosacea in international practice: relationship with somatic pathology of patients, features of cosmetological care

Romina N. Sadykova<sup>1</sup>, Andrey N. Plutnicki<sup>2</sup>, Rustem N. Mingazov<sup>3</sup>✉

<sup>1,2</sup>Biomedical University of Innovation and Continuing Education of the State Scientific Center of the Russian Federation — A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation;

<sup>1,3</sup>N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

<sup>1</sup>sadykovaromina23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1771-7537>

<sup>2</sup>mbufmbc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2933-267X>

<sup>3</sup>mnrn85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3070-0967>

**Annotation.** The article provides an analysis of the scientific literature, showing that modern research is mainly focused on the role of immunity and microorganisms in the pathogenesis of rosacea. To elucidate the common pathogenetic mechanisms and genetic factors between rosacea and skin cancer, studies in various populations with detailed clinical data, genetic analysis and a longer follow-up period are relevant. Assessment of the quality of life of patients with rosacea is of great interest for clinical practice. It is emphasized that there is an urgent need for global research to develop a modern comprehensive treatment for rosacea, and this pathology, as a chronic inflammatory skin disease, requires active treatment during exacerbations and preventive strategies to limit relapses.

**Key words:** rosacea, comorbid somatic diseases, chronic inflammatory skin disease, skin cancer, treatment during an exacerbation, preventive strategies, review.

**For citation:** Sadykova R. N., Plutnicki A. N., Mingazov R. N. Rosacea in international practice: relationship with somatic pathology of patients, features of cosmetological care. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2023;(3):20—24. (In Russ.). doi:10.25742/NRIPH.2023.03.003.

Недавно проведенные исследования позволили выявить эпидемиологическую связь между розацеа и хроническими системными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, 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 чем наличие розацеа совместно с другими заболеваниями у пациентов, представляет исследовательский интерес у авторов, изучающих вопросы распространенности розацеа среди населения [1—5].

В последние годы появляются 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, 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 эпикардального жира и более высокую частоту гипертензии и резистентности к инсулину [1, 4].

В кросс-секционном исследовании данных пациентов ( $n = 604$ ) с диагнозом розацеа или мигрени обнаружена распространенность мигрени у 54% пациентов с розацеа и у 65% пациентов с мигренью. Сопутствующая мигрень была значимо связана с признаками розацеа: гиперемией, глазными симптомами и жжением, тогда как папулы/пустулы были обратно связаны с сопутствующей мигренью. При этом не было обнаружено связи между сопутствующей мигренью и центральной лицевой эритемой, ринофимой, телеангиэктазиями, отеком или сухостью. Сопутствующая розацеа не была связана с каким-либо конкретным подтипом мигрени или тяжестью мигрени. Причинно-следственная связь между розацеа и мигренью неясна и требует дополнительных исследований, а также генетических и экспериментальных исследований для выявления возможной патофизиологической связи. Многие пациенты не знали о наличии у них сопутствующего заболевания с риском недолечения или неадекватного лечения пациентов, что приводило к высокой физической и психологической нагрузке, что говорит о необходимости междисциплинарного подхода к лечению розацеа и сопутствующих заболеваний [6].

Связь между розацеа и раком кожи остается небездательной, с противоречивыми сообщениями. Популяционное когортное исследование пациентов с розацеа ( $n = 11420$ ) 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 Кореи, показало, что примерно 95% случаев актинического кератоза, 91% базально-клеточной карциномы и 71% 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 от солнца у пациентов с розацеа [5].

Ввиду интереса к ассоциации между уровнями гомоцистеина в сыворотке и воспалительными заболеваниями кожи, такими как псориаз и гнойный гидраденит, и розацеа, исследование методом случай-контроль с охватом пациентов ( $n = 138$ ) с папуло-пустулезной розацеа и 58 из контрольной группы здоровых людей ( $n = 58$ ) 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 между пациентами с папуло-пустулезной розацеа и контрольной группой, 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 [7].

Розацеа и демодекоз являются распространенными заболеваниями лица в дерматологической практике. 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 эндо-

теля 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 демодексов, которые, по-видимому, являются необходимым фактором в причинно-следственной связи, в которой взаимодействуют множественные кофакторы 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 [8,9].

Представляет интерес вопрос связи климатических условий и клещей *Demodex* в патогенезе розацеа, особенно при ношении лицевых масок, например, из-за пандемии коронавирусной болезни. Анализ ( $n = 86$ ) японских пациентов, обычно носящих маски для лица, с розацеа и подобными заболеваниями показал, что сезон со средней температурой около  $20^{\circ}\text{C}$  является фактором риска развития розацеа и подобных заболеваний у людей, носящих маски для лица в Японии, а снижение числа клещей *Demodex* связано с ослаблением симптомов [10].

