

УДК: 616.13-004.6-06:616.72-002:616.517

# IL-10, inflammation and atherosclerosis in psoriatic arthritis patients

L.V. Khimion, A.V. Boiko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

It is known that patients with psoriatic disease have increased risk of cardiovascular diseases (CVD) and cardiovascular death but the relationship of those events with influence of traditional risk factors, inflammatory process, anti-inflammatory cytokines, and atherosclerosis is not clear.

**The objective:** to investigate surrogate atherosclerosis markers in patients with psoriatic arthritis (PsA), skin psoriasis (PS) and their connection to inflammation activity and serum IL-10 level.

**Materials and methods.** The study was conducted in 2 groups of patients: 42 – with PsA, 20 – with skin psoriasis and 20 healthy subjects. Persons with established CVD, other chronic internal diseases, HIV, diabetes were not included; study groups did not take statins or antihypertensive medications. All included patients and healthy subjects consented to take part in the study and underwent complex of clinical (physical examination, joints and skin examination with DAS28, PASI calculation), laboratory (CRP, hematology, IL-10), ultrasound (examination of the carotid arteries with the surrogate atherosclerosis markers determinations – intima-media thickness (IMT), atherosclerotic plaques (AP)) investigations.

**Results.** PsA patients demonstrated more severe atherosclerotic changes in carotid arteries compared to PS patients and healthy subjects. The severity of the atherosclerotic process was connected with DAS28, CRP level, index PASI. At the same time PsA patients had highest level of IL-10, which might be a sign of upregulation of the anti-inflammatory cytokine synthesis in chronic immuno-inflammatory process.

**Conclusion.** Atherosclerosis development is more prominent in PsA than in skin psoriasis patients and healthy subjects, which is connected to the inflammatory process activity. IL-10 is increased in PsA patients which could be explained as a defense reaction to the chronic inflammatory state.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, IL-10, inflammation, atherosclerosis.

## IL-10, запалення й атеросклероз у хворих на псоріатичний артрит

Л.В. Хіміон, А.В. Бойко

Відомо, що у хворих на псоріатичну хворобу спостерігається підвищений ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) та кардіальної смертності, однак взаємозв'язок цих подій з традиційними факторами ризику, запальним процесом, цитокінами й атеросклеротичним процесом залишається остаточно нез'ясованим.

**Мета дослідження:** аналіз сурогатних маркерів атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит (ПсА) і шкірний псоріаз (ПС), їхній взаємозв'язок із рівнем запального процесу та IL-10.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено у групах хворих: 1-а група – 42 хворих на ПсА, 2-а група – 20 хворих на ПС, група контролю – 20 здорових осіб. У дослідження не включали пацієнтів із встановленим діагнозом ІХС, іншими хронічними захворюваннями внутрішніх органів, ВІЛ, цукровим діабетом. Учасники дослідження не приймали статини й антигіпертензивні препарати. Усі учасники дослідження добровільно підписали форму інформованої згоди на участь в усіх процедурах дослідження. Під час дослідження всім учасникам проводили комплексне клінічне (повний фізикальний суглобовий огляд із визначенням DAS28, PASI), лабораторне (визначення СРБ, показників загального аналізу крові, рівня IL-10) обстеження та ультразвукове визначення сурогатних маркерів атеросклерозу: товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій (ТКІМ СА) та діагностування атеросклеротичних бляшок (АБ) у межах СА.

**Результати.** У хворих на ПсА виявлено більш виражене атеросклеротичне ураження сонних артерій, ніж у хворих на ПС та здорових осіб. Величина ТКІМ СА і частота ТКІМ  $\geq 0,9$  мм корелювали зі значенням DAS28, PASI, рівнем СРБ. Водночас у хворих на ПсА визначено найвищий рівень ватковатого IL-10, що може відображати підвищення синтезу протизапального цитокіну як захисну реакцію у відповідь на хронічний запальний процес.

**Заключення.** У хворих на ПсА розвиваються більш виражене атеросклеротичне ураження сонних артерій порівняно із хворими на ПС та здоровими особами, що пов'язано з активністю запального процесу. Рівень IL-10 у сироватці крові підвищений у хворих на ПсА, що може пояснюватись активацією синтезу цього протизапального цитокіну у відповідь на хронічний запальний процес.

