

УДК 616.13  
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-48-53

## Экстрасистолическая аритмия – неучтенный фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза магистральных артерий?

О.А. Германова<sup>1</sup>, Дж. Галати<sup>2</sup>, В.А. Германов<sup>1</sup>, Ю.В. Щукин<sup>1</sup>,  
А.В. Германов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (Самара, Россия)

<sup>2</sup>Клинический госпиталь Сан Рафаэле (Милан, Италия)

### Аннотация

**Цель** — определить гемодинамические изменения внутри артериальных сосудов при различных вариантах экстрасистолии и проанализировать, является ли экстрасистолия дополнительным фактором риска развития атеросклероза.

**Материал и методы.** В исследование вошли 286 пациентов (175 мужчин и 111 женщин) с экстрасистолией более 3000 в сутки; группу контроля составили 88 человек с экстрасистолией менее 3000 в сутки. При включении пациентов в исследование мы постарались минимизировать воздействие традиционных факторов риска атеросклероза. В анамнезе учитывали наличие кардиоцефральных осложнений. Были выполнены дополнительные методы исследования: электрокардиография, фонокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов, артерий нижних конечностей, почечных артерий, эхокардиография трансторакальная или чреспищеводная. При наличии показаний выполняли стресс-эхокардиографию; ангиографию почечных артерий; коронарную ангиографию, компьютерную томографию головного мозга с ангиопрограммой. При выполнении биохимического анализа крови обязательно определяли липидный спектр, гемостазиограмму. Всем пациентам выполнялась левожелудочковая апекс-кардиография, а также сфигмография, зарегистрированная на артерии эластического типа (a. carotis communis) и мышечно-эластического типа (a. tibialis posterior). Клинические исследования были подтверждены и смоделированы с использованием оригинального, разработанного нами «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» (патент РФ №202780 от 05.03.2021).

**Результаты.** Определено возрастание основных параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий в ИПЭС у пациентов при различных видах экстрасистолии со следующей закономерностью: чем раньше возникала экстрасистолия в кардиоцикле, тем большее возрастание параметров наблюдалось. Было введено универсальное понятие «гидравлический удар», а также определены возможные случаи его формирования.

**Выводы.** Экстрасистолия является дополнительным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза. Гидравли-

ческий удар при прохождении волны ПЭС является мощным травмирующим фактором для стенок артерий, что может привести к формированию атеросклеротического процесса.

**Ключевые слова:** гидравлический удар, атеросклероз, экстрасистолия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### Для цитирования:

Германова О.А., Галати Дж., Германов В.А., Щукин Ю.В., Германов А.В. Экстрасистолическая аритмия – неучтенный фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза магистральных артерий? *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(2):48-53. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-48-53

### Сведения об авторах

**Германова О.А.** – к.м.н., врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики Клиник СамГМУ. ORCID: 0000-0003-4833-4563 E-mail: olga\_germ@mail.ru

**Галати Дж.** – кардиолог. ORCID: 0000-0002-8001-1249 E-mail: giuseppe.galati5@gmail.com

**Германов В.А.** – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения РХНМД/Л клиники факультетской хирургии. ORCID: 0000-0003-4239-5066 E-mail: rean1mator2323@gmail.com

**Щукин Ю.В.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0003-0387-8356 E-mail: samgmu\_pt@mail.ru

**Германов А.В.** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0002-0367-7776 E-mail: a.v.germanov@samsmu.ru

### Автор для переписки

**Германова Ольга Андреевна**  
Адрес: ул. Чкалова, 72, кв. 88, г. Самара, Россия, 443001. E-mail: olga\_germ@mail.ru

ЭС – экстрасистолия; ЭКГ – электрокардиография; ФКГ – фонокардиография; УЗДГ БЦС – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов; ЭхоКГ – эхокардиография; АКГ – апекскардиография; СГ – сфигмография; ЛСК – линейная скорость кровотока; ИПЭС – первое постэкстрасистолическое сокращение.

**Рукопись получена:** 14.04.2020

**Рецензия получена:** 12.05.2021

**Решение о публикации принято:** 13.05.2021

# Extrasystolic arrhythmia – an unaccounted risk factor of atherosclerosis development in main arteries?

Olga A. Germanova<sup>1</sup>, Giuseppe Galati<sup>2</sup>, Vladimir A. Germanov<sup>1</sup>,  
Yurii V. Shchukin<sup>1</sup>, Andrei V. Germanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University (Samara, Russia)

<sup>2</sup>Hospital San Raffaele (Milan, Italy)

## Annotation

**Objectives** – to determine the hemodynamic changes within arterial vessels in different variants of extrasystole, to analyze whether extrasystole is an additional risk factor for the development of atherosclerosis.

