

Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 2

Переверзина Н.О.¹, Круглова Л.С.¹, Коротаева Т.В.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Псориаз (PsO) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, в патогенезе которого большую роль играют различные факторы риска (ФР) и генетическая предрасположенность. Комплексное взаимодействие генетических и триггерных факторов приводит к развитию аутоиммунных и аутовоспалительных реакций. У каждого четвертого пациента с PsO гладкой кожи развивается псориатический артрит (PsA), который при прогрессировании и отсутствии лечения может вызвать необратимые функциональные нарушения, что обуславливает необходимость ранней диагностики этого заболевания.

Цель систематического обзора и метаанализа — выявление эндогенных ФР развития PsA.

Материал и методы. В базах данных PubMed (MEDLINE), EMBASE и Google Scholar проведен поиск статей об эндогенных ФР развития PsA, которые были опубликованы за последние 10 лет (до 1 марта 2021 г.). Поиск текущих зарегистрированных исследований осуществлялся в реестрах клинических исследований США (ClinicalTrials.gov), Китая (Chinese Clinical Trial Registry) и на Международной платформе регистрации клинических исследований ВОЗ (WHO International Clinical Trial Registry Platform). Статистический анализ выполнен в соответствии с международными рекомендациями для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA) с помощью программы Statistic SPSS 26.0 (США). Метаанализ подготовлен с использованием программы RevMan 5.

Результаты и обсуждение. В часть 2 систематического обзора вошло 56 статей об эндогенных ФР развития PsA. При подготовке метаанализа отмечено статистически значимое возрастание (в 1,68 раза) риска возникновения PsA при наличии псориатического поражения волосистой части головы (95% доверительный интервал, ДИ 1,09–2,61). Не выявлено статистически значимого увеличения риска развития PsA при наличии инверсного PsO. Среднее значение PASI было значимо выше (средняя разница 2,64; 95% ДИ 1,37–3,91) у больных PsA по сравнению с пациентами без этого заболевания. Средняя длительность болезни также была выше (средняя разница 2,64 года; 95% ДИ 1,34–4,50) при PsA, чем при PsO.

Заключение. PsO и PsA — многофакторные заболевания. ФР не только влияют на их развитие, но и определяют особенности клинического течения, степень тяжести, наличие осложнений. Понимание ФР развития PsA важно для оценки прогноза его течения, своевременной диагностики и раннего начала терапии, что позволит предотвратить тяжелые формы болезни и инвалидизацию пациентов.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; предикторы; факторы риска.

Контакты: Наталья Олеговна Переверзина; natalia.pereverzina@gmail.com

Для ссылки: Переверзина НО, Круглова ЛС, Коротаева ТВ, Лила АМ. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 2. Современная ревматология. 2022;16(2):26–33. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-26-33

Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2

Pereverzina N.O.¹, Kruglova L.S.¹, Korotaeva T.V.², Lila A.M.^{2,3}

¹Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹19, Marshal Timoshenko street, building 1A, Moscow 121359, Russia; ²34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Psoriasis (PsO) is a chronic immune-mediated disease, in the pathogenesis of which various risk factors (RFs) and genetic predisposition play an important role. The complex interaction of genetic and trigger factors leads to the development of autoimmune and autoinflammatory reactions. Every fourth patient with skin PsO develops psoriatic arthritis (PsA), which, progressing and left untreated, can cause irreversible functional disorders, which necessitates early diagnosis of this disease.

Objective: to identify endogenous risk factors for the development of PsA.

Material and methods. We searched PubMed (MEDLINE), EMBASE, and Google Scholar databases for articles on endogenous risk factors for the development of PsA that were published over the past 10 years (until March 1, 2021). We searched for currently registered trials in the registers of clinical trials of US (ClinicalTrials.gov), of China (Chinese Clinical Trial Registry) and the WHO International Clinical Trial Registry Platform. The statistical analysis was prepared in accordance with the international guidelines for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) using the Statistic SPSS 26.0 program (USA). Meta-analysis was prepared using RevMan 5 software.

Results and discussion. Part 2 of the systematic review included 56 articles on endogenous risk factors for the development of PsA. When preparing a meta-analysis, a statistically significant increase (1.68 times) in the risk of developing PsA in the presence of psoriatic lesions of the scalp was noted (95% confidence interval, CI 1.09–2.61). There was no statistically significant increase in the risk of developing PsA in the presence of inverse PsO. The mean PASI was significantly higher (mean difference 2.64; 95% CI 1.37–3.91) in patients with PsA compared with patients without this disease. Mean duration of illness was also longer (mean difference 2.64 years; 95% CI 1.34–4.50) in patients with PsA than in patients with PsO.