**Ключові слова:** псоріаз, псоріатичний артрит, запалення, атеросклероз.

## Ил-10, воспаление и развитие атеросклероза у больных псоріатическим артритом

Л.В. Химион, А.В. Бойко

Известно, что пациенты с псоріатической болезнью имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кардиальной смертности, однако взаимосвязь этих событий с традиционными факторами риска, воспалительным процессом, цитокинами и атеросклеротическим процессом остается неуточненной.

**Цель исследования:** анализ сурогатных маркеров атеросклероза у пациентов с псоріатическим артритом (ПсА), кожным псоріазом (ПС), их связь с активностью воспалительного процесса и уровнем сывороточного ИЛ-10.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено в группах пациентов: 1-я группа – 42 пациента с ПсА, 2-я группа – 20 пациентов с ПС, группа контроля – 20 здоровых лиц. Пациентов с установленным диагнозом ИБС, другими хроническими заболеваниями внутренних органов, ВИЧ, сахарным диабетом не включали в исследование. Участники исследования не принимали статины и антигипертензивные препараты. Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия на участие в процедурах исследования. В ходе исследования всем участникам проводили комплексное клиническое (полный физикальный, суставной осмотр с определением индексов DAS28, PASI), лабораторное (СРБ, общий анализ крови, ИЛ-10), ультразвуковое обследование сонных артерий с определением сурогатных маркеров атеросклероза – толщины комплекса интима-медіа сонных артерий (ТКИМ СА), диагностику атеросклеротических бляшек в пределах СА (АБ СА).

**Результаты.** У больных ПсА обнаружено более выраженное атеросклеротическое поражение сонных артерий, чем в группе ПС и в контрольной группе. Величина ТКІМ СА и частота ТКІМ  $\geq 0,9$  мм коррелировали с величиной DAS28, PASI, уровнем СРБ. В то же время у больных ПсА выявлен и наиболее высокий уровень ИЛ-10, что может отражать повышение синтеза противовоспалительного цитокина как защитную реакцию в ответ на воспалительный процесс.

**Заклучения.** У больных ПсА развиваются более выраженные атеросклеротические изменения в сонных артериях по сравнению с больными кожным псоріазом и здоровыми, что связано с активностью у них воспалительного процесса. Уровень ИЛ-10 повышен у больных ПсА, что может объясняться активацией синтеза этого противовоспалительного цитокина в ответ на хронический воспалительный процесс.

**Ключевые слова:** псоріаз, псоріатический артрит, воспаление, атеросклероз.

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory disease of the joints, entheses and spine, associated with psoriasis [1]. Data on the frequency of PsA vary widely and make up 0.04–3% [2, 3, 4]. Most often, the disease begins at the age of 20 to 50 years. The incidence in men and women is the same [1, 5]. The prevalence of PsA among patients with psoriasis (PS) is 5.4–34% or more [6, 7, 8]. In turn, the population prevalence of PS in the vast majority of studies is estimated at an average of 0.5–5% with significant fluctuations depending on the climatic-geographical region [7, 9, 10].

It is established that patients with PsA, PS have worse cardiovascular morbidity and mortality rates and more aggressive subclinical atherosclerosis comparing to healthy subjects of the same age, but the cause of it is still unclear. Results of clinical studies published in recent years, suggest a pathogenetic relationship between psoriatic disease and CVD, which is multifactor. In particular, it has been shown that PS and CVD sharing general risk factors (RF) as in case of other immunoinflammatory diseases like rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [11, 12].

It has been established that up to 50% of deaths among patients with PSA are due to atherosclerosis-dependent CVD; the risk of developing myocardial infarction (MI) is higher by 68%, cerebrovascular disease – 22%, and heart failure – 31% [9–10]. Most authors believe that this is due to the presence of atherogenic dyslipidemia (DLP) and systemic inflammation in patients with PsA.