**Material and methods.** The study included 286 patients (175 men and 111 women) with extrasystole of more than 3000 per day and 88 patients with extrasystole of less than 3000 per day as a control group. When selecting eligible patients for the study, we tried to minimize the impact of traditional risk factors of atherosclerosis. The presence of cardiocerebral complications in medical history was also considered. The examination methods used in the study are electrocardiography, phonocardiography, 24-hour electrocardiography monitoring, Doppler ultrasound of the brachiocephalic vessels, lower extremities arteries, renal arteries, transthoracic or transesophageal echocardiography. Stress echocardiography was performed if indicated; as well as renal artery angiography, coronary angiography, computed tomography of the brain with angiogram. When performing a biochemical blood test, the lipid spectrum and hemostasiogram were necessarily determined. All patients underwent left ventricular apexcardiography, as well as sphygmography, recorded on arteries of elastic type (a. Carotis communis) and muscular-elastic type (a. Tibialis posterior). The clinical examinations were confirmed and modeled using the original "Device for modeling of intra-arterial circulation", developed by us (RF patent No. 202780 dated 05.03.2021).

**Results.** We determined an increase in the main parameters of the heart biomechanics and the kinetics of the main arteries in the 1st post-extrasystolic wave in patients with various types of extrasystole with the following pattern: the earlier extrasystole had appeared in the cardiocycle, the greater was the increase in the parameters under observation. A universal concept of hydraulic shock and possible cases of its formation were described.

**Conclusion.** Extrasystole is an additional risk factor for the onset and progression of atherosclerosis. Hydraulic shock during the passage of the 1st post-extrasystolic wave is a powerful traumatic factor for the walls of the arteries, which can lead to the formation of an atherosclerotic process.

**Keywords:** hydraulic shock, atherosclerosis, extrasystoles.

**Conflict of interest:** nothing to disclose.

## Citation

Germanova OA, Galati G, Germanov VA, Shchukin YuV, Germanov AV. Extrasystolic arrhythmia – an unaccounted risk factor of atherosclerosis development in main arteries? *Science and Innovations in Medicine*. 2020;6(2):48-53. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-48-53

## Information about authors

**Olga A. Germanova** – PhD, Organ function test doctor, Functional Diagnostics Department, Clinics of SamSMU.  
ORCID: 0000-0003-4833-4563

E-mail: olga\_germ@mail.ru

**Giuseppe Galati** – Cardiologist.

ORCID: 0000-0002-8001-1249

E-mail: giuseppe.galati5@gmail.com

**Vladimir A. Germanov** – PhD, X-ray-endovascular diagnostics and treatment doctor, Faculty surgery clinics of SamSMU.

ORCID: 0000-0003-4239-5066

E-mail: rean1mator2323@gmail.com

**Yurii V. Shchukin** – PhD, Professor, Head of the Chair of Introduction to internal medicine.

ORCID: 0000-0003-0387-8356

E-mail: samgmu\_pt@mail.ru

**Andrei V. Germanov** – PhD, Associate professor, Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0002-0367-7776

E-mail: a.v.germanov@samsmu.ru

## Corresponding Author

**Olga A. Germanova**

Address: 72–88 Chkalov st., Samara, Russia, 443001.

E-mail: olga\_germ@mail.ru

**Received:** 14.04.2020

**Revision Received:** 12.05.2021

**Accepted:** 13.05.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Экстрасистолия (ЭС) – частый вид нарушений ритма сердца у человека, который встречается, по данным разных авторов, до 95% среди взрослого населения Земли [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. При этом основные классификации ЭС основаны на принципе эктопии, частоте встречаемости и не отражают степень гемодинамических изменений, происходящих внутри артериальных сосудов [8, 3, 4, 5]. Кроме того, в числе традиционных, общепризнанных факторов риска атеросклероза нарушения ритма, в частности ЭС, не упоминаются [1, 9, 10, 11, 12].