Conclusion: PsO and PsA are multifactorial diseases. RFs not only affect their development, but also determine the characteristics of the clinical course, severity, and the presence of complications. Understanding the risk factors of the development of PsA is important for assessing the prognosis, timely diagnosis, and early initiation of therapy, which will prevent severe forms of the disease and disability in patients.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; predictors; risk factors.

Contact: Natalya Olegovna Pereverzina; natalia.pereverzina@gmail.com

For reference: Pereverzina NO, Kruglova LS, Korotaeva TV, Lila AM. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):26–33. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-26-33

Псориаз (ПсО) – хроническое иммуопосредованное заболевание, в патогенезе которого большую роль играют различные факторы риска (ФР) и генетическая предрасположенность. Совместное действие генетических и триггерных факторов способствует развитию аутоиммунных и аутовоспалительных реакций. По данным исследований, у каждого четвертого пациента с ПсО гладкой кожи развивается псориазический артрит (ПсА), который при прогрессировании и отсутствии лечения может привести к необратимым функциональным нарушениям [1–4], что обуславливает необходимость ранней диагностики этого заболевания. В части 1 статьи были описаны экзогенные ФР ПсА [5].

Цель систематического обзора и метаанализа – выявление эндогенных ФР развития ПсА.

Материал и методы. Поиск статей об эндогенных ФР ПсА, опубликованных за последние 10 лет (до 1 марта 2021 г.), проводился в основных базах данных: PubMed (MEDLINE), EMBASE и Google Scholar. Поиск текущих зарегистрированных исследований осуществлялся в реестре клинических исследований США (ClinicalTrials.gov), Китая (Chinese Clinical Trial Registry) и на Международной платформе регистрации клинических исследований ВОЗ (WHO International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP). Отбор статей с preprint/pre-proof проводился в bioRxiv, medRxiv и ChemRxiv.

Для поиска источников использованы ключевые слова согласно классификатору MeSH: «Risk factors AND psoriatic arthritis», «Risk AND factors AND psoriatic AND arthritis» с применением различных комбинаций в зависимости от возможностей разных баз данных.

Метаанализ подготовлен в соответствии с методическими рекомендациями по проведению метаанализа ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России с использованием программы RevMan 5 [6].

Результаты. Подробное описание поиска источников представлено в части 1 систематического обзора и метаанализа [5]. В часть 2 систематического обзора включено 56 статей об эндогенных ФР развития ПсА, которые были опубликованы за последние 10 лет.

Эндогенные ФР. К эндогенным ФР развития ПсА относятся отягощенная наследственность, мужской пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), гормональные изменения, определенные локализации псориазических высыпаний, распространенная форма заболевания, включая кожные и суставные проявления.

Семейная предрасположенность – самый значимый ФР развития ПсА. В нескольких исследованиях сообщалось, что пациенты с ПсО, у которых есть родственники первой степени родства с ПсА, имеют повышенный риск развития данного заболевания [7–9], при этом коэффициент риска намного выше, чем при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке [10–13].

В отличие от РА, при котором у части больных выявляются антигены II класса МНС (Major Histocompatibility Complex, главный комплекс гистосовместимости) – DR4 и Dw4, – ПсО и ПсА связаны с аллелями МНС класса I. Исследования показали, что риск развития ПсА повышают определенные аллели HLA (Human Leukocyte Antigens) В: В*08, В*27, В*38, тогда как HLAС*06 специфичен для ПсО. Также были идентифицированы специфичные для ПсА locus риска, расположенный на хромосоме 5q31, аллели HLAС*0602, HLAA*0201 и аминокислота в позиции 67 локуса HLAB [14]. Помимо этого, обнаружено, что остаток глутамина в положении 45 гена HLAB обуславливает наибольшее различие в восприимчивости к ПсА и ПсО по сравнению с любым другим генетическим фактором в локусе HLA [15]. Частота HLAB*08, HLAB*27, HLAB*38 и HLAB*39 выше при ПсА, чем в общей популяции [16]. Полногеномные исследования показали, что полиморфизмы в генах, кодирующих рецептор интерлейкина (ИЛ) 23 и ФНО-индуцированный белок 3 (TNF- α), регулятор активности NF- κ B, были сильнее связаны с ПсА, чем с ПсО [14, 17, 18].

А. Aterido и соавт. [19] выявили однонуклеотидный полиморфизм в одном из локусов гена *B3GNT2*, участвующего в метаболизме гликозаминогликана, который продемонстрировал значимую связь с риском развития ПсА.

