

Wzrost stężenia cytokin prozapalnych w osoczu pacjentów po zawale mięśnia sercowego a obecność depresji w okresie następnych 6 miesięcy

Increased plasma pro-inflammatory cytokine concentrations after myocardial infarction and the presence of depression during next 6-months

Alina Wilkowska¹, Michał Pikuła², Andrzej Rynkiewicz³,
Joanna Wdowczyk-Szulc³, Piotr Trzonkowski², Jerzy Landowski¹

¹ Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych GUM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Landowski

² Zakład Immunologii Klinicznej i Transplantologii GUM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Trzonkowski

³ I Klinika Kardiologii GUM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Rynkiewicz

Summary

Introduction. The connection between myocardial infarction (MI) and depression has been studied for more than 20 years and it is clear now that the consequences of this comorbidity are serious and cannot be ignored. One of the mechanisms underlying this connection is the role of inflammatory reaction and autoimmune processes present in MI and depression.

Aim. The aim of this study was to investigate plasma concentrations of four pro-inflammatory cytokines (IL17a, IL6, TNF α and IL12p70) in patients with myocardial infarction and to analyse them according to presence of depression observed during first 6 months after myocardial infarction.

Method. In 44 patients with the first acute STEMI (ST segment elevation myocardial infarction) plasma levels of IL17a, IL6, TNF α and IL12p70 were measured on the 3rd and 5th day after the MI. Cytokine concentrations were analyzed according to the presence of depression during 6 months of observation.

Results. Two groups of patients distinguished according to presence of depression during 6 months of observation differed in their inflammatory reaction to MI. In the depression group all four cytokines on the 3rd day after the MI were elevated compared to control and on the 5th day two of them: IL17a and IL6 were still elevated. In the group without depression on the 3rd day only two of four investigated cytokines were elevated and on the 5th day only IL6 concentration remained higher.

Conclusions. It can be assumed that more pronounced inflammatory response as an element of stress reaction after MI can predispose to depression. IL17a increase can play particularly important role in this process.

Słowa klucze: depresja, zawał mięśnia sercowego, cytokiny prozapalne

Key words: depression, myocardial infarction, pro-inflammatory cytokines

Wstęp

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez National Institute of Mental Health częstość występowania depresji u dorosłych w okresie 12-miesięcznej obserwacji wynosi 6,7% [1], częstość jej występowania w ciągu życia sięga 16,5% [2]. Zarówno epizody depresji, jak i objawy depresyjne występują istotnie częściej u pacjentów po zawale mięśnia sercowego (ZMS) [3, 4]. Według metaanalizy Thombsa częstość występowania większej depresji u pacjentów po zawale mięśnia sercowego wynosi 20%. Wykazała ona, że depresja obserwowana u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego u ponad połowy pacjentów utrzymuje się od 1 do 12 miesięcy od wypisu ze szpitala [5]. W jednym z badań włączonych do cytowanej metaanalizy u 15,5% pacjentów z doznanym ostatnio ZMS stwierdzono większą, a u 26,8% mniejszą depresję. Po 3–4 miesiącach u 36% z grupy pacjentów, u których stwierdzono większą depresję na początku badania, nadal spełnione były kryteria większej depresji, a u kolejnych 36% kryteria mniejszej depresji [6]. Istotną rolę w patogenezie depresji po zawale odgrywają czynniki biologiczne, ale także psychologiczne i środowiskowe [7, 8]. Zawał mięśnia sercowego wyzwała biologiczną i psychologiczną reakcję stresową. Wiąże się ona z wystąpieniem martwicy tego mięśnia, silnym bólem, aktywacją układu współczulnego oraz osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN), dochodzi też do zwiększenia produkcji cytokin prozapalnych [9], co może tłumaczyć zwiększone ryzyko wystąpienia depresji po ZMS.

Obecność depresji jest związana ze zwiększonym poziomem białka C reaktywnego (CRP) oraz stężeniem cytokin prozapalnych [10, 11]. Uważa się, że w patogenezie depresji poza dysfunkcją ośrodkowych układów monoaminergicznych i dysregulacją osi PPN ważną rolę odgrywa aktywacja układu immunologicznego [12]. Dotychczas opublikowano niewiele badań dotyczących stężenia krążących cytokin u pacjentów z depresją po ZMS [13–15].

