

Обзорная статья

УДК 614.2

doi:10.25742/NRIPH.2023.02.009

К вопросу о распространенности розацеа в различных популяциях с учетом факторов риска, генетической предрасположенности и особенностей организации медицинской помощи

Ромина Наилевна Садыкова¹, Андрей Николаевич Плутницкий²,
Рустем Наилевич Мингазов^{3✉}, Юлия Андреевна Беспятых⁴

^{1,2}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;

^{1,3,4}ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва, Российская Федерация;

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

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю. М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства», г. Москва, Российская Федерация

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

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

³mrn85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3070-0967>

⁴JuliaBes@rcpcm.org, <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>

Аннотация. В статье приводится анализ современной научной литературы по вопросам распространенности на популяционном уровне одного из основных видов хронического воспалительного заболевания кожи — розацеа, а также обсуждаются факторы риска развития данного заболевания. Показано, что в большинстве стран мира розацеа диагностируется в среднем у 5,5% работоспособного активного населения преимущественно в возрасте 45–60 лет, причем ей подвержены как мужчины, так и женщины всех расово-этнических популяций, однако у мужчин болезнь протекает чаще в более тяжелой форме. Особый интерес представляет роль генетических факторов, врожденной и адаптивной иммунной системы, а также нейроваскулярной дисрегуляции, лежащей в основе спектра клинических признаков розацеа. В настоящее время алгоритм оказания медицинской помощи при розацеа развивается в соответствии с фенотипическим подходом, который рекомендуется несколькими региональными и национальными органами в клинической практике. Однако формальный переход к данному подходу все еще находится в зачаточном состоянии, и требуется значительная поддержка для его широкого внедрения в повседневную практику.

Ключевые слова: розацеа, распространенность, популяции, факторы риска, генетическая предрасположенность, оказание медицинской помощи, фенотипический подход, обзор.

Для цитирования: Садыкова Р. Н., Плутницкий А. Н., Мингазов Р. Н., Беспятых Ю. А. К вопросу о распространенности розацеа в различных популяциях с учетом факторов риска, генетической предрасположенности и особенностей организации медицинской помощи // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2023. № 2. С. 61—68. doi:10.25742/NRIPH.2023.02.009.

Review article

On the issue of the prevalence of rosacea in various populations, taking into account risk factors, genetic predisposition and the peculiarities of the organization of medical care

Romina N. Sadykova¹, Andrey N. Plutnicki², Rustem N. Mingazov^{3✉}, Julia A. Bespyatykh⁴

^{1,2}Biomedical University of Innovation and Continuing Education of the State Scientific Center of the Russian Federation — A. I. Burnazyan Federal Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

^{1,3,4}N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russian Federation;

³Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

⁴Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency

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

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

³mrn85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3070-0967>

⁴JuliaBes@rcpcm.org, <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>

Annotation. The article provides an analysis of modern scientific literature on the prevalence at the population level of one of the main types of chronic inflammatory skin disease — rosacea, and also discusses the risk factors for the development of this disease. It has been shown that in most countries of the world, rosacea is diagnosed on average in 5.5% of the able-bodied active population, mainly at the

age of 45–60, and both men and women of all racial and ethnic populations are affected, but in men the disease occurs more often in more severe form. Of particular interest is the role of genetic factors, the innate and adaptive immune system, and neurovascular dysregulation underlying the spectrum of clinical signs of rosacea. Currently, the rosacea care algorithm is evolving in accordance with the phenotypic approach recommended by several regional and national authorities in clinical practice. However, the formal transition to this approach is still in its infancy, and significant support is required for its widespread adoption in everyday practice.

Key words: *rosacea, prevalence, populations, risk factors, genetic predisposition, medical care, phenotypic approach, review.*

For citation: Sadykova R. N., Plutnicki A. N., Mingazov R. N., Bespyatykh J. A. On the issue of the prevalence of rosacea in various populations, taking into account risk factors, genetic predisposition and the peculiarities of the organization of medical care. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health.* 2023;(2):61–68. (In Russ.). doi:10.25742/NRIPH.2023.02.009.

Известно, что одним из наиболее распространенных среди населения видов хронического воспалительного дерматоза является розацеа. Данный дерматоз поражает центральную область лица, включая щеки, подбородок, нос, а также центральную часть лба. Первые упоминания о высокой распространенности данного кожного заболевания встречаются в научных трудах еще в 1885 г. Симптомы розацеа условно делятся на первичные (телеангиэктазии, транзиторная эритема (приливы), стойкая эритема, куполообразные красные папулы с пустулами или без них и без телеангиэктазии), и вторичные (приподнятые красные бляшки, грубая и шелушащаяся кожа, создающая ощущение сухости кожи, мягкий или твердый отек лица, глазные проявления и фиматозные изменения, субъективные ощущения жжения либо покалывания) признаки. Отмечается, что розацеа может возникать и на теле, при этом как в сочетании с лицевыми симптомами, так и без них. Диагноз основывается на соматических симптомах и истории болезни пациента, а также на исключении таких заболеваний как акне или красная волчанка. У многих пациентов диагноз розацеа ставится, если любой из четырех первичных симптомов плюс один или несколько вторичных симптомов подтверждаются при клиническом обследовании. Исследователи указывают на свойственную данному заболеванию хронизацию с частыми обострениями [1–6].