## ЦЕЛЬ

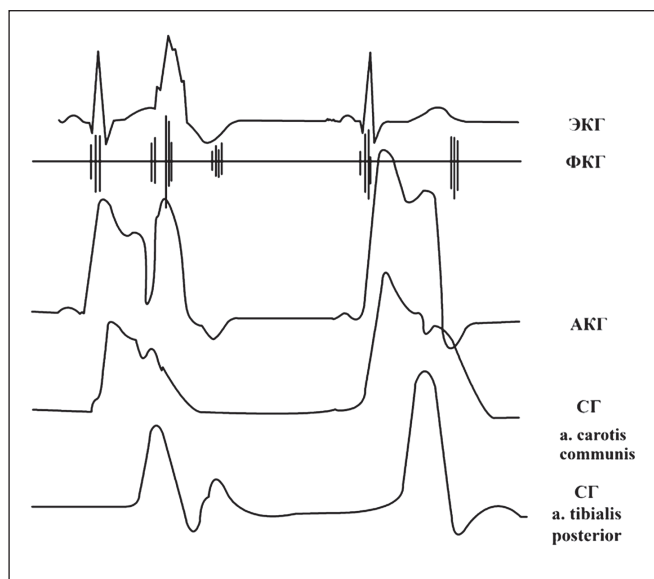
Определить гемодинамические изменения внутри артериальных сосудов при различных вариантах ЭС, проанализировать, является ли ЭС дополнительным фактором риска развития атеросклероза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 286 пациентов с ЭС более 3000 за 24 часа (175 мужчин и 111 женщин). Группа контроля – 88 человек с ЭС менее 3000 за 24 часа. При

включении пациентов в исследование мы постарались минимизировать воздействие других, традиционных, факторов риска атеросклероза. В анамнезе учитывали наличие кардиocereбральных осложнений. Были выполнены дополнительные методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), фонокардиография (ФКГ), суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦС), артерий нижних конечностей, почечных артерий, эхокардиография (ЭхоКГ) трансторакальная или чреспищеводная. При наличии показаний выполняли стресс-ЭхоКГ; ангиографию почечных артерий; коронарную ангиографию, компьютерную томографию головного мозга с ангиограммой. При выполнении биохимического анализа крови обязательно определяли липидный спектр, гемостазиограмму. Всем пациентам выполнялась левожелудочковая апекскардиография (АКГ), а также сфигмография (СГ), зарегистрированная на артерии эластического типа (a. carotis communis) и мышечно-эластического типа (a. tibialis posterior).

Мы провели совместный анализ ЭКГ, ФКГ, ЭхоКГ, УЗДГ БЦС, АКГ и СГ, а также проводили измерение

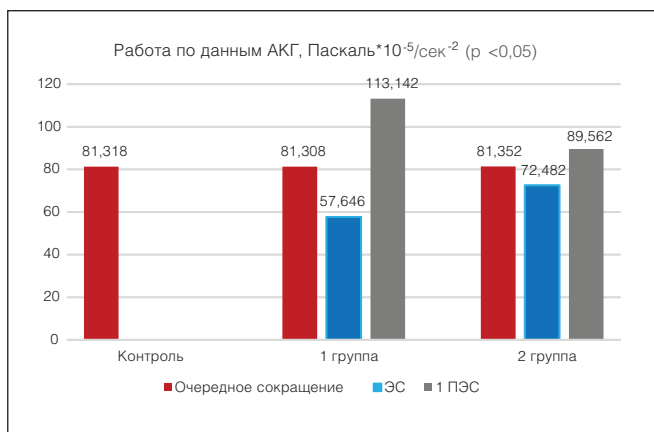


**Рисунок 1.** Ранняя ЭС – до пика трансмитрального кровотока.  
**Figure 1.** Early ES – before the transmitral blood flow peak.

АД прямым методом или по методу Короткова. По ЭКГ мы уточняли локализацию эктопического очага ЭС. По ФКГ определяли момент систолы и диастолы желудочков. По ЭхоКГ – пик трансмитрального кровотока. По УЗДГ БЦС и задней артерии голени анализировали линейную скорость кровотока (ЛСК), объемный кровоток. По АКГ – момент открытия митрального клапана. При СГ и АКГ определялись наиболее информативные показатели биомеханики сердца и кинетики артерий: скорость, ускорение, мощность, работа.