Na podstawie powyższych przesłanek można założyć, że ryzyko wystąpienia depresji po ZMS będzie większe u osób, u których w pierwszych dniach po nim natężenie reakcji zapalnej będzie silniejsze, czego wyrazem będzie wyższe i/lub dłuższe utrzymujące się podwyższenie stężenia cytokin prozapalnych.

Cel

Celem niniejszej pracy było porównanie stężenia wybranych cytokin prozapalnych w pierwszych dniach po zawale mięśnia sercowego pomiędzy grupami pacjentów, wyodrębnionymi pod względem wystąpienia zespołu depresyjnego w kolejnych 6 miesiącach. Uzyskane dla tych grup wyniki odniesiono również do grupy osób zdrowych.

Metody

Osoby badane

Do badania włączono 40 pacjentów (w tym 6 kobiet stanowiących 15% ogółu) I Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, przyjętych z powodu pierwszego ZMS z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Średni wiek wynosił $53,4 \pm 8,1$ roku. Wszyscy pacjenci poddani zostali interwencji naczyniowej i leczeni byli farmakologicznie zgodnie ze standardem. Frakcja wyrzutowa lewej komory (EF) wynosiła $\geq 40\%$, a średnie BMI wynosiło $27,3 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 4,1$). Kryteria wyłączenia obejmowały choroby endokrynologiczne, takie jak cukrzyca, nadczynność i niedoczynność tarczycy, ciężka niewydolność nerek i/lub wątroby, leczenie hormonalne, czynne uzależnienie od substancji psychoaktywnych oraz obecność innych zaburzeń psychicznych poza depresją, w tym zaburzeń lękowych, adaptacyjnych oraz związanych ze stresem.

Wszyscy pacjenci poddani byli badaniu za pomocą ustrukturalizowanego wywiadu SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) [16] trzykrotnie w ciągu 6 miesięcy po zawale: drugiego dnia oraz po 3 i 6 miesiącach od ZMS. W drugim dniu po zawale u 4 pacjentów wystąpił większy epizod depresyjny, u 18 – zaburzenie depresyjne nieokreślone inaczej (u wszystkich odpowiadające definicji tzw. mniejszej depresji z Dodatku B do DSM-IV-TR), co łącznie dawało liczbę 22 pacjentów. Po 3 miesiącach 4 pacjentów nadal spełniało kryteria większego epizodu depresji, 16 – mniejszej depresji, dodatkowo u 6 stwierdzono wystąpienie mniejszej depresji (tab. 1). Po 6 miesiącach objawy depresyjne obserwowano jedynie u 12 pacjentów, u pozostałych 28 – nie. Reasumując, stwierdzono, że w ciągu 6 miesięcy zaburzenie depresyjne (większa + mniejsza depresja) wystąpiło u 28 pacjentów (70%), w tym u 4 (10%) epizod większej depresji. Oceniono równocześnie trzykrotnie nasilenie objawów depresji na podstawie Skali Depresji Hamiltona oraz Inwentarza Objawów Depresji Becka (BDI) [17, 18] (tab. 2).

Tabela 1. Obecność zaburzenia depresyjnego (większej + mniejszej depresji)

		Badanie II (po 3 miesiącach)		Łącznie
		Depresja (-)	Depresja (+)	
Badanie I (w drugim dniu po zawale)	Depresja (-)	12	6	18
	Depresja (+)	2	20	22
	Łącznie	14	26	40

Tabela 2. Nasilenie depresji (skale: HAMD i Beck I) w grupach spełniających kryteria depresji w poszczególnych etapach badania

Badanie/obecność depresji		N	HAMD-17 Mediana (IQR)	Beck I Mediana (IQR)
Badanie I (drugi dzień po zawale)	Depresja (+)	22	12 (8, 16)	14 (10, 20)
	Depresja (-)	18	2 (1, 4)	3 (1, 6)
Badanie II (po 3 miesiącach)	Depresja (+)	26	10 (8, 14)	12 (10, 14)
	Depresja (-)	14	2 (0, 6)	3 (2, 8)
Badanie III (po 6 miesiącach)	Depresja (+)	12	8 (7, 10)	10 (8, 13)
	Depresja (-)	28	3 (1, 6)	4 (2, 7)