Большинство ученых считают, что сегодня распространенность розацеа составляет около 5,5% среди взрослого населения, однако описаны уровни распространенности в отдельных популяциях, достигающие 22%. Данные различия объясняются особенностями применяемых дизайнов исследования, спецификой не только методологии, но и изучаемых популяций, в том числе географических мест их положения, социально-этнического восприятия болезни. Вместе с тем, отмечается, что в различных странах более чем у половины пациентов с розацеа наблюдаются глазные симптомы, включая сухость, ощущение инородного тела, светобоязнь, конъюнктивит, блефарит и, в редких случаях, кератит, который может приводить к ухудшению зрения [1,2,7,8,9].

Общность первичных и вторичных признаков проявления розацеа отмечается и по результатам крупнейшего исследования, проведенного в Германии с охватом 777 пациентов, страдающих розацеа. К наиболее частым клиническими проявлениям при розацеа были отнесены: приливы крови у 93,4% пациентов ($n = 726$), папулы/пустулы — у 79,0% ($n =$

613), телеангиэктазии — 75,9% ($n = 590$), субъективные симптомы дискомфорта — 88,9% ($n = 691$). Кроме того, выявлено, что изменения температуры и ультрафиолетового излучения являются мощными триггерами у абсолютного большинства пациентов: 86,3% и 77,7% соответственно. Однако, несмотря на типичные проявления и клинические признаки, заболевание часто не диагностировалось лечащими врачами при терапевтических и других видах приемов [10].

Типичным для многих популяций является возраст начала розацеа: как правило после 30 лет, но наиболее часто в возрасте 45–60 лет. Детская розацеа в популяциях встречается редко и обычно связана с семейным анамнезом заболевания. Однако описаны случаи, когда глазная розацеа возникала в раннем возрасте — на 22 месяце жизни детей [2,8,9].

Некоторые исследователи полагают, что женщины более склонны к развитию розацеа, в тоже время, у мужчин болезнь чаще протекает в более тяжелых формах [2,8]. Характерным является одинаковое распределение подтипов розацеа среди мужчин и женщин, за исключением фиматозной розацеа, преимущественно в области носа (ринофима), которая чаще встречалась у мужчин [7,11].

Известно, что розацеа преимущественно выявляется у людей со светлой кожей кельтского и северо-европейского происхождения. Однако распределение подтипов розацеа может варьировать среди разных расово-этнических популяций. Так, исследования в Африке показали самую низкую долю эритематозно-телеангиэктатической розацеа. Показатели распространенности розацеа в азиатских сообществах плохо охарактеризованы, по оценкам в пределах 0,97–10,6% в Китае и странах Юго-Восточной Азии. Исследование, проведенное в 2011 г. японскими дерматологами с охватом 67 448 пациентов, показало, что диагноз розацеа ставился лишь в 0,22% случаев [5,7,11,12].

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность розацеа намного ниже у людей с более темным фототипом по Фитцпатрику (фототипы IV–VI) по сравнению со светлокожими людьми (фенотипы кожи по Фитцпатрику I или II). Однако неясно, связано ли это с истинным различием в распространенности или различиями в применяемых методах диагностики. У пациентов с темной кожей характерные проявления розацеа, особенно центрофациальная эритема, могут быть замаскированы, что затрудняет своевременную постановку диагноза. По некоторым оценкам, во всем мире распространенность розацеа среди людей с темной ко-

жей достигает 40 миллионов случаев. Несмотря на эти данные, некоторые исследования по-прежнему позиционируют розацеа как болезнь светложких людей, что приводит к восприятию того, что она не встречается у людей с более темным фототипом, что, безусловно, способствует прогрессированию заболевания и в дальнейшем отрицательно влияет на качество жизни людей. Поэтому розацеа следует дифференцировать, если у пациента имеются акнеформные поражения без комедонов или акне, не реагирующие на терапию. Кроме того, в различных группах пациентов следует применять различные стратегии, помогающие в своевременной диагностике и эффективном лечении розацеа у пациентов с разным цветом кожи, а также подходы с целью повышения осведомленности пациентов и уменьшения принципиальных различий в лечении розацеа [13,14,15].

Литературные данные последних лет отражают тот факт, что этиология и патофизиология розацеа изучены недостаточно полно. Недавние достижения в области фундаментальных исследований подчеркнули роль генетических факторов, врожденной и адаптивной иммунной системы, а также нейроваскулярной дисрегуляции, лежащей в основе спектра клинических признаков розацеа. Эндогенные и экзогенные стимулы могут инициировать и усугублять развитие розацеа. У пациентов с розацеа есть несколько триггеров обострения, включая факторы окружающей среды, такие как нарушение эпидермального барьера, повышенная чувствительность к внешним раздражителям, прежде всего таким, как наличие резких изменений температуры воздуха, продолжительное нахождение на жаре или холоде, воздействие ультрафиолетового излучения, а также наличие тяжелых физических нагрузок, психологического стресса, употребление определенных продуктов питания и алкогольных напитков. Кроме того, многие ученые указывают на влияние таких внешних раздражителей, как химические вещества и биологические агенты, в частности клещи рода *Demodex*, *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Helicobacter pylori* и *Bartonella quintana*. Активация врожденной иммунной системы через толл-подобный рецептор 2 (TLR2), ионные каналы транзитного рецепторного потенциала (TRP) и провоспалительные цитокины способствуют клиническим проявлениям розацеа [2,5,7,16].