Использование комбинации статистических методов и передовых технологий машинного обучения с включением

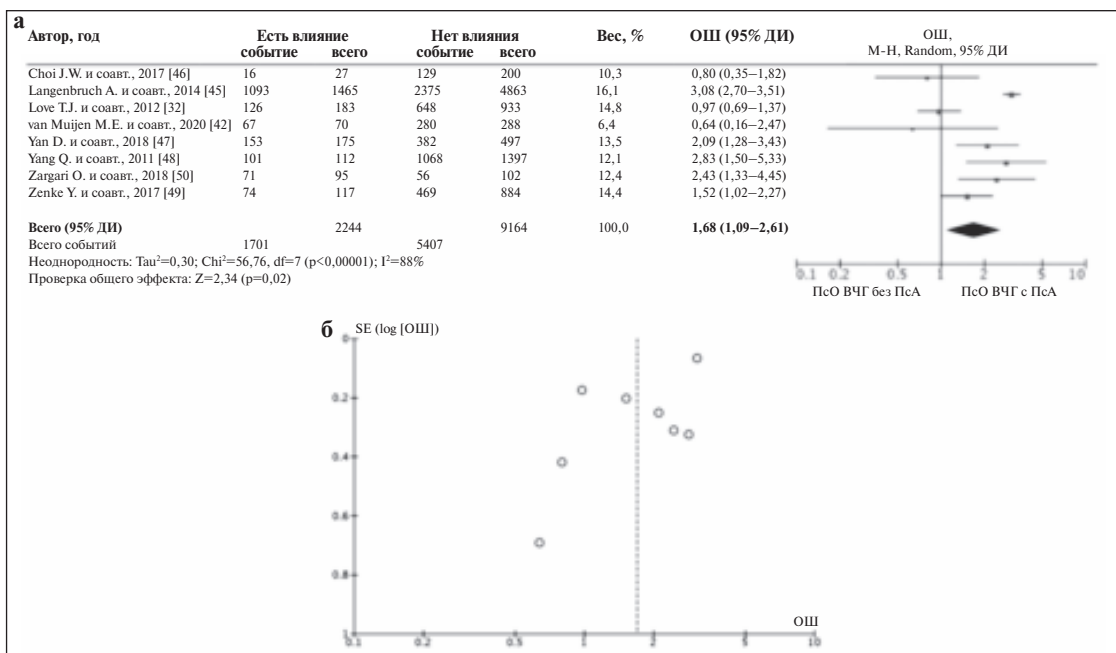


Рис. 1. Форест-диаграмма: ОШ развития ПсА у пациентов с ПсО ВЧГ (а); воронкообразная диаграмма (б). М-Н Random (Mantel–Haenszel random) – метод Мантела–Ханзела, случайное распределение, 95% ДИ; SE (log [ОШ]) – стандартная ошибка для логарифмического отношения шансов
Fig. 1. Forest diagram: OR of PsA development in patients with PsO of the scalp (a); funnel chart (б). M-H Random (Mantel–Haenszel random) – Mantel–Haenszel method, random distribution, 95% CI; SE (log [OR]) – standard error for the log odds ratio

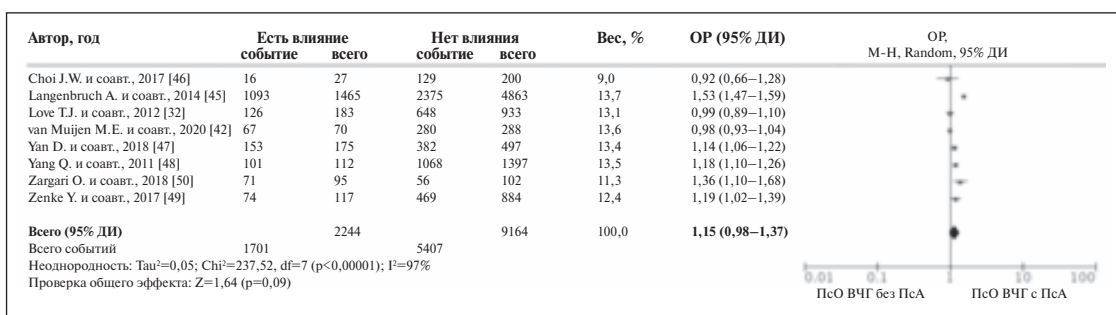


Рис. 2. Форест-диаграмма: ОР развития ПсА у пациентов с ПсО ВЧГ
Fig. 2. Forest diagram: HR of PsA development in patients with PsO of the scalp

данных шести когорт, объединивших более 7000 генотипированных пациентов с ПсА и ПсО, позволило определить набор комплексных генетических признаков и с высокой точностью и специфичностью спрогнозировать риск развития ПсА [20]. Важно отметить, что многие варианты изменений, связанные с иммунными воспалительными нарушениями, расположены в некодирующих областях на сайтах промотора и энхансера [21]. Однако исследования генетических ФР продолжаются [22, 23].