Badanych podzielono na dwie grupy w zależności od obecności depresji w ciągu 6 miesięcy po ZMS. Grupa z depresją liczyła 28 osób (w tym 5 kobiet; 17,9%), grupa bez depresji – 12 (w tym 1 kobieta; 8,3%). Do tej samej grupy depresji kwalifikowano zarówno osoby z rozpoznaniem epizodu większej, jak i mniejszej depresji, ponieważ liczba osób z tym pierwszym rozpoznaniem była zbyt mała, aby uwzględnić ją osobno w analizie. Średni wiek w grupie z depresją wynosił $53,3 \pm 8,1$ roku, w grupie bez depresji – $53,5 \pm 8,8$ roku.

Grupa kontrolna składała się z 14 zdrowych ochotników bez problemów zdrowotnych w wywiadzie, w tym depresji i choroby niedokrwiennej serca. Średni wiek w grupie kontrolnej wynosił $50,78 \pm 9,48$ roku, mężczyźni stanowili ok. 59% grupy.

Badanie uzyskało akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (nr zgody NKEBN/205/2006). Każdy z uczestników udzielił świadomej zgody na udział w badaniu.

Protokół badania

Próbki krwi od pacjentów z zawałem serca pobrane zostały dwukrotnie w 3. i 5. dobie zawału w odstępie 20 minut pomiędzy 8.00 a 10.00 rano. Próbki w grupie kontrolnej pobrane zostały raz. Pobrany materiał został niezwłocznie odwirowany oraz zamrożony w temperaturze -80°C .

Pomiar stężeń cytokin

Poziomy cytokin w próbkach surowic oznaczano metodą cytometrii przepływowej oraz zestawów Flex Set (CBA) zgodnie z instrukcją producenta (BD, Franklin Lakes, NJ, USA). W skrócie, 50 μl każdej próbki badanej i próbki pochodzącej z seryjnych rozcieńczeń standardów było inkubowane przez godzinę z kuleczkami sprzężonymi z multipleksowanymi przeciwciałami. Następnie dodawano przeciwciała służące do detekcji sprzężone z PE i inkubowano przez kolejne 2 godz., po czym próbki analizowano za pomocą cytometru przepływowego (LSRII, BD) w zakresie 0–2500 pg/ml. Wyniki były analizowane w programie FCAP Array Software. Teoretyczne limity

detekcji cytokin były następujące: IL6 – 1,6 pg/ml, IL-12p70 – 0,6 pg/ml, IL-17 – 2,9 pg/ml, TNF α – 0,7 pg/ml.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy użyciu programu StatsDirect v. 2.8.0 [19].

Wyniki

W całej grupie pacjentów z ostrym ZMS stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości stężeń IL17a, IL6, TNF α oraz IL12p70 w osoczu na trzeci dzień po ZMS w porównaniu z grupą kontrolną (test U Manna–Whitneya). Różnica ta utrzymywała się do piątego dnia po ZMS z wyjątkiem stężenia TNF α . Pomiedzy trzecim a piątym dniem po zawale stężenia badanych cytokin nie uległy istotnej statystycznie zmianie (test Wilcoxon).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (test U Manna–Whitneya) w stężeniu badanych cytokin pomiędzy dwiema grupami pacjentów po ZMS, wyodrębnionymi pod względem obecności depresji zarówno w pierwszym, jak i drugim badaniu (3. i 5. dnia po zawale). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie zmian (test Wilcoxon) stężenia badanych cytokin pomiędzy 3. a 5. dniem po zawale w obrębie każdej z tych grup. Stężenia badanych cytokin nie różnicowały (test U Manna–Whitneya) dwóch podgrup pod względem wystąpienia depresji: bezpośrednio po zawale (n = 22) i w późniejszym okresie (n = 6).