Известно, что применение различных диет и употребление определенных продуктов питания вызывают или ухудшают симптомы розацеа. Наиболее частыми триггерами являются алкоголь, острая пища, продукты, содержащие коричневый альдегид (например, помидоры, цитрусовые, шоколад), горячие напитки, кофеин, ваниль, ниацин, молочные продукты и продукты, богатые гистамином (например, выдержанный сыр, вино, мясные полуфабрикаты). Некоторые продукты питания, по-видимому, играют защитную роль, например, содержащие омега-3, которые защищают от глазной розацеа. На материалах проведенного клинического исследования случай-контроль (n = 2063) показано, что высокока-

лорийное чаепитие (3 раза/день), неферментированный и горячий чай были связаны с повышенным риском приливов крови к лицу, соответственно, риском развития розацеа. Взаимосвязь между некоторыми продуктами питания и подтипом розацеа неоднозначна, и в нескольких исследованиях, были показаны противоречивые результаты. Например, алкоголь усиливает приливы, а жирная пища вызывает как эритематозно-телеангиэктатическую, так и фиматозную розацеа у восприимчивых людей. Имеются доказательства и гипотезы о роли микробиома кожи и кишечника и потенциально полезных диетических факторах, таких как пробиотики, пребиотики и диеты с высоким содержанием клетчатки. Хотя некоторые виды пищи могут быть связаны с обострением розацеа, в настоящее время не существует единых рекомендаций, которые можно было бы применить ко всем пациентам [12,17,18].

В плане изучения влияния факторов риска на развитие розацеа представляет интерес работа по изучению взаимосвязи между показателями индекса массы тела (ИМТ) пациентов с розацеа (n = 1347) и данных здоровых добровольцев (n = 1290). Взаимосвязи между недостаточной массой тела, избыточной массой тела/ожирением, употреблением острой пищи в отношении риска развития розацеа легкой и средней степени тяжести, папуло-пустулезной розацеа (ППР) или фиматозной розацеа (ФР) обнаружено не было. А недостаточная масса тела и избыточная масса тела/ожирение не были значимо связаны с возникновением розацеа. Употребление острой пищи в значительной степени имело связь при недостаточном весе на риск развития эритематозно-телеангиэктатической розацеа и при избыточной массе тела/ожирении с риском тяжелой формы розацеа. Недостаток веса был связан с повышенным риском эритематозно-телеангиэктатической розацеа среди тех, кто не употреблял острую пищу, но связь была ослаблена до незначительного уровня при смешивании с фактором острой пищи. Среди умеренно употребляющих острую пищу, избыточный вес/ожирение ассоциировались со сниженным риском тяжелой формы розацеа, но избыточная масса тела/ожирение были незначительно связаны с тяжелой формой розацеа среди тех, кто не употреблял острую пищу либо среди потребителей тяжелой острой пищи. В целом, масса тела сама по себе не была значимо связана с розацеа, но взаимосвязь между массой тела и потреблением острой пищи рассматривалась как риск возникновения и усугубления течения розацеа [19].

В последние годы была выдвинута гипотеза о генетической предрасположенности розацеа из-за более высокой частоты ее распространенности среди северных европейцев (особенно кельтского населения), отягощенности семейных анамнезов, конкордантности близнецов и связи с аутоиммунными заболеваниями. Сообщается, что до одной трети пациентов с розацеа имеют выраженный отягощенный семейный анамнез. Эпидемиологические данные о внутрисемейной передаче розацеа ограничены несколькими поколениями и отсутствием кли-

нической информации, поскольку результаты часто получены только с помощью самостоятельно заполняемых анкет или онлайн-опросов. Оценка данных о внутрисемейной передаче розацеа в шести поколениях пациентов с розацеа ($n = 130$), включая вертикальную, горизонтальную и комбинированную передачу, показала, что 64 из 130 пациентов (49,2%) были положительными по выявляемости у членов семьи с розацеа. Расширение поиска на всех потенциальных больных родственников, включая родителей и потомство пациентов с розацеа, может способствовать ранней диагностике наряду с принятием правильных терапевтических вмешательств и образовательных программ для предотвращения воздействия провоцирующих или усугубляющих факторов [20].

В этой связи генетические аспекты изучения розацеа привлекают все больше внимания в парадигме исследования розацеа [3,21,22,23].