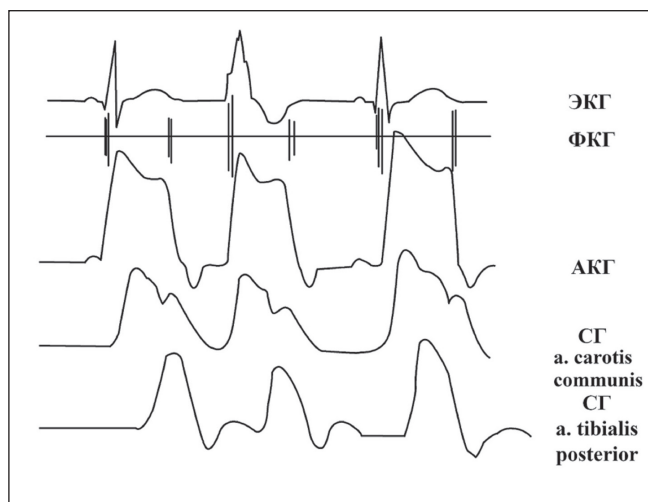
Такой совместный анализ дал возможность:

- 1) идентифицировать ЭС по моменту возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле;
- 2) оценить биомеханику миокарда левого желудочка и кинетику магистральных артерий при очередном экстрасистолическом, первом постэкстрасистолическом (1ПЭС) сокращении;



**Рисунок 3.** Изменение основного показателя – работы ( $p < 0,05$ ) – по данным АКГ у пациентов 1, 2 групп в сравнении с показателями у контрольной группы.

**Figure 3.** Change in main parameter – work ( $p < 0,05$ ) – based on ACG in patients of groups 1 and 2 in comparison with the control group.

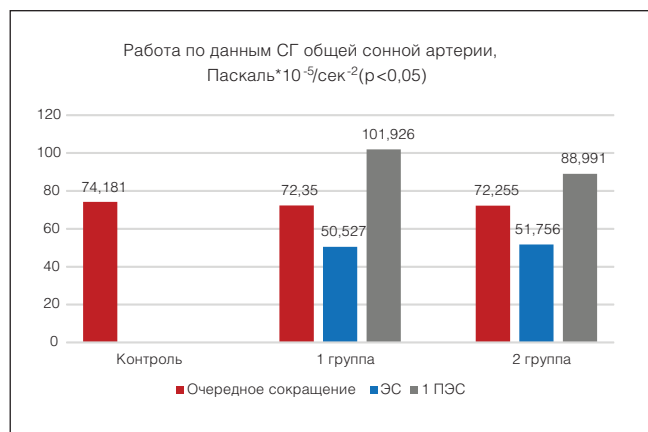


**Рисунок 2.** Поздняя ЭС – после пика трансмитрального кровотока.  
**Figure 2.** Late ES – after the transmitral blood flow peak.

- 3) оценить характер результата работы всех участников электромеханического процесса в виде формирования потока крови.

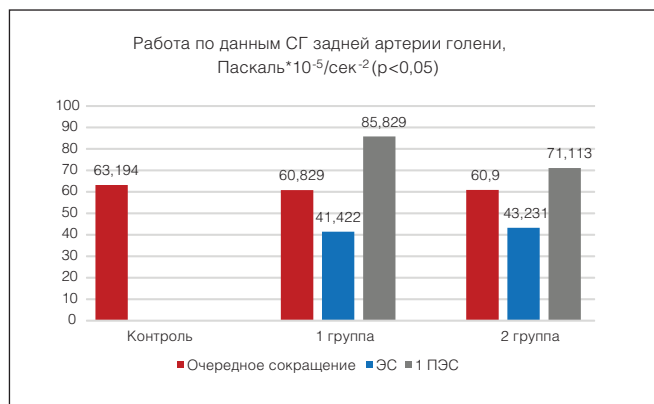
Клинические исследования были подтверждены и смоделированы с использованием оригинального, разработанного нами «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» (патент РФ №202780 от 05.03.2021).

Основной частью устройства является модель артериального сосуда – стеклянная трубка ротаметра длиной 365 мм, с входным отверстием диаметром 20 мм, выходным 16,5 мм. К этим отверстиям с обеих сторон прикреплены гибкие силиконовые трубки, свободными концами соединенные с электрическим насосом, режимы работы которого позволяют имитировать нарушения ритма, в том числе ЭС. Замкнутый контур заполняли водным раствором глицерина с водой, соответствующим вязкости крови. Внутри трубки устанавливали попеременно шелковую нить длиной 5 мм, внутрисосудистый пьезокристаллический



**Рисунок 4.** Изменение основного показателя – работы ( $p < 0,05$ ) – по данным СГ общей сонной артерии у пациентов 1, 2 групп в сравнении с показателями у контрольной группы.