Dodatkowa analiza wykazała, że w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z depresją po zawale mieli istotnie wyższe stężenia wszystkich czterech badanych cytokin na trzeci dzień po zawale, pacjenci bez depresji jedynie dwóch z nich: IL17a i IL6. W grupie z depresją nadal obserwowano podwyższone stężenia cytokin IL17a i IL6 piątego dnia, w grupie bez depresji jedynie IL6 (tab. 3).

Tabela 3. Charakterystyka grup oraz stężenia cytokin w osoczu (pg/ml) w trzecim i piątym dniu po zawale mięśnia sercowego – porównanie z grupą kontrolną

		Kontrolna (n = 14)	Po ZMS			
			Cała grupa (n = 40)	Bez depresji (n = 12)	Z depresją (n = 28)	
Wiek	Średnia (odch. stand.)	50,8 (9,5)	53,4 (8,1)	53,5 (8,8)	53,3 (8,1)	
	p**		0,32	0,46	0,38	
BMI	Średnia (odch. stand.)	25,7 (3,2)	27,3 (4,1)	28,2 (3,8)	26,8 (4,2)	
	p**		0,19	0,08	0,39	
Kobiety	N (%)	6 (42)	6 (15)	1 (8)	5 (18)	
	p***		0,03	0,04	0,08	
IL17a	Dzień 3	Mediana (IQR)	0 (0, 0)	16,1 (0, 22,4)	20,2 (0, 23,8)	14,2 (0, 21,6)
		p*		0,003	0,003	0,02
	Dzień 5	Mediana (IQR)		13,4 (0, 21,6)	0 (0, 23,8)	13,4 (0, 23,1)
		p*		0,01	0,1	0,009

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

IL6	Dzień 3	Mediana (IQR)	0 (0, 16,2)	17,8 (16,4, 20,4)	16,7 (16,2, 18,0)	17,9 (16,7, 20,6)
		p*		0,0000	0,005	0,0000
	Dzień 5	Mediana (IQR)		13,4 (0, 21,6)	16,7 (0, 17,9)	17,2 (16,0, 18,0)
		p*		0,002	0,03	0,001
TNF α	Dzień 3	Mediana (IQR)	0 (0, 0)	0 (0, 7,9)	0 (0, 0)	0 (0, 7,9)
		p*		0,03	0,3	0,01
	Dzień 5	Mediana (IQR)		0 (0, 8,4)	0 (0, 11,3)	0 (0, 7,9)
		p*		0,06	0,1	0,09
IL12p70	Dzień 3	Mediana (IQR)	0 (0, 0)	11,7 (0, 13,3)	0 (0, 12,1)	12,1 (0, 13,4)
		p*		0,03	0,4	0,01
	Dzień 5	Mediana (IQR)		11,6 (0, 13,3)	11,9 (0, 13,3)	11,4 (0, 13,4)
		p*		0,04	0,09	0,06

Porównanie z grupą kontrolną: * test U Manna–Whitneya; ** test t-Studenta; *** test niezależnych proporcji

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą z depresją i grupą bez niej pod względem wieku (test t-Studenta: $p = 0,94$), wartości BMI (test t-Studenta: $p = 0,33$), rozkładu płci (test niezależnych proporcji: $p = 0,40$).

Obydwie grupy, jak i cała grupa wszystkich pacjentów po ZMS nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej pod względem wieku i wartości BMI. Odsetek kobiet w grupie kontrolnej był statystycznie istotnie wyższy w porównaniu z całą grupą po ZMS, jak i grupą bez objawów depresji (tab. 3).