Полногеномное ассоциативное исследование групп ($n = 22\,952$; 2 618 случаев розацеа и 20 334 контрольных случаев) выявило значимые однонуклеотидные полиморфизмы (от англ. single-nucleotide polymorphism, SNP) и аллельные варианты гена HLA, ассоциированные с розацеа. Подтвержденный SNP, rs763035, располагается в межгенном участке между генами HLA-DRA и BTNL2. Кроме того, три аллеля HLA: HLA-DRB1*03:01, HLA-DQB1*02:01, и HLA-DQA1*05:01, были в значительной степени связаны с розацеа. В целом, идентифицированные в этом исследовании варианты генов подтверждают концепцию генетической природы розацеа и представляют собой кандидаты-мишени для будущих исследований в целях углубления понимания этиологии и терапии розацеа [21]. В другой крупной работе было проведено полногеномное ассоциативное исследование тяжести симптомов розацеа среди лиц ($n=73\,265$) европейского происхождения и выявлено семь локусов, варианты которых ассоциированы с розацеа. Были обнаружены вероятные области генов или эффекторных генов, включая IRF4, область человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), окруженную PSMB9 и HLA-DMB, HERC2-OCA2, SLC45A2, IL13, область, окруженная NRXN3 и DIO2, и регион, окруженный OVOL1 и SNX32. Все ассоциации с розацеа были новыми, за исключением локуса HLA. Два из этих локусов (HERC2-OCA2 и SLC45A2) ранее были связаны с фенотипами кожи и пигментацией, два из этих локусов связаны с фенотипами иммуновоспаления (IL13 и PSMB9-HLA-DMA), один связан с обеими категориями (IRF4). Показана дифференциальная экспрессия генов в пределах трех локусов (PSMB9-HLA-DMA, HERC2-OCA2 и NRXN3-DIO2) в ранее опубликованном клиническом исследовании транскриптомики розацеа, в котором сравнивались пораженные и неповрежденные образцы. Выявленные локусы обеспечивают специфичность воспалительных механизмов при розацеа и определяют потенциальные пути терапевтического вмешательства [23].

Дополнительные ассоциации с аллелями HLA и иммуноопосредованными расстройствами могут говорить о роли иммунорегулирующих генов и врожденного и адаптивного иммунитета при розацеа [22]. Выявленные полиморфизмы позволили разработать диагностические тест-панели для выявления соответствующих мутаций в геноме и определения рисков развития розацеа. Внедрение подобного повсеместного скрининга населения, особенно в группах риска, позволит своевременно выявлять патогенные формы и назначать терапию. Все это будет способствовать снижению частоты развития тяжелых форм заболевания и, безусловно, будет способствовать повышению качества жизни.

Недавно проведенные исследования показывают, что генетические факторы и компоненты окружающей среды могут вызывать иницирование и обострение розацеа из-за нарушения регуляции врожденной и адаптивной иммунной системы. Триггерные факторы также приводят к высвобождению различных медиаторов, таких как кератиноциты (например, кателицидин, фактор роста эндотелия сосудов и эндотелин-1), эндотелиальные клетки (оксид азота), тучные клетки (кателицидин и матриксные металлопротеиназы), макрофаги (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли, матриксные металлопротеиназы и интерлейкин-26), а также Т-хелперные клетки типа 1 (TH1) и TH17. Кроме того, данные факторы могут напрямую взаимодействовать с нервными окончаниями в коже и с помощью нейроваскулярных и нейроиммунных активных нейропептидов приводить к проявлению очагов розацеа [3,8].

Понимание патогенеза розацеа претерпело большие изменения на основании новых знаний в иммунологии, микробиологии, генетике, нейрогенетике и дерматологии. В настоящее время основные исследования сосредоточены на роли иммунитета и микроорганизмов в патогенезе розацеа. Многие ученые уделяют повышенное внимание патогенезу розацеа из-за наличия сложного взаимодействия и/или совместной сети генетических, микробных, иммунологических, нейрогенных и кожных барьерных факторов, что дополнительно иллюстрирует хроническую, а не острую природу этого воспалительного заболевания. Различные факторы риска и наличие сопутствующих заболеваний также вносят свой вклад в патогенез розацеа [9].

Современные классификации розацеа основаны либо на «заранее сформированных» клинических подтипах (эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный и глазной), либо на индивидуальном анализе представленного фенотипа розацеа [3]. В 2002 г. Национальное общество розацеа (от англ. National Rosacea Society, NRS) собрало экспертный комитет для разработки первой стандартной классификации розацеа. Впервые была предложена система диагностики и классификации на основе подтипов розацеа, которая должна была обновляться по мере роста научных знаний и расширения базы клинического опыта. Данная классификация признает розацеа синдромом, который

всесторонне описывается четырьмя различными клиническими подтипами, определяемыми как эритематозно-телеангиэктатическая, папуло-пустулезная, фиматозная и глазная розацеа. Представленная классификация первой, систематизировала диагностику розацеа в медицинской практике и предоставила гибкие критерии для эффективной оценки терапевтического успеха в каждом подтипе. Внедрение этого нового инструмента в повседневную медицинскую практику привело к заметному улучшению медицинской помощи пациентам с розацеа во всем мире. В целом, классификация предполагает переход от одного подтипа к другому с течением времени и, таким образом, поддерживает тенденцию не учитывать отклонения в проявлениях розацеа и совпадения между подтипами. Научный прогресс со времени появления первой классификации розацеа в сочетании с клиническим опытом способствовал модернизированному взгляду на патофизиологию розацеа как на результат многовариантных болезненных процессов, которые лежат в основе клинических проявлений розацеа у конкретных пациентов [3,24,25].