Согласно имеющимся данным, беременность может быть ФР ПсА в результате влияния гормонозависимых механизмов. Сообщается о повышенной активности ПсА во время беременности и сразу после нее у значительной части женщин [24]. У 18% пациенток ПсА возник в первые 3 мес после родов. Связь между началом заболевания и послеродовым периодом позволяет предположить, что беременность может служить ФР развития данного заболевания. Все женщины, у которых ПсА возник после беременности, имели

полиартикулярное поражение. Предполагают, что для послеродового периода характерно только такое течение ПсА [25–27]. На обострение ПсА во время беременности указывала М. Østensen [28], которая наблюдала транзитное появление аксиальных и периферических симптомов через несколько дней после родов, а выраженное обострение (в том числе поражение новых суставов и прогрессирование сакроилиита) – в первые 6 мес после родоразрешения. В ряде работ изучено влияние гормонального фона у женщин на риск развития и обострения ПсА [16]. Показано, что возраст начала менструального цикла и менопаузы, прием оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, беременность и лечение бесплодия не связаны с риском развития ПсА. Однако, по данным других исследований, беременность снижает риск возникновения ПсА у больных ПсО (отношение шансов, ОШ 0,19; 95% доверительный интервал, ДИ 0,04–0,95) [29]. Есть мнение, что эстрогены могут защищать от развития ПсА. Отмечено, что распространенность ПсА по-

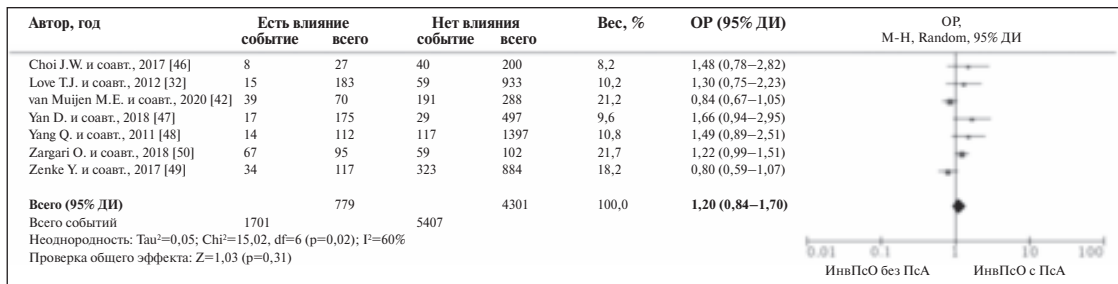


Рис. 3. Форест-диаграмма: ОР развития ПсА у пациентов с инвПсО
Fig. 3. Forest diagram: HR of PsA development in patients with inverse PsO

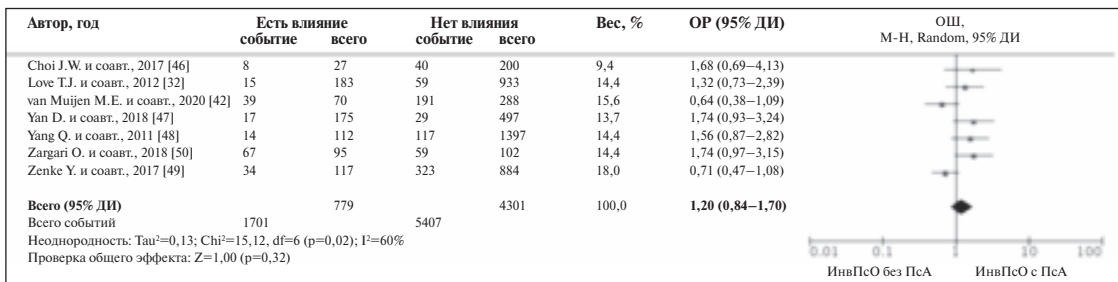


Рис. 4. Форест-диаграмма: ОШ развития ПсА у пациентов с инвПсО
Fig. 4. Forest diagram: OR of PsA development in patients with inverse PsO