**Figure 4.** Change in main parameter – work ( $p < 0,05$ ) – based on SG of common carotid artery in patients of groups 1 and 2 in comparison with the control group.



**Рисунок 5.** Изменение основного показателя – работы ( $p<0,05$ ) – по данным СГ задней артерии голени у пациентов 1, 2 групп в сравнении с показателями у контрольной группы.

**Figure 5.** Change in main parameter – work ( $p<0,05$ ) – based on SG of posterior tibial artery in patients of groups 1 and 2 in comparison with the control group.

датчик давления, присоединенный к осциллоскопу, вводили краситель – канцелярскую тушь.

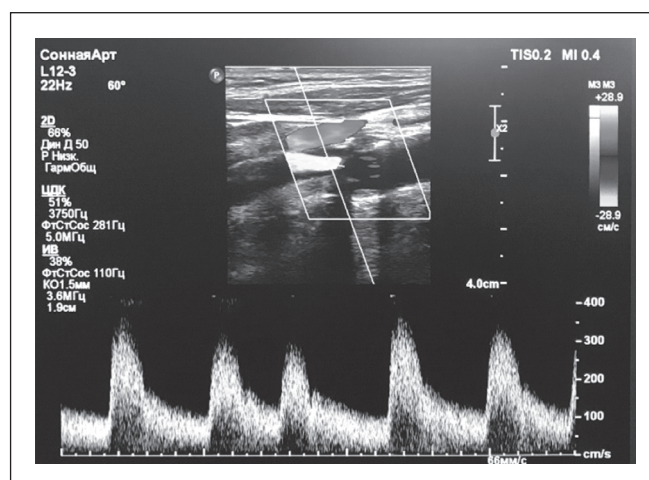
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы разделили ЭС по принципу, основанному на моменте возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Так, мы выделяли: ЭС до пика трансмитрального кровотока – ранние – 1 группа больных (144); ЭС после пика трансмитрального кровотока – поздние – 2 группа (142). При этом термины «ранние» и «поздние» мы использовали применительно не к электрическому составляющему ЭС, а к механическому.

На рисунках 1, 2 представлен совместный анализ ЭКГ, ФКГ, АКГ, СГ (общей сонной и задней артерии голени) при выделенных нами вариантах ЭС.

На рисунках 3, 4, 5 представлено изменение наиболее интегрального параметра – работы (по данным АКГ, СГ).

Таким образом была выявлена следующая закономерность: чем раньше систола желудочков ЭС



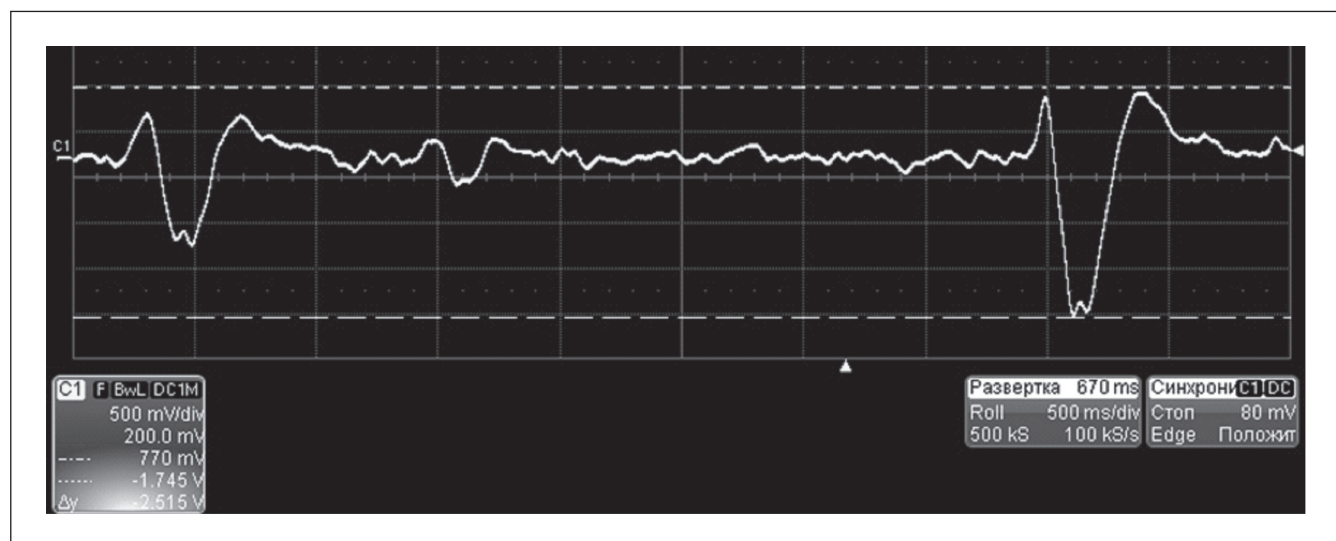
**Рисунок 6.** УЗДГ БЦС при поздней ЭС.