Частота традиционно выделяемых подтипов розацеа среди пациентов сегодня остается еще не до конца уточненной. Однако по материалам исследования, проведенного в 2022 г. с участием пациентов с розацеа ($n = 9190$), было определено, что суммарная доля эритематозно-телеангиэктатической розацеа составляет 56,7%, папуло-пустулезной розацеа — 43,2%, фиматозной розацеа — 7,4%, а розацеа глаз — 11,1%. Сделан обоснованный вывод, что эритематозно-телеангиэктатическая и папуло-пустулезная розацеа являются наиболее распространенными подтипами [11].

Считается, что окулярная розацеа — особое проявление розацеа с неизвестной этиологией. У пациентов с розацеа описаны изменения поверхности глаза, такие как блефарит и конъюнктивит. Но исследования, изучающие связь розацеа с более широким спектром глазных заболеваний, до настоящего времени являются малочисленными и ограниченными по количеству наблюдений. Так, известно, что первичный демодекоз представляет собой сыпь, вызываемую клещами рода *Demodex*, но при этом данных о частоте поражения глаз при первичном демодекозе недостаточно [26,27,28].

Анализ данных пациентов ($n = 777$) с розацеа по результатам исследования, проведенного в Германии, показал, что вовлечение поражения глаз было в значительной степени связано с наличием кожных симптомов, что влияло на общее самочувствие пациентов и общую удовлетворенность лечением. Большинство пациентов сообщали о глазных симптомах (399/777, 51,4%), включая покраснение глаз (179/399, 44,9%), зуд (187/399, 46,9%), ячмень или халязион (309/399, 77,4%) и сухость глаз (108/399, 27,1%). Розацеа глаз была подтверждена в 149/309 случаях, среди пациентов, обратившихся к офтальмологу (48,2%). При этом около половины демодекс-позитивных пациентов (21/45, 46,7%) проявляли глазные симптомы [26].

Исследование, проведенное в Южной Корее на основе 12-летнего наблюдения и мониторинга почти 13 тысяч пациентов с розацеа ($n = 12936$), дало возможность выявить зависимость между розацеа и блефаритом, конъюнктивитом, глаукомой, синдромом сухого глаза и халязионом. У лиц женского пола и лиц моложе 50 лет обнаружены более высокие риски на халязион. Сопутствующие заболевания глаз (глаукома, синдром сухого глаза и халязион, а также блефарит и конъюнктивит) чаще распространены среди больных с розацеа, что является доказательством применения комбинированного лечения [27].

По данным двух других исследований, проведенных в 2020 г. и включающим анализ частоты демодекозного блефарита у больных розацеа ($n = 58$) и первичным демодекозом ($n = 33$) по сравнению со здоровыми людьми ($n = 31$), было выявлено, что у пациентов с первичным демодекозом и папуло-пустулезной розацеа повышенное количество ресничных клещей и значительно более высокая частота блефарита, чем в контрольной группе. Исследование пациентов с розацеа ($n = 40$) и контрольной группы без розацеа ($n = 40$) показало более высокую частоту и тяжесть инвазии демодексом на лице у пациентов с розацеа по сравнению с контрольной группой. Количество демодексов в фолликулах ресниц было значительно выше у пациентов с розацеа эритематозно-телеангиэктатического типа, чем в контрольной группе. У пациентов с розацеа не было увеличения частоты блефарита, но при наличии блефарита уровень присутствия демодексов в этой группе был выше. Выявлена статистически значимая связь между присутствием *Demodex* в ресницах и зудом глаз у людей без блефарита. В этой связи необходимо, чтобы каждый демодекс-положительный пациент был обследован на наличие ресничного клеща для предотвращения возможного хронического блефарита [28,29].

Представляет исследовательский интерес назальная розацеа, которая может быть выделена как самостоятельное заболевание, при этом фенотипические характеристики и факторы риска назальной розацеа остаются до сих пор малоизвестными. Ретроспективное исследование данных больных розацеа ($n = 1615$) и здоровых контрольной группы ($n = 1501$) включало 927 (57,4%), 647 (40,1%) и 41 (2,5%) случаев неназальной, промежуточной и назальной розацеа соответственно. Среди 41 больного с назальной розацеа у всех (100,0%) была зафиксирована эритема, а в 17 случаях (41,5%) — фиматозные изменения. По сравнению с контрольной группой, мужской пол, ожирение и употребление алкоголя были факторами риска назальной розацеа. Среди пациентов с назальными поражениями семейный анамнез розацеа был фактором риска носовых фиматозных изменений, а тип кожи IV по Фитцпатрику был защитным фактором. Можно считать, что назальная розацеа имеет относительно специфические клинические признаки и независимые факторы риска, что позволяет предположить, что это может быть особый тип розацеа [30].