Dyskusja

W niniejszym badaniu stwierdziliśmy podwyższone stężenia cytokin prozapalnych IL-17a, IL-6, TNF α oraz IL-12p70 w całej grupie pacjentów po zawale w porównaniu z dobraną pod względem wieku grupą kontrolną. Istotna statystycznie różnica dotyczyła wszystkich czterech badanych cytokin w trzecim dniu po zawale, w piątym – trzech, z wyjątkiem TNF α . Podobne wyniki uzyskali inni badacze. U pacjentów z ostrym ZMS w wielu badaniach obserwowano podwyższone wartości stężeń IL-6 oraz TNF α [20–23]. Stężenie IL6 utrzymywało się na podwyższonym poziomie przez wiele dni. Wyższe stężenia IL-12p70 stwierdzono u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) bez uniesienia odcinka ST. Były one predyktorem gorszego przebiegu choroby obserwowanego podczas hospitalizacji [24]. W ostatnim czasie więcej uwagi poświęca się IL-17a i jej roli w patogenezie miażdżycy. Istnieją dowody na podwyższenie jej stężenia w osoczu pacjentów z OZW [25]. Cheng i wsp. stwierdzili istotny statystycznie wzrost liczby obwodowych limfocytów Th17 oraz wzrost stężeń związanych z nimi cytokin (IL17, IL6, IL23) u pacjentów z OZW [26].

Nie stwierdziliśmy różnicy w stężeniu badanych cytokin zarówno w trzecim, jak i piątym dniu po zawale pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji. U 22 badanych pacjentów zaburzenie depresyjne zaczęło się zaraz po zawale, jedynie u 6 początek był późniejszy. Porównując te podgrupy, nie stwierdziliśmy, aby czas wystąpienia depresji (bezpośrednio po zawale lub w okresie późniejszym) różnicował je pod względem stężeń badanych cytokin.

Porównując z grupą kontrolną, zaobserwowaliśmy pewne różnice w zachowaniu się badanych cytokin pomiędzy wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji grupami. W grupie z obecnością depresji w okresie 6 miesięcy po zawale w 3. dniu stężenia wszystkich czterech cytokin były istotnie wyższe, w piątym – dwóch z nich: IL17a i IL6. W podgrupie bez depresji w 3. dniu istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną były stężenia IL17a i IL6, w 5. dniu jedynie IL6. Mogłoby to nasuwać przypuszczenie, iż reakcja zapalna po zawale jest nieco bardziej nasilona i przedłużona w grupie osób, u których po zawale pojawia się zespół depresyjny. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi grupami każe te sugestie traktować z dużą ostrożnością.

Ciekawym tropem do dalszych badań wydaje się spostrzeżenie dłużej utrzymującego się podwyższenia w porównaniu z grupą kontrolną stężenia IL17a w grupie z obecnością depresji. W piśmiennictwie wskazuje się na znaczenie aktywacji limfocytów Th17 i wzrost stężenia IL17a w patogenezie depresji [27]. Inne badania sugerują potencjalne znaczenie IL17 i aktywności Th17 w procesie destabilizacji blaszki miażdżycowej [26, 28]. Dalsze badania nad znaczeniem IL17a w patogenezie depresji po zawale mięśnia sercowego wydają się interesującym obszarem.

W zespołach depresyjnych (szczególnie większej depresji wg klasyfikacji amerykańskiej) obserwuje się aktywację układu immunologicznego ze wzrostem cytokin prozapalnych, szczególnie IL6 [29–31]. W prezentowanym przez nas badaniu żadna z analiz nie wskazała na różnicę w stężeniu tej cytokiny w zależności od obecności depresji. Mogło złożyć się na to kilka czynników, między innymi utrzymujące się po zawale przez długi czas podwyższenie jej stężenia [22, 23] oraz nieznaczne nasilenie depresji w badanej grupie.

Brak różnic pod względem wieku i BMI pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami wyeliminowało ewentualny wpływ tych zmiennych na stężenia badanych cytokin. Większy odsetek kobiet w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą pacjentów po ZMS nie zmienia naszej interpretacji wyników. Dane z piśmiennictwa wskazują na ogół, że płeć nie wpływa na stężenie badanych przez nas cytokin [32], a niektóre prace podają nawet wyższe wartości niektórych z badanych przez nas interleukin (np. IL6) u kobiet [33, 34].