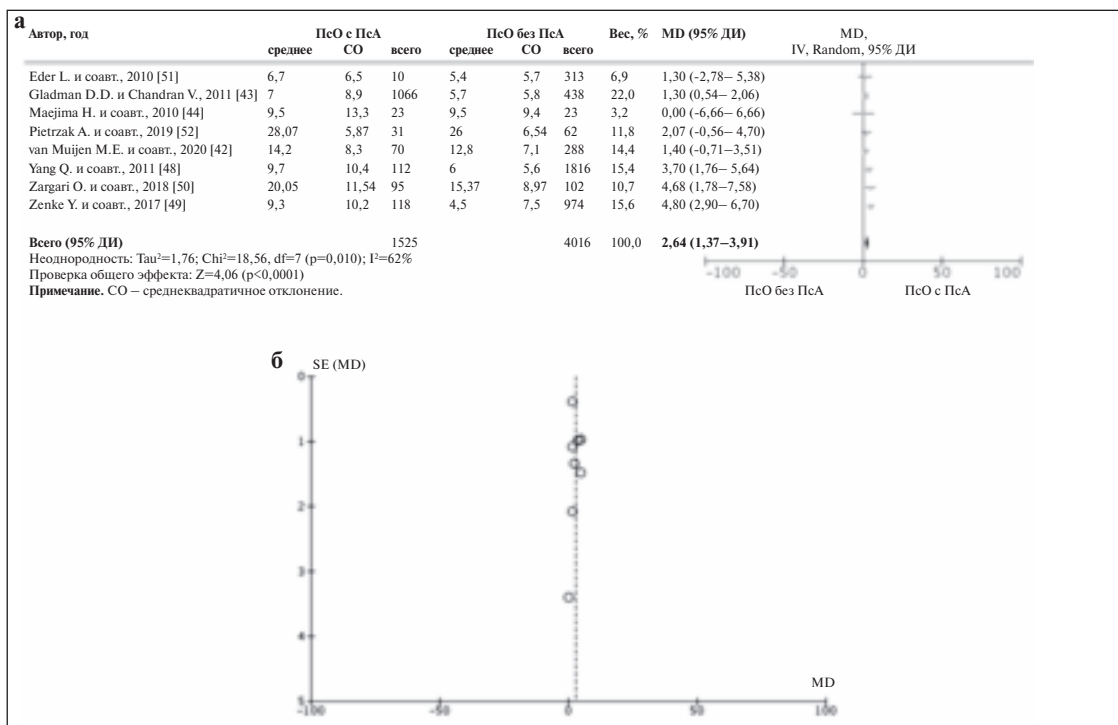


Рис. 5. Форест-диаграмма: среднее значение PASI у пациентов с ПсА и без ПсА (а); воронкообразная диаграмма (б). MD (Mean Difference) – средняя разница; SE (MD) – стандартная ошибка для средней разницы
Fig. 5. Forest diagram: mean PASI in patients with and without PsA (a); funnel chart (b). MD – mean difference; SE (MD) – standard error for mean difference

вышается в ранний послеродовый и менопаузальный периоды, когда уровень эстрогенов снижается, а тестостерона сыворотки крови, наоборот, повышается [30, 31].

Пациенты с ПсА имеют более высокий индекс массы тела (ИМТ), и у них чаще встречается абдоминальный тип ожирения по сравнению с больными ПсО и здоровыми ли-

цами контрольной группы [32]. Хотя связь между ИМТ и развитием ПсА при ПсО изучалась в небольшом числе исследований, во всех этих работах обнаружена ассоциация между высоким ИМТ и повышенным риском возникновения ПсА. Так, ожирение у лиц в возрасте 18 лет увеличивало риск ПсА, тогда как связи между текущим ИМТ и ПсА не