Примечательно, что растущий объем научных данных свидетельствует о том, что патогенез розацеа может играть жизненно важную роль в систематических патологических изменениях или быть маркером повышенного/сниженного риска системного заболевания. Более чем столетняя история исследований розацеа демонстрирует тенденцию к резкому увеличению количества публикаций с 2002 г., с наибольшими последовательными темпами роста и постепенным увеличением в последнее десятилетие, достигнув пика в 2011—2015 и 2020—2021 гг., что может быть связано с установленным стандартом системы классификации и диагностических критериев Экспертным комитетом Национального общества розацеа [9]. Топ-100 самых цитируемых статей были опубликованы в период с 1971 по 2015 гг. В общей сложности 79 различных первых авторов были из 20 разных стран [4].

За последние 15 лет появилось новое понимание патогенеза и патофизиологии розацеа, были обнаружены ограничения подтипового подхода, что привело к необходимости более персонализированного подхода в соответствии с последними исследованиями и клиническим опытом. В 2017 г. глобальный проект ROSacea CONsensus (ROSCO), международная группа экспертов, в которую входят дерматологи и офтальмологи из Африки, Азии, Европы, Северной Америки и Южной Америки, разработал Консенсус ROSCO с рекомендацией перейти от подтипового к фенотипическому подходу в диагностике, классификации и лечении розацеа, что соответствует подходам NRS и Американского сообщества по проблемам акне и розацеа (от англ. American Acne & Rosacea Society, AARS). Фенотипический подход допускает диагностику и лечение розацеа в соответствии с характерными особенностями конкретного заболевания, а не группирование в заранее определенные подтипы. В целом, фенотипический подход индивидуализирует помощь и оптимизирует результаты лечения персонально для каждого пациента, нацелившись на аспекты, наиболее беспокоящие пациента, и облегчает использование комбинированной терапии, когда это необходимо, для устранения нескольких проявлений и оптимизации клинических результатов и улучшения качества жизни. Фенотипический подход все чаще используется в основных на фактических данных систематических обзорах, национальных рекомендациях по лечению и обсуждениях в профессиональных сообществах. В настоящее время оказание медицинской помощи при розацеа развивается в соответствии с фенотипическим подходом, который рекомендуется несколькими региональными и национальными органами для использования в клинической практике. Однако формальный переход к данному подходу все еще находится в зачаточном состоянии, и требуется значительная поддержка со стороны медицинского сообщества для его широкого внедрения в повседневную практику [2,24,25,31].

В настоящее время, на этапе перехода к фенотипическому подходу к розацеа, разрабатываются различные дополнения. Так, в дополнение к глобаль-

ным рекомендациям ROSCO группа экспертов (19 дерматологов и 2 офтальмолога) рекомендует во время консультаций обсуждать заболевание с пациентами, используя определенные вопросы для облегчения беседы. Между врачом и пациентом должен быть постоянный диалог с охватом определенных факторов для достижения максимальных результатов. На основе согласованных шагов разработаны Прототип клинического инструмента (Rosacea Tracker) и тематические исследования пациентов [25].

Несколько групп экспертов отмечают, что существующие шкалы для оценки качества жизни пациентов с розацеа недостаточны, включая единственный инструмент, специфичный для розацеа (Rosacea Quality of Life; RosaQoL), который упускает из виду некоторые особенности заболевания и не указывает на клинически значимые различия. В этой связи отмечается потребность в клинически выверенных инструментах, которые легко использовать на практике и подходящие для всех типов кожи [31].

Известно, что каждый тип кожи требует определенного ухода и применения специфичных для данного типа кожи косметических средств и косметологических процедур не только с целью замедления признаков старения, пигментации, предотвращения воспалений кожи, но и предотвращения рисков заболеваний кожи. Комбинации генов, относящиеся к определенным категориям кожи, играют роль в защите кожи и определяют здоровье кожи. В настоящее время в дерматологии все шире используются методики комплексного генетического исследования кожи, создаются базы данных по дерматогенетике, разрабатываются методы персонализированного подхода к уходу за кожей, направленных на поддержание ее здоровья. Скрининговое тестирование в раннем возрасте может помочь в выборе правильной тактики ведения и мониторинга кожных заболеваний, выявлении патологий, включая розацеа.

Таким образом, анализ данных литературы последних лет позволил определить, что распространенность розацеа составляет около 5,5% работоспособного активного населения преимущественно в возрасте 45—60 лет. При этом глазная розацеа может возникнуть даже в раннем возрасте, на 22 месяце жизни ребенка. Розацеа подтверждены как мужчины, так и женщины всех расово-этнических популяций, при этом у мужчин чаще болезнь протекает в тяжелой форме. Распределение подтипов розацеа происходит почти одинаково среди мужчин и женщин, за некоторым исключением. У людей с кожей темного цвета могут возникнуть трудности в диагностике розацеа. Подчеркивается роль генетических факторов, врожденной и адаптивной иммунной системы, а также нейроваскулярной дисрегуляции, лежащей в основе спектра клинических признаков розацеа. В настоящее время оказание медицинской помощи при розацеа развивается в соответствии с фенотипическим подходом, который рекомендуется несколькими региональными и национальными органами. Однако формальный переход к