Розацеа оказывает значительное влияние на эмоциональное, социальное и профессиональное благополучие, а также на качество жизни пациентов. Из-за обезображивающих проявлений, 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 и беспокойства и склонны избегать разных социальных ситуаций, что снижает качество жизни больных. Качество жизни и психическое здоровье, как правило, значительно ухудшаются с увеличением тяжести заболевания [2,11–14].

На материале данных пациентов показано, что розацеа в значительной степени может предрасполагать пациентов к развитию депрессии и тревоги. У пациентов с розацеа повышен риск развития тревожных расстройств, в том числе генерализованного тревожного расстройства. Пациенты женского пола, пациенты с более низким уровнем образования, пациенты с фиматозным подтипом, пациенты, не получавшие лечения, и пациенты с психическими заболеваниями в анамнезе могут подвергаться особому риску тревожности, что необходимо учитывать для улучшения их самочувствия. Связанное с розацеа качество жизни снижается с увеличением количества назначаемых препаратов, а также с неконтролируемой активностью симптомов, особенно низкое качество жизни в связи с заболеванием отмечается у пациенток женского пола [2,3,15].

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 существует несколько одобренных вариантов лечения, доступных для решения этих проблем, 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, в конечном итоге, ухода за пациентами. 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 могут улучшить 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, для достижения такого результата. 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 [16].

На сегодняшний день используется несколько методов лечения с разными результатами. Лечение розацеа зависит от имеющихся признаков, их тяжести и воздействия. Общая профилактика розацеа включает бережный уход за кожей, защиту от солнца, предотвращение триггеров и изменение образа жизни. Рекомендации по лечению, основанные на фактических данных, включают местное применение бримонидина и оксиметазолина пристойкой 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. В то время как хирургическая или лазерная терапия может быть рассмотрена для клинически невоспаленной фимы, испытаний их полезности не проводилось. 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 [12,17,18].

Пациентов с только сосудистыми симптомами розацеа следует тщательно обследовать на наличие фолликулярных чешуек как признаков избыточного роста демодексов или фолликулярного отрубевидного лишая, чтобы таких пациентов, по крайней мере, можно лечить на ранней стадии с помощью акрицидного крема [8].

Данные о лечении розацеа ( $n = 20944$  пациентов), основанные на фенотипическом подходе, показали высокую достоверность для местного применения бримонидина и умеренной достоверности для местного применения оксиметазолина в отношении уменьшения временно персистирующей эритемы. Были доказательства низкой или средней достоверности для лазерной и интенсивной импульсной световой терапии в отношении эритемы и главным образом 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 (MR) 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 MR. Для тетрациклина и низких доз миноциклина были доказательства с низким уровнем достоверности. В отношении глазной розацеа имелись 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 [19,20].

Роль косметолога в лечении розацеа и поддержании ремиссии считается немаловажной. Косметолог, как более доступный для пациентов специалист, может помочь внедрить здоровые повседневные привычки, включая уход за кожей и привычки питания, а также поддерживать и опосредовать хорошее общение между пациентом и лечащим врачом пациента, тем самым улучшая соблюдение и обеспечивая долгосрочные удовлетворительные результаты. В рамках лечения пациентам косметолог может помочь обучить пациентов, страдающих розацеа, разработать эффективные программы домашнего ухода за кожей и дать рекомендации по процедурам в салонах красоты. Необходим правильный уход за кожей, включающий использование дермокосметики, очищение кожи и частые посещения салонов красоты для индивидуальных аппаратных процедур [13].

Защита от солнца является ключевой мерой профилактики розацеа при всех фототипах кожи. Особого внимания требует подбор цвета косметики, защищающей кожу. Лазерные вмешательства на сосудистых и фиматозных компонентах розацеа могут быть подходящими вариантами лечения розацеа [21].

Таким образом, современные исследования в основном сосредоточены на роли иммунитета и микроорганизмов в патогенезе розацеа. Существует острая необходимость в глобальных исследованиях для разработки современного комплексного лече-