**Figure 6.** Doppler ultrasound of brachiocephalic arteries in late ES.

возникала в кардиоцикле, тем больший прирост параметров биомеханики сердца и кинетики артерий (скорости, ускорения, мощности, работы) наблюдался. Выявленная нами тенденция была справедлива как для артерий эластического типа (a. carotis communis), так и артерий мышечного типа (a. tibialis posterior).

При анализе ЛСК при выполнении УЗДГ БЦС и задней артерии голени в 1ПЭС наблюдалось возрастание ЛСК и объемного кровотока (пропорционально ЛСК) до 40% при «поздней» ЭС и до 58% при «ранней» ЭС по сравнению с параметрами при правильном ритме. Причем наблюдалась отчетливая тенденция: чем раньше систола желудочков ЭС возникала в кардиоцикле, тем большее возрастание ЛСК и объемного кровотока происходило (рисунки 6).

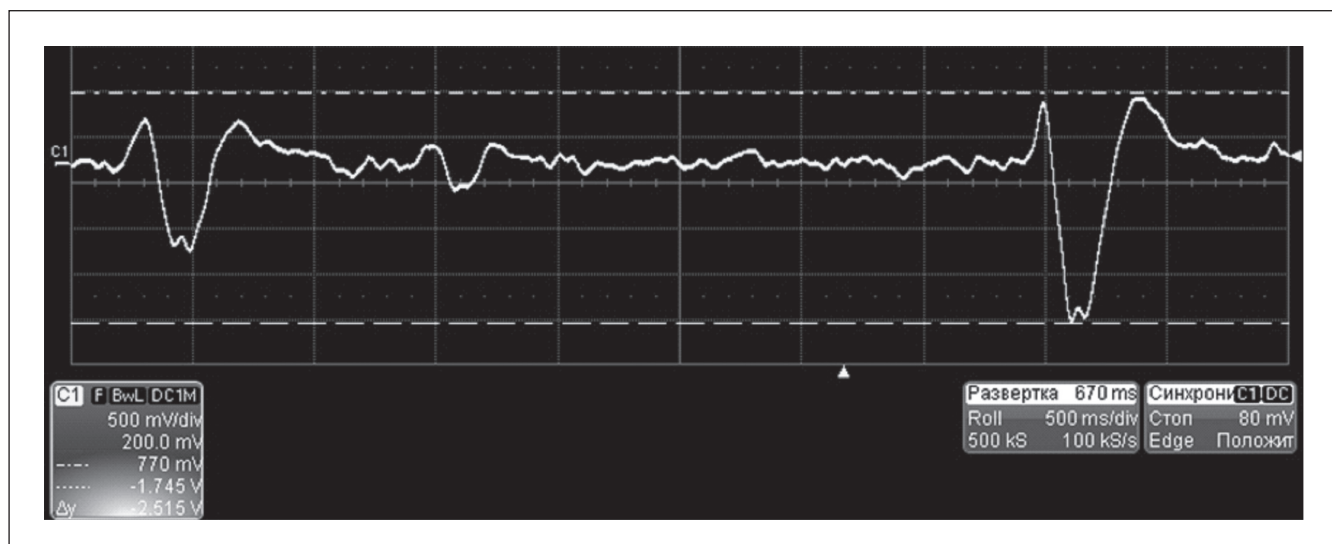
С использованием устройства для моделирования внутриартериального кровообращения мы имитировали прохождение пульсовой волны по замкнутой системе при правильном сердечном ритме и ЭС. Наблюдалось интенсивное воздействие волной давления (появление турбулентного потока при использовании



**Рисунок 7.** Колебание давления внутри трубки при ранней ЭС (данные осциллоскопа, полученные с внутрисосудистого датчика давления).