данному подходу все еще находится в зачаточном состоянии, и требуется значительная поддержка для его широкого внедрения в повседневную клиническую практику.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 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). doi: 10.3390/jcm12010115.
- Kang C. N., Shah M., Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. *Skin Therapy Lett*. 2021;26(4):1-8.
- Buddenkotte J., Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018;7. doi: 10.12688/f1000research.16537.1
- Wang Y., Zhang H., Fang R., Tang K., Sun Q. The top 100 most cited articles in rosacea: a bibliometric analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):2177-2182. doi: 10.1111/jdv.16305.
- 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.
- Schaller M., Dirschka T., Lonne-Rahm S. B., Micali G., Stein Gold L. F., Tan J., Del Rosso J. The Importance of Assessing Burning and Stinging when Managing Rosacea: A Review. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(10). doi: 10.2340/actadv.v101.356.
- 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.
- Gether L., Overgaard L. K., Egeberg A., Thyssen J. P. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282-289. doi: 10.1111/bjd.16481.
- 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.
- 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.
- Barakji Y. A., Rønnstad A. T. M., Christensen M. O., Zachariae C., Wienholtz N. K. F., Halling A. S., Maul J. T., Thomsen S. F., Egeberg A., Thyssen J. P. Assessment of Frequency of Rosacea Subtypes in Patients With Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(6):617-625. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0526.
- Alia E., Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin Dermatol*. 2022;40(2):122-127. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.10.004.
- 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.2021-11-1.
- 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.
- Alexis A. F., Callender V. D., Baldwin H. E., Desai S. R., Rendon M. I., Taylor S. C. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1722-1729. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
- 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.
- Searle T., Ali F. R., Carolides S., Al-Niaimi F. Rosacea and Diet: What is New in 2021? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(12):49-54.
- Wang B., Yan B., Zhao Z., Tang Y., Huang Y. X., Jian D., Shi W., Xie H., Wang Y., Li J. Relationship Between Tea Drinking Behaviour and Rosacea: A Clinical Case-control Study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(6). doi: 10.2340/00015555-3849.
- Wang B., Huang X., Zhao Z., Tang Y., Xie H., Deng Z., Li J. Interaction between body weight status and spicy food consumption on the risk of rosacea: A multi-central, hospital-based, case-control study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(7):3068-3077. doi: 10.1111/jocd.14556.
- 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.

- Chang A. L. S., Raber I., Xu J., Li R., Spitale R., Chen J., Kiefer A. K., Tian C., Eriksson N. K., Hinds D. A., Tung J. Y. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(6):1548-1555. doi: 10.1038/jid.2015.53.
- Awosika O., Oussedik E. Genetic Predisposition to Rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):87-92. doi: 10.1016/j.det.2017.11.002.
- Aponte J. L., Chiano M. N., Yerges-Armstrong L. M., Hinds D. A., Tian C., Gupta A., Guo C., Fraser D. J., Freudenberg J. M., Rajpal D. K., Ehm M. G., Waterworth D. M. 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.
- Gallo R. L., Granstein R. D., Kang S. et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148-155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037.
- Schaller M., Almeida L. M. C., Bewley A., Cribier B., Del Rosso J., Dlova N. C., Gallo R. L. et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):269-276. doi: 10.1111/bjd.18420.
- Zierl S., Hildebrand J. A., Guertler A., Dietrich C., Clanner-Engelshofen B. M., French L. E., Reinholz M. Clinical clues to identify patients with ocular rosacea — a Germany-wide epidemiologic analysis. *Int J Dermatol*. 2022;61(7):880-885. doi: 10.1111/ijd.16235.
- Woo Y. R., Cho M., Ju H. J., Bae J. M., Cho S. H., Lee J. D., Kim H. S. Ocular Comorbidities in Rosacea: A Case-Control Study Based on Seven Institutions. *J Clin Med*. 2021;10(13). doi: 10.3390/jcm10132897.
- Sarac G., Cankaya C., Ozcan K. N., Cenk H., Kapicioglu Y. K. Increased frequency of Demodex blepharitis in rosacea and facial demodicosis patients. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(5):1260-1265. doi: 10.1111/jocd.13150.
- Ogrum A., Alim S. In which rosacea patients should Demodex in the eyelashes be investigated? *Niger J Clin Pract*. 2020;23(8):1039-1043. doi: 10.4103/njcp.njcp_590_18.
- Wu A. K., Liu F. F., Xie H. F., Zhao Z. X., Tang Y., Huang Y. X., Jian D., Shi W., Wang B., Li J. Clinical Features and Risk Factors for Nasal Rosacea: A Hospital-Based Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(6):1953-1963. doi: 10.1007/s13555-021-00605-w.
- Tan J., Berg M., Gallo R. L., Del Rosso J. Q. Applying the phenotype approach for rosacea to practice and research. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):741-746. doi: 10.1111/bjd.16815.