Porównując analizowane grupy, należy pamiętać, że w grupie depresji jedynie mała część spełniała kryteria większego epizodu depresji (4 osoby, 14%), większość – mniejszej depresji (24 osoby, 86%). Uzyskane wyniki należy zatem odnieść w zasadzie jedynie do tej grupy pacjentów. Nasilenie depresji, oceniane skalami Hamiltona i Becka, w większości przypadków było lekkie lub nieznaczne. Mogło mieć to istotny wpływ na brak wyraźniejszych różnic pomiędzy grupami – stężenie cytokin wydaje się warunkowane nasileniem objawów depresji [10, 29].

Ograniczeniem niniejszego badania jest niewielka liczba osób w badanych grupach, odbiegający od normalnego rozkład analizowanych danych, spora ilość wartości zero-wych, co znacznie zmniejszyło moc zastosowanych testów. Należy także podkreślić, iż zastosowana przez nas metoda cytometrii przepływowej połączonej z techniką Flex Set (jednoczesnej analizy wielu białek) posiada również swoje ograniczenia metodyczne. Wynikają one z określonego limitu detekcji cytokin w badanych próbkach. W przypadku cytokin, które w stanie fizjologicznym osiągają bardzo niskie stężenia, np. TNF- α , IL-12p70, IL-17a, ich pomiar jest utrudniony i może wskazywać wartości bliskie zera [35–37]. Mimo to zastosowana przez nas metoda pozwoliła na ilościową ocenę stężenia badanych cytokin u większości pacjentów, co wskazuje na odpowiednie przeprowadzenie testów i właściwe przechowywanie prób.

Wnioski

U osób z zawałem mięśnia sercowego dochodzi do wzrostu stężenia cytokin prozapalnych we krwi, co jest wyrazem aktywacji procesów zapalnych.

Nie stwierdziliśmy istotnych różnic w stężeniach badanych wykładników procesu zapalnego pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji. Analizy porównujące wymienione grupy z grupą kontrolną mogą jednak sugerować, że w grupie z depresją ta aktywacja utrzymuje się przez dłuższy czas. Dotyczyłoby to szczególnie IL17a. Oczywiście, biorąc pod uwagę wspomniane powyżej ograniczenia naszego badania, sugestie te należy traktować z dużą ostrożnością.

Piśmiennictwo

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. *Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62(6): 617–627.
2. Kessler RC, Berglund PA, Demler O, Jin R, Walters EE. *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62(6): 593–602.
3. Lesperance F, Frasare-Smith N. *Depression in patients with cardiac disease: a practical review*. J. Psychosom. Res. 2000; 48: 379–391.
4. Dudek D, Siwek M, Datka W, Wróbel A, Zięba A. *Dynamika objawów depresyjnych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, poddanych zabiegom przeszłokrojowej angioplastyki wieńcowej*. Psychiatr. Pol. 2007; 41(2): 217–227.
5. Thombs B, Bass E. *Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. Review of the evidence*. J. Gen. Intern. Med. 2006; 2: 30–38.
6. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R. i wsp. *The nature and course of depression following myocardial infarction*. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 1785–1789.
7. Kroemeke A. *Dynamika objawów depresji po zawale serca – znaczenie zmian w poziomie nadziei*. Psychiatr. Pol. 2013; 47(5): 799–810.