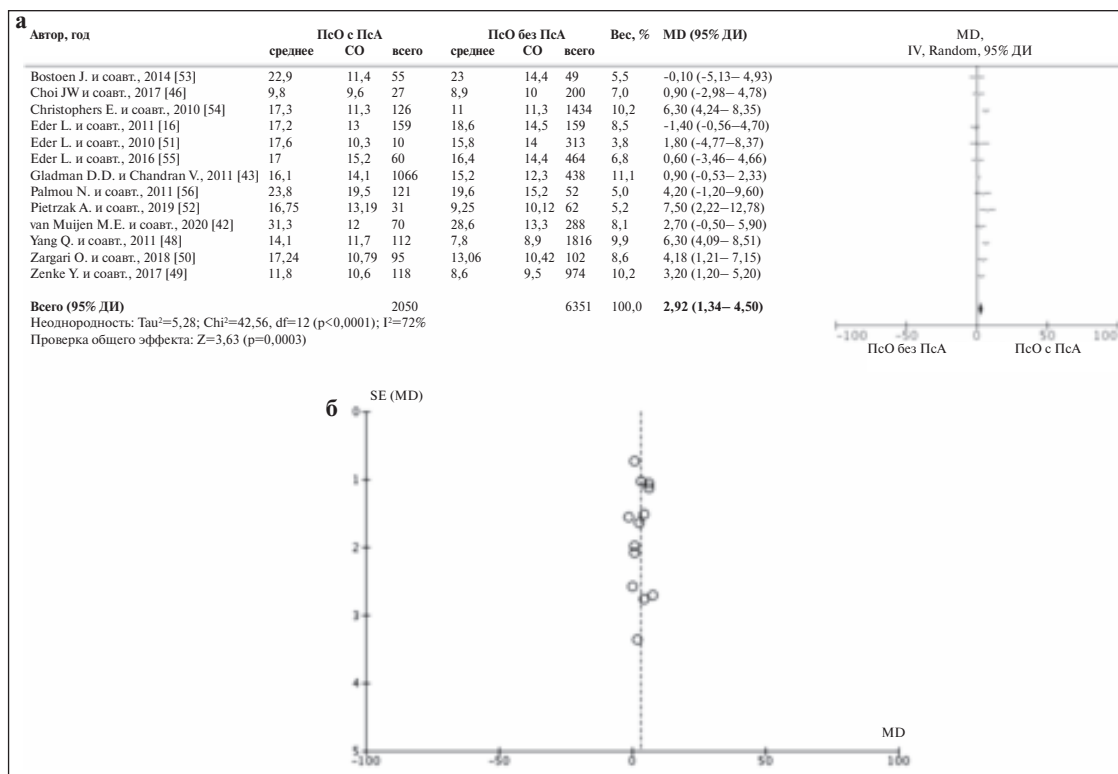


Рис. 6. Форест-диаграмма: длительность заболевания у больных PsO с PsA и без PsA (а); воронкообразная диаграмма (б)

Fig. 6. Forest diagram: disease duration in PsO patients with and without PsA (a); funnel chart (b)

выявлено [33]. В то же время в других работах продемонстрирована зависимость между повышенным риском развития PsA и ИМТ [32]. В международных обсервационных исследованиях сообщается о наличии ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) у 45% больных PsA и 30–45% пациентов с метаболическим синдромом [34]. T.J. Love и соавт. [32] получили первые популяционные доказательства того, что ожирение повышает риск развития PsA у пациентов с PsO, а также у населения в целом. Было отмечено, что с повышением ИМТ значительно увеличивался риск возникновения PsA. Так, для ИМТ от 25,0 до 29,9 относительный риск (ОР) развития PsA составил 1,09 (0,93–1,28), для ИМТ от 30,0 до 34,9 – 1,22 (1,02–1,47) и для ИМТ $\geq 35,0$ – 1,48 (1,20–1,81). Снижение массы тела (ИМТ) приводило к улучшению течения PsA, уменьшению активности заболевания [34]. Предполагают, что жировая ткань является источником медиаторов воспаления, таких как адипокины и провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин (ИЛ) 6 [35]. Помимо этого, отмечается гиперпродукция ИЛ1, ИЛ8, ИЛ17, ИЛ23 и других модуляторов воспаления [16, 32, 36]. Подтверждена связь между уровнем ожирения и количеством воспалительных цитокинов [32], которые наряду с генетическими, экологическими и иммунологическими факторами могут запускать развитие PsA у восприимчивых лиц с PsO. Кроме того, уровни сывороточного адипонектина и лептина выше у пациентов с PsA, чем у больных PsO, что отражает значительную степень метаболических нарушений у лиц первой группы [37]. По данным Y. Хие и соавт. [38], в сыворотке крови больных PsA определялись высокие уровни лептина

и оментина, тогда как уровень адипонектина был значительно ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы и у пациентов с PsO. Также следует учитывать, что влияние ожирения на риск развития PsA может проявляться с некоторой задержкой и меняться со временем.

Как показал анализ большой популяции пациентов с PsA, мужской пол является ФР поражения аксиального скелета и рентгенологических изменений в суставах. При псориазическом спондилите соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [39]. Сообщается, что у мужчин проходит больше времени с момента появления PsO до развития PsA, чем у женщин, вместе в тем у последних наблюдаются более активный PsA, большие усталость и ограничение физической активности [40]. В других исследованиях различий в распространенности PsA у мужчин и женщин не выявлено [41].

К ФР развития PsA также относят длительный тяжелый PsO гладкой кожи [42–45].

Нами был проведен метаанализ ФР развития PsA, знание которых может способствовать улучшению диагностики данного заболевания в реальной практике.

PsO волосистой части головы (ВЧГ) и инверсный псориаз (инвPsO). Для оценки влияния PsO ВЧГ на риск развития PsA в анализ было включено 8 исследований (n=11 408). Отмечено статистически значимое увеличение (в 1,68 раза) шансов (ОШ) развития PsA (95% ДИ 1,09–2,61; рис. 1, а). В связи с высокой статистической гетерогенностью (I²=88) метаанализ проводился на основе модели со случайным эффектом. При построении воронкообразной диаграммы публикационного смещения не наблюдалось (рис. 1, б). Однако при оценке рисков развития (ОР) PsA у пациентов с пора-

жением ВЧГ результаты не достигали статистической значимости (95% ДИ 0,98–1,37; рис. 2).