REFERENCES

- 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). doi: 10.3390/jcm12010115.
- Kang C. N., Shah M., Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. *Skin Therapy Lett*. 2021;26(4):1-8.
- Buddenkotte J., Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018;7. doi: 10.12688/f1000research.16537.1
- Wang Y., Zhang H., Fang R., Tang K., Sun Q. The top 100 most cited articles in rosacea: a bibliometric analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):2177-2182. doi: 10.1111/jdv.16305.
- 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.
- Schaller M., Dirschka T., Lonne-Rahm S. B., Micali G., Stein Gold L. F., Tan J., Del Rosso J. The Importance of Assessing Burning and Stinging when Managing Rosacea: A Review. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(10). doi: 10.2340/actadv.v101.356.
- 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.
- Gether L., Overgaard L. K., Egeberg A., Thyssen J. P. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282-289. doi: 10.1111/bjd.16481.
- 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.
- 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.
11. Barakji Y. A., Rønnstad A. T. M., Christensen M. O., Zachariae C., Wienholtz N. K. F., Halling A. S., Maul J. T., Thomsen S. F., Egeberg A., Thyssen J. P. Assessment of Frequency of Rosacea Subtypes in Patients With Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(6):617-625. doi: 10.1001/jama-dermatol.2022.0526.
12. Alia E., Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin Dermatol.* 2022;40(2):122-127. doi: 10.1016/j.clin-dermatol.2021.10.004.
13. 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.2021-11-1.
14. 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.
15. Alexis A. F., Callender V. D., Baldwin H. E., Desai S. R., Rendon M. I., Taylor S. C. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1722-1729. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
16. 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.
17. Searle T., Ali F. R., Carolides S., Al-Niaimi F. Rosacea and Diet: What is New in 2021? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(12):49-54.
18. Wang B., Yan B., Zhao Z., Tang Y., Huang Y. X., Jian D., Shi W., Xie H., Wang Y., Li J. Relationship Between Tea Drinking Behaviour and Rosacea: A Clinical Case-control Study. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(6). doi: 10.2340/00015555-3849.
19. Wang B., Huang X., Zhao Z., Tang Y., Xie H., Deng Z., Li J. Interaction between body weight status and spicy food consumption on the risk of rosacea: A multi-central, hospital-based, case-control study. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(7):3068-3077. doi: 10.1111/jocd.14556.
20. 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.
21. Chang A. L. S., Raber I., Xu J., Li R., Spitale R., Chen J., Kiefer A. K., Tian C., Eriksson N. K., Hinds D. A., Tung J. Y. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(6):1548-1555. doi: 10.1038/jid.2015.53.
22. Awosika O., Oussedik E. Genetic Predisposition to Rosacea. *Dermatol Clin.* 2018;36(2):87-92. doi: 10.1016/j.det.2017.11.002.
23. Aponte J. L., Chiano M. N., Yerges-Armstrong L. M., Hinds D. A., Tian C., Gupta A., Guo C., Fraser D. J., Freudenberg J. M., Rajpal D. K., Ehm M. G., Waterworth D. M. 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.
24. Gallo R. L., Granstein R. D., Kang S. et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):148-155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037.
25. Schaller M., Almeida L. M. C., Bewley A., Cribier B., Del Rosso J., Dlova N. C., Gallo R. L. et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):269-276. doi: 10.1111/bjd.18420.
26. Zierl S., Hildebrand J. A., Guertler A., Dietrich C., Clanner-Engelshofen B. M., French L. E., Reinholz M. Clinical clues to identify patients with ocular rosacea — a Germany-wide epidemiologic analysis. *Int J Dermatol.* 2022;61(7):880-885. doi: 10.1111/ijd.16235.
27. Woo Y. R., Cho M., Ju H. J., Bae J. M., Cho S. H., Lee J. D., Kim H. S. Ocular Comorbidities in Rosacea: A Case-Control Study Based on Seven Institutions. *J Clin Med.* 2021;10(13). doi: 10.3390/jcm10132897.
28. Sarac G., Cankaya C., Ozcan K. N., Cenik H., Kapicioglu Y. K. Increased frequency of Demodex blepharitis in rosacea and facial demodicosis patients. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(5):1260-1265. doi: 10.1111/jocd.13150.
29. Ogrum A., Alim S. In which rosacea patients should Demodex in the eyelashes be investigated? *Niger J Clin Pract.* 2020;23(8):1039-1043. doi: 10.4103/njcp.njcp_590_18.
30. Wu A. K., Liu F. F., Xie H. F., Zhao Z. X., Tang Y., Huang Y. X., Jian D., Shi W., Wang B., Li J. Clinical Features and Risk Factors for Nasal Rosacea: A Hospital-Based Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(6):1953-1963. doi: 10.1007/s13555-021-00605-w.
31. Tan J., Berg M., Gallo R. L., Del Rosso J. Q. Applying the phenotype approach for rosacea to practice and research. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):741-746. doi: 10.1111/bjd.16815.

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 13.03.2023; одобрена после рецензирования 20.03.2023; принята к публикации 17.05.2023.
The article was submitted 13.03.2023; approved after reviewing 20.03.2023; accepted for publication 17.05.2023.