Investigations of the role of immune system in atherosclerosis development demonstrated an increased concentration of IL-10 in postmenopausal women with coronary atherosclerosis, which was associated with an increased risk of cardiovascular complications in the future (ERA study) [13]. Also in experimental study on mice, was found that IL-10 deficiency led to LDL cholesterol level decrease with reduced atherogenesis and improved plaque stability [14]. Results of the clinical study Ch. Heeschen and S. Dimmeler [15] demonstrated that increased serum levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 were associated with a significantly better outcome in patients with acute coronary syndrome. The prognostic value of serum IL-10 was independent of elevated troponin levels, reflecting the acute risk of thrombotic

complications during acute coronary syndrome. Thus, reduced serum IL-10 levels could not only be a marker of plaque instability that contributes to the development of acute coronary syndrome, but more importantly, – could be a poor prognostic factor for the further coronary complications development. To the contrary, A. Malarstig, P. Eriksson [16], found that IL-10 reflects a pro-inflammatory state in patients with acute coronary syndrome, and it was therefore confirmed that IL-10 is an effective biomarker for predicting the risk of future cardiovascular events as other markers systemic inflammation. In addition, the beneficial effects of elevated serum IL-10 levels were limited to patients with elevated CRP, indicating an increased systemic inflammatory response. These data further support the notion that the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines is the major determinant of the prediction of fatal CVD risk [16].

**The objective:** to investigate surrogate atherosclerosis markers in patients with psoriatic arthritis (PsA), skin psoriasis (PS) and its connection to inflammation activity and IL10 level.

### MATERIALS AND METHODS

The study included 42 patients with PsA and 20 people with PS who did not have atherosclerotic CVD, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and other chronic illness, did not take statins/antihypertensive medications; 20 healthy subjects of comparing age and gender. All patients underwent complex of clinical and instrumental, laboratory investigations after signature of inform consent form for the study. Investigations included: full general examination, joint/skin examination with DAS28/PASI calculation; serum CRP and IL10 level measurement; standard carotis ultrasound examination with the IMT and AP presence analyze.

The mathematical processing of the results was carried out in the IBM SPSS 20 and Statistica 6.0 programs, according to the GCP prior to the data processing. The results base and data preparation for mathematical processing were performed in MS Excel 2007.

### RESULTS

PsA patients were 39.62±5.8 years old: 20 (46,61%) women and 22 (52,38%) men, PS patients (comparison group) were

#### Clinical characteristics of patients enrolled in the study

Indicator	PsA, n=42	PS without PsA, n=20	Control group, n=20
DAS 28		-	-
Remission <2,6	4 (8,5%)	-	-
Low activity level ≥2,6<3,2	9 (21,42%)	-	-
Moderate activity ≥3,2<5,1	22 (52,38%)	-	-
High activity ≥5,1	7 (16,66%)	-	-
PASI, points:	14,36±1,12*	7,2±1,05	-
Low severity <10 points, n (%)	8 (19,04)	4 (20,00)	-
Moderate severity ≥10<20 points, n (%)	27 (64,28)	13 (65,00)	-
High severity ≥20 points, n (%)	7 (16,66)	3 (15,00)	-
CRP, mg/l	8,50±1,79*#	4,45±0,53#	0,77±0,2
Mean IMT CA, mm	0,93±0,02*#	0,70±0,01#	0,64±0,02
IMT ≥0.9 mm	45,83%*#	22,58%	5,00%
AP in CA, n of patients, %	2 /6,25	0	0
Serum IL-10 level, pg/ml	13,33±1,31*#	3,76±1,02#	2,59±1,02

Note: \* – the difference between the groups of patients is significant, p<0.05;  
# – the difference between the patients and control group is significant, p<0.05.

32.3±5.63 years old: 8 (40%) women and 12 (60%) men; control group included 11 (55%) women and 9 (45%) men, mean age 32.3±5.63 years. Duration of PsA varied from 3 to 20 years, PS – 1–6 years (table).

The main clinical and laboratory characteristics of the enrolled patients are presented in table.

As its shown in table, PsA patients demonstrated more prominent atherosclerosis markers and inflammation activity comparing to both control group and PS patients without the difference in skin involvement severity compared to PS group. Further correlation analyze reviled the presence of strong positive correlation between mean IMT CA and DAS28 ( $r=0.54$ ), CRP ( $r=0.53$ ), moderate strength correlation – with PASI ( $r=0.43$ ), which is a reflection of the multifactor pathogenic connections between chronic inflammatory process and atherosclerosis development. Serum level of IL 10 was highest in patients with PsA with significant difference to both PS and control

group level. Level of IL10 was correlated with CRP and DAS 28 with moderate strength correlation ( $r=0.42-0.45$ ) but not with the atherosclerotic markers, which might be explained by upregulation of anti-inflammatory cytokine synthesis as a kind of defending mechanism but not strong enough to prevent atherosclerosis prevention in PsA patients.