При анализе рисков и шансов развития ПсА у пациентов с инвПсО статистически значимых данных по этим параметрам не обнаружено (95% ДИ 0,90–1,40 и 0,84–1,70 соответственно; рис. 3, 4).

Степень тяжести PASI у пациентов с ПсА и без ПсА. Оценка степени тяжести ПсО показала, что среднее значение PASI (Psoriasis Area and Severity Index) было значимо выше у больных ПсА (средняя разница 2,64; 95% ДИ 1,37–3,91) по сравнению с пациентами без ПсА (рис. 5, а). При умеренной гетерогенности исследований публикационного смещения не отмечено (рис. 5, б).

Длительность заболевания у пациентов с изолированным ПсО гладкой кожи и у больных ПсО и ПсА. По данным мета-анализа, средняя длительность заболевания была значимо

выше при ПсА (средняя разница 2,64 года; 95% ДИ 1,34–4,50), чем при ПсО (рис. 6, а). При умеренной гетерогенности исследований публикационного смещения не наблюдалось (рис. 6, б).

Заключение. ПсО и ПсА – многофакторные заболевания. ФР не только влияют на их развитие, но и определяют особенности клинического течения, степень тяжести, наличие осложнений. Как ревматологам, так и дерматологам важно знать ФР развития ПсА для оценки прогноза течения заболевания, его своевременной диагностики и раннего начала терапии, что позволит предотвратить тяжелые формы болезни и инвалидизацию. Однако публикаций, посвященных ФР при ПсА недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания данной проблемы и оптимизации подходов к ранней диагностике и лечению ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boehncke WH, Schun MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983–94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
- Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev*. 2019 Jun;18(6):565–75. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007.
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2273–84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4.
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251–65. e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
- Переверзина НО, Круглова ЛС, Коротаева ТВ, Лила АМ. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 1. Современная ревматология. 2022; 16(1):14–9. [Pereverzina NO, Kruglova LS, Korotaeva TV, Lila AM. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 1. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):14–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-14-19
- Омельяновский ВВ, Авксентьева МВ, Сура МВ и др. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. Москва: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России; 2017. 28 с. [Omel'yanovskii VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu meta-analiza* [Methodological recommendations for conducting meta-analysis]. Moscow: FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii; 2017. 28 p.]
- Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations – the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov;48(11):1424–8. doi: 10.1093/rheumatology/kep243.
- Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):664–7. doi: 10.1136/ard.2008.089367.
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, et al. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 7;17(1):115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
- Wordsworth P, Bell J. Polygenic susceptibility in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991 Jun;50(6):343–6. doi: 10.1136/ard.50.6.343.
- Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus Eritematoso (GLADEL). Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1138–47. doi: 10.1002/art.20999.
- Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii37–9. doi: 10.1136/ard.2004.030775.
- Myers A, Kay LJ, Lynch SA, Walker DJ. Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun;44(6):773–6. doi: 10.1093/rheumatology/keh589.
- Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun*. 2015 Feb 5;6:6046. doi: 10.1038/ncomms7046.
- Okada Y, Han B, Tsoi LC, et al. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. *Am J Hum Genet*. 2014 Aug 7;95(2):162–72. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.07.002.
- Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1091–7. doi: 10.1002/acr.20496.
- Bowes J, Loehr S, Budu-Aggrey A, et al. PTPN22 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis but not psoriasis: evidence for a further PsA-specific risk locus. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1882–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207187.
- Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet*. 2010 Nov;42(11):996–9. doi: 10.1038/ng.688.
- Aterido A, Cacete JD, Tornero J, et al. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):e214158. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214158.
- Patrick MT, Stuart PE, Raja K, et al. Genetic signature to provide robust risk assessment of psoriatic arthritis development in psoriasis patients. *Nat Commun*. 2018 Oct 9;9(1):4178. doi: 10.1038/s41467-018-06672-6.
- Farh KK, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. 2015 Feb 19;518(7539):337–43. doi: 10.1038/nature13835.
- Laborde CM, Larzabal L, Gonzalez-Can-