ния розацеа, включая его патогенез, факторы риска, связь подтипов розацеа с диетой, сопутствующие заболевания, лечение и профилактику розацеа. Для выяснения общих патогенетических механизмов и генетических факторов между розацеа и раком кожи актуальны исследования в различных популяциях с подробными клиническими данными, генетическим анализом и более длительным периодом наблюдения. Оценка качества жизни больных розацеа представляет большой интерес для клинической практики и требует дальнейшего изучения. Розацеа, как хроническое воспалительное заболевание кожи, требует активного лечения во время обострений и превентивных стратегий для ограничения рецидивов. Помимо общего ухода за кожей существует несколько одобренных вариантов лечения, как местных, так и системных.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zhang J., Yan Y., Jiang P., Liu Z., Liu Y., Liu Y., Wang X., Li M., Xu Y. 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.
2. 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.
3. Incel Uysal P., Akdogan N., Hayran Y., Oktem A., Yalcin B. 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.
4. 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). doi: 10.2340/00015555—3668.
5. 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. doi: 10.2340/actadv.102.2563.
6. Wienholtz N. K.F., Christensen C. E., Zhang D. G., Rehnagel A. A., Byrnel H. V.S., Haugaard J. H., Ashina M., Thyssen J. P., Egeberg A. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine. *Front Med (Lausanne).* 2022;(9). doi: 10.3389/fmed.2022.1026447.
7. Chung B. Y., Kim H. O., Park C. W., Yang N. G., Kim J. Y., Eun Y. S., Chung E. H., Lee S. Y., Park Y. L., Lee S. H., Heo N. H., Shin M. J., Kim J. E. Relationships of Serum Homocysteine, Vitamin B12, and Folic Acid Levels with Papulopustular Rosacea Severity: A Case-Control Study. *Biomed Res Int.* 2022; 2022. doi: 10.1155/2022/5479626.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Yang F., Zhang Q., Song D., Liu X., Wang L., Jiang X. 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.
12. Kang C. N., Shah M., Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. *Skin Therapy Lett.* 2021;26(4):1—8.
13. Nowicka D., Chilicka K., Dziendziora-Urbińska I., Szygula R. Skincare in Rosacea from the Cosmetologist's Perspective: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;12(1). doi: 10.3390/jcm12010115.
14. Hu X. M., Li Z. X., Zhang D. Y., Yang Y. C., Zheng S. Y., Zhang Q., Wan X. X., Li J., Yang R. H., Xiong K. Current research and clinical

- trends in rosacea pathogenesis. *Heliyon*. 2022;8(10). doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10874.
15. Zierl S., Guertler A., Hildebrand J. A., Clanner-Engelshofen B. M., French L. E., Reinholz M. A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany. *Eur J Dermatol*. 2021;31(6):744—751. doi: 10.1684/ejd.2021.4165.
  16. van Zuuren E. J., Arents B. W.M., van der Linden M. M.D., Vermeulen S., Fedorowicz Z., Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):457—465. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7.
  17. 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.
  18. 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.
  19. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Tan J., van der Linden M. M.D., Arents B. W.M., Carter B., Charland L. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  7. Chung B. Y., Kim H. O., Park C. W., Yang N. G., Kim J. Y., Eun Y. S., Chung E. H., Lee S. Y., Park Y. L., Lee S. H., Heo N. H., Shin M. J., Kim J. E. Relationships of Serum Homocysteine, Vitamin B12, and Folic Acid Levels with Papulopustular Rosacea Severity: A Case-Control Study. *Biomed Res Int*. 2022; 2022. doi: 10.1155/2022/5479626.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. Yang F., Zhang Q., Song D., Liu X., Wang L., Jiang X. 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.
  12. Kang C. N., Shah M., Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. *Skin Therapy Lett*. 2021;26(4):1—8.
  13. Nowicka D., Chilicka K., Dzieńdziora-Urbińska I., Szyguda R. Skin-care in Rosacea from the Cosmetologist's Perspective: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;12(1). doi: 10.3390/jcm12010115.
  14. Hu X. M., Li Z. X., Zhang D. Y., Yang Y. C., Zheng S. Y., Zhang Q., Wan X. X., Li J., Yang R. H., Xiong K. Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis. *Heliyon*. 2022;8(10). doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10874.
  15. Zierl S., Guertler A., Hildebrand J. A., Clanner-Engelshofen B. M., French L. E., Reinholz M. A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany. *Eur J Dermatol*. 2021;31(6):744—751. doi: 10.1684/ejd.2021.4165.
  16. van Zuuren E. J., Arents B. W.M., van der Linden M. M.D., Vermeulen S., Fedorowicz Z., Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):457—465. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7.
  17. 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.
  18. 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.
  19. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Tan J., van der Linden M. M.D., Arents B. W.M., Carter B., Charland L. 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.
  20. 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.
  21. 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.

## REFERENCES

1. Zhang J., Yan Y., Jiang P., Liu Z., Liu Y., Liu Y., Wang X., Li M., Xu Y. 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.
2. 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.
3. Incel Uysal P., Akdogan N., Hayran Y., Oktem A., Yalcin B. 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.
4. 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). doi: 10.2340/00015555—3668.
5. 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. doi: 10.2340/actadv.102.2563.
6. Wienholtz N. K.F., Christensen C. E., Zhang D. G., Rechnagel A. A., Byrnel H. V.S., Haugaard J. H., Ashina M., Thyssen J. P., Egeberg A. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine. *Front Med (Lausanne)*. 2022;(9). doi: 10.3389/fmed.2022.1026447.

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 14.02.2023; одобрена после рецензирования 22.03.2023; принята к публикации 30.08.2023. The article was submitted 14.02.2023; approved after reviewing 22.03.2023; accepted for publication 30.08.2023.