### CONCLUSIONS

1. Patients with PsA have more aggressive atherosclerosis process comparing to patients with only skin psoriasis and healthy subjects of the same age.
2. Premature atherosclerosis development is a reflection of the connections between inflammatory and vascular damage process in both PsA and PS.
3. Increase synthesis of anti-inflammatory IL-10 is characteristic for PsA and might be explained by activation of defending mechanism in chronic inflammatory state.

### Сведения об авторах

**Химнион Людмила Викторовна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

**Бойко Алина Владимировна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (068) 388-87-76. E-mail: alina181290@gmail.com

### LITERATURE

1. Badokin V.V. Terapevticheskaya aktivnost' i bezopasnost' artrofoona pri psoriaticheskom artrite / V.V. Badokin, Yu.L. Korsakova // Consilium Medicum [E'lektronnyj resurs]. – 2006. – № 8. – Rezhim dostupa: [http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/212569/212305/](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/212569/212305/). – Data dostupa: 27.03.2014.
2. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis / A. Mastroianni [at al.] // British Journal of Dermatology. – 2005. – Vol. 153, № 3. – P. 531–536.
3. Gottlieb A.B. Psoriasis comorbidities / A.B. Gottlieb, C. Chao, F. Dann // Journal of Dermatological Treatment. – 2008. – Vol. 19, № 1. – R. 5–21.
4. Milosavljevic J. Ultrasound and Power Doppler Evaluation of the Hand and Wrist in Patients with Psoriatic Arthritis / J. Milosavljevic, U. Lindqvist, A. Elvin // Acta Radiologica. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 374–385.
5. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics / A. Gottlieb [at al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2008. – Vol. 58, № 5. – P. 851–864.
6. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics / A. Gottlieb [at al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2008. – Vol. 58, № 5. – P. 851–864.
7. Effects of alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis results from a randomized, placebo-controlled phase II trial / C.N. Ellis [at al.] // American Journal of Clinical Dermatology. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 131–139.
8. Stefano I. Echographic test and cyclosporin therapy in psoriatic arthritis / I. Stefano, R. Eugenio, R. Antonio // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 232–233.
9. Kochergin N.G. Itogi raboty' Pervoj vseмирnoj konferencii po psoriazu i psoriaticheskomu artritu / N.G. Kochergin, S.N. Kochergin, L.M. Smirnova // Russkij medicinskij zhurnal [E'lektronnyj resurs]. – 2006. – Rezhim dostupa: [http://www.rmj.ru/articles\\_4306.htm](http://www.rmj.ru/articles_4306.htm). – Data dostupa: 03.04.2014.
10. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study / A.D. Cohen [at al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2008. – Vol. 22, № 5. – R. 585–589.
11. Kovalenko V.M. Vpliv imunного statusu i lipidnih faktoriv na progresuvannya subklinichnogo ateroskleroza i rozvitok sertsevo-sudinnikh zakhvoryuvan u patsientiv iz revmatoidnim artritom // Kovalenko V.M., L.V. Khimion, G.I. Ly-senko, O.O. Garmisch / Ukr. tevmatol. Zhurn. – 2011.
12. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E. [et al.] High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. // Arthritis Rheum. – 2007. – 57 (6). – P. 1074–1080.
13. Lakoski S.G. Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD) event risk in the estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study / Susan G. Lakoski, Yongmei Liu K et al. // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 197 (1), March. – P. 443–447.
14. Caligiuri G. Interleukin-10 Deficiency Increases Atherosclerosis, Thrombosis, and Low-density Lipoproteins in Apolipoprotein E Knockout Mice / Giuseppina Caligiuri, Mats Rudling, Véronique Ollivier et al. // Molecular Medicine. – 2003. – Vol. 9. – P. 10–17.
15. Heeschen Ch. Serum Level of the Antiinflammatory Cytokine Interleukin-10 Is an Important Prognostic Determinant in Patients With Acute Coronary Syndromes / Christopher Heeschen, Stefanie Dimmeler, Christian W. Hamm, et al. // 2003. – Vol. 107. – P. 2109–2114.
16. Malarstig A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Malarstig, P. Eriksson, A. Hamsten et al. // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 724–729.

Статья поступила в редакцию 28.11.2019