- tero A, et al. Advances of Genomic Medicine in Psoriatic Arthritis. *J Pers Med*. 2022 Jan 3;12(1):35. doi: 10.3390/jpm12010035.
23. Eder L, Li Q, Rahmati S, et al. Defining Imaging Sub-phenotypes of Psoriatic Arthritis: Integrative Analysis of Imaging Data and Gene Expression in a PsA Patient Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Feb 14;keac078. doi: 10.1093/rheumatology/keac078.
24. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1988;17(1):67-70. doi: 10.3109/03009748809098763.
25. McHugh NJ, Laurent MR. The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1989 Feb;28(1):50-2. doi: 10.1093/rheumatology/28.1.50.
26. Clowse ME. Comparison of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis pregnancies: disease activity, treatment, and outcomes. *Arthritis Rheum*. 2014; 66 Suppl:S706.
27. Mouyis MA, Thornton CC, Williams D et al. Pregnancy outcomes in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2017 Jan; 44(1):128-129. doi: 10.3899/jrheum.160929.
28. Østensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):235-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00801.x.
29. Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, et al. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4): 757-62.
30. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233-9. doi: 10.1002/art.24172.
31. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, et al. Economic and comorbidity burden among moderate-to-severe psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):708-17. doi: 10.1002/acr.22492.
32. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug; 71(8):1273-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299.
33. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, et al. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):721-6. doi: 10.1001/archdermatol.2010.141.
34. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 11;21(1):17. doi: 10.1186/s13075-019-1810-5.
35. Russolillo A, Iervolino S, Peluso R, et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):62-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes242.
36. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4):1039-47. doi: 10.1007/s10067-020-04963-2.
37. Eder L, Jayakar J, Pollock R, et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec; 72(12):1956-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202325.
38. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One*. 2012;7(10):e46740. doi: 10.1371/journal.pone.0046740. Epub 2012 Oct 29.
39. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):578-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201357.
40. Nas K, Capkin E, Dagli AZ, et al; Anatolian Group for the Assessment in Rheumatic Diseases (ANGARD). Gender specific differences in patients with psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017 Mar;27(2):345-9. doi: 10.1080/14397595.2016.1193105.
41. Passia E, Vis M, Coates LC, et al. Sex-specific differences and how to handle them in early psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jan 11;24(1):22. doi: 10.1186/s13075-021-02680-y.
42. Van Muijen ME, van Hal TW, Groenewoud HMM, et al. The Skin May Clear But the Arthritis Won't Disappear: Focusing on Concomitant and New-Onset Psoriatic Arthritis in a Daily Practice Cohort of Psoriasis Patients on Biologic Therapy. *Psoriasis (Auckl)*. 2020 Oct 5;10:29-37. doi: 10.2147/PTT.S270619.
43. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):25-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq262.
44. Maejima H, Taniguchi T, Watarai A, et al. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol*. 2010 Aug;49(8):901-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04452.x.
45. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5): 1123-8. doi: 10.1111/bjd.13272.
46. Choi JW, Kim BR, Seo E, et al. Could Psoriatic Arthritis Be Easily Diagnosed from Current Suspicious Physical Findings in the Dermatology Clinic? *Ann Dermatol*. 2017 Feb;29(1):48-54. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.48.
47. Yan D, Ahn R, Leslie S, et al. Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Dec;8(4): 593-604. doi: 10.1007/s13555-018-0266-x.
48. Yang Q, Qu L, Tian H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25(12):1409-14. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03985.x.
49. Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D, et al. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):863-7. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.001.
50. Zargari O, Leyli EK, Azimi SZ. Nail Involvement in Patients with Psoriatic Arthritis in Northern Iran. *Autoimmune Dis*. 2018 Oct 15;2018:4608490. doi: 10.1155/2018/4608490.
51. Eder L, Loo T, Kalman-Lamb G, et al. Environmental Risk Factors for Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis – A Case Control Study. *J Rheumatol*. 2010 Jun; 37(6):1285.
52. Pietrzak A, Chabros P, Grywalska E, et al. Serum lipid metabolism in psoriasis and psoriatic arthritis – an update. *Arch Med Sci*. 2019 Mar;15(2):369-375. doi: 10.5114/aoms.2018.74021.
53. Bostoen J, Van Praet L, Brochez L, Mielants H, Lambert J. A cross-sectional study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Apr;28(4): 507-11. doi: 10.1111/jdv.12071.
54. Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 May; 24(5):548-54. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03463.x. Epub 2009 Oct 23.
55. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Apr;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494.
56. Palmou N, Marzo-Ortega H, Ash Z, et al. Linear pitting and splinter haemorrhages are more commonly seen in the nails of patients with established psoriasis in comparison to psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2011;223(4): 370-3. doi: 10.1159/000335571. Epub 2012 Feb 2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

6.11.2021/20.03.2022/22.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Переверзина Н.О. <https://orcid.org/0000-0003-1563-9475>

Круглова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>