8. Borowiecka-Kluza J, Miernik-Jaeshke M, Jaeshke R, Siwek M, Dudek D. *Brzęmię rodziny chorych z zaburzeniami afektywnymi – zarys problemu*. Psychiatr. Pol. 2013; 47(4): 635–646.
9. Gidron Y, Gilutz H, Berger R, Huleihel M. *Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes*. Cardiovasc. Res. 2002; 56(1): 15–21.
10. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK. i wsp. *A meta-analysis of cytokines in major depression*. Biol. Psychiatry 2010; 67: 446–457.
11. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. *Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej*. Psychiatr. Pol. 1996; 30(5): 771–782.
12. Belmaker RH, Agam G. *Major depressive disorder*. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 55–58.
13. Frasure-Smith N, Lespérance F, Irwin M, Sauvé C, Lespérance J, Thérioux P. *Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes*. Biol. Psychiatry 2007; 62(4): 302–308.
14. Tulner D, Smith O, Schins A, de Jonge P, Quere M, Delanghe J. i wsp. *Antidepressive effect of mirtazapine in post-myocardial infarction depression is associated with soluble TNF-R1 increase: data from the MIND-IT*. Neuropsychobiology 2011; 63(3): 169–176.
15. Liu H, Luiten PG, Eisel U, Dejongste M, Schoemaker R. *Depression after myocardial infarction: TNF- α -induced alterations of the blood-brain barrier and its putative therapeutic implications*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2013; 37(4): 561–572.
16. First, M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 1996.
17. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1961; 4: 561–571.
19. StatsDirect v. 2.8.0. <http://www.statsdirect.com> [dostęp: 16.04.2015].
20. Kosmala W, Przewłocka-Kosmala M. *Proinflammatory cytokines and myocardial viability in patients after acute myocardial infarction*. Int. J. Cardiol. 2005; 101(3): 449–456.
21. Ohtsuka T, Hamada M. *Relation of circulating Interleukin-6 to left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior myocardial infarction*. Clin. Cardiol. 2004; 27: 417–420.
22. Hartford M, Wiklund O. *CRP, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long-term follow-up*. Int. J. Cardiol. 2006; 108: 55–62.
23. Karpiński Ł, Plaksej R, Derzhko R, Orda A, Witkowska M. *Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty during a 6-month follow-up*. Pol. Arch. Intern. Med. 2009; 119: 115–121.
24. Correia LC, Andrade BB, Borges VM, Clarêncio J, Bittencourt AP, Freitas R. i wsp. *Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes*. Clin. Chim. Acta 2010; 411: 540–545.
25. Ji QW, Guo M, Zheng JS, Mao XB, Peng YD, Li SN. i wsp. *Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome*. Arch. Med. Res. 2009; 40: 285–293.
26. Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT. i wsp. *The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndromes*. Clin. Immunol. 2008; 127: 89–97.
27. Chen Y, Jiang T, Chen P, Ouyang J, Xu G, Zeng Z. i wsp. *Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells*. Psychiatry Res. 2011; 188: 224–230.

28. Matusik P, Guzik B, Weber C, Guzik T. *Do we know enough about the immune pathogenesis of acute coronary syndromes to improve clinical practice?* Thromb. Haemost. 2012; 108(3): 443–456.
29. Howren B, Lamkin D. *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis.* Psychosom. Med. 2009; 71: 171–186.
30. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J. i wsp. *Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression.* Psychiatry Res. 1993; 49: 11–27.
31. Liu Y, Ho RC, Mak A. *Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF – alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are reelevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression.* J. Affect. Disord. 2012; 139: 230–239.
32. Corcoran M, Meydani M, Lichtenstein A, Schaefer E, Dillard A, Lamon-Fava I S. *Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and CRP expression in macrophages from older men and postmenopausal women.* J. Endocrinol. 2010; 206(2): 217–224.
33. Cartier A, Côté M, Lemieux I, Pérusse L, Tremblay A, Bouchard C. i wsp. *Sex differences in inflammatory markers: what is the contribution of visceral adiposity?* Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89: 1307–1314.
34. Irwin M, Carrillo C, Olmstead R. *Sleep loss activates cellular markers of inflammation: Sex differences.* Brain Behav. Immun. 2010; 24(1): 54–57.
35. Lichtenegger F, Mueller K, Otte B, Beck B, Hiddemann W, Schendel D. i wsp. *CD86 and IL-12p70 are key players for T helper 1 polarization and natural killer cell activation by toll-like receptor-induced dendritic cells.* PLoS One 2012; 7(9): e44266.
36. Imamura M, Targino RA, Hsing WT, Imamura S, Azevedo RS, Boas LS. i wsp. *Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia.* Clin. Interv. Aging 2014; 9: 939–944.
37. Jie J, von Schéele I, Bergström J, Billing B, Dahlén B, Lantz AS. i wsp. *Compartment differences of inflammatory activity in chronic obstructive pulmonary disease.* Respir. Res. 2014; 15(1): 104.

Adres: Alina Wilkowska
Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

Otrzymano: 10.07.2014
Zrecenzowano: 9.08.2014
Otrzymano po poprawie: 2.10.2014
Przyjęto do druku: 27.04.2015