**Figure 7.** The curve of the pressure inside the tube in early ES (oscilloscope data measured by the intravascular pressure probe).





**Рисунок 8.** Колебание давления внутри трубки при поздней ЭС (данные осциллографа, полученные с внутрисосудистого датчика давления).

**Figure 8.** The curve of the pressure inside the tube in late ES (oscilloscope data measured by the intravascular pressure probe).

красителя, отклонение шелковой нити) на стенки ротаметра с образованием стоячих, отраженных волн при ЭС. Датчик давления зарегистрировал прирост давления внутри трубки при прохождении волны 1ПЭС на 58% по сравнению с правильным ритмом (рисунки 7, 8).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы определили возрастание всех параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий в 1ПЭС со следующей тенденцией: чем раньше систола желудочков ЭС возникала в кардиоцикле, тем более значительное увеличение параметров наблюдалось. С такой же закономерностью происходил прирост ЛСК в 1ПЭС. Примечательно, что ЛСК достигала значения более 2,3 м/с даже без гемодинамически значимого стеноза, при прохождении волны 1ПЭС при «ранней» ЭС до пика трансмитрального кровотока. Как известно, возрастание ЛСК до уровня 2,3 м/с при атеросклеротическом стенозе позволяет его отнести к гемодинамически значимым, и в этом случае рассматривается вопрос о хирургической коррекции.

В случае ЭС в 1ПЭС, таким образом, создается ситуация своеобразного «функционального» гемодинамически значимого стеноза, тяжесть которого определяется напрямую частотой и стабильностью наличия нарушения ритма. Закономерно возникает вопрос: существует ли целесообразность рассмотрения хирургической коррекции атеросклеротического стеноза (операции каротидной эндартерэктомии) в данном случае? Ведь создаются внутрисосудистые гемодинамические условия, которые сходны с гемодинамически значимым стенозом.

На интиму артерий оказывает механическое воздействие эта возросшая скорость, становясь своеобразным травмирующим фактором. При этом она может стать непосредственной причиной нарушения целостности

бляшки, вызывая ее надрывы с дальнейшей фрагментацией. Кроме того, она может вызвать тромбоэмболию при дестабилизации пристеночного тромба. Особенно механическое воздействие опасно для бляшек, являющихся нестабильными, даже если они не являются гемодинамически значимыми (наличие изъязвлений, кровоизлияний, экранирующих участков, неровная поверхность).

Суммируя происходящие при ЭС гемодинамические изменения, мы считаем оправданным ввести понятие «гидравлический удар».

Гидравлический удар — это явление механического воздействия повышенной интенсивности на интиму артериальных сосудов, возникающее при прохождении увеличенной пульсовой волны.

При этом 1ПЭС оказывает сразу несколько отрицательных эффектов.

1. Дополнительное растяжение артерий при прохождении 1ПЭС. Чем раньше возникает систола желудочков ЭС в кардиоцикле, тем большую опасность представляет 1ПЭС с точки зрения механического воздействия на интиму артерий.

2. Механическое повреждение эндотелиальной оболочки артериальных сосудов. При этом механическое воздействие является триггером активации процесса воспаления, что, как известно, предопределяет процесс неопиогенеза. На тот факт, что такое механическое воздействие имеет важное значение для процесса атеросклероза, указывает и преимущественная локализация бляшек, а именно: бифуркация общей сонной артерии, бифуркация аорты, дуга аорты по большому радиусу. Ведь это как раз места наибольшего воздействия гидравлического удара.

3. В случае наличия ранее образованной атеромы при прохождении волны 1ПЭС появляются дополнительные, отраженные и стоячие волны. Это способствует еще более интенсивному механическому воздействию и прогрессированию роста атеромы.

4. При прохождении волны 1ПЭС есть риск осложнения атеромы, особенно если она нестабильная.

Гидравлический удар является универсальным механическим фактором воздействия на интиму артерий

и развивается не только при ЭС, но и при других нарушениях сердечного ритма и некоторых блокадах сердца. Именно гидравлический удар можно рассматривать как дополнительный фактор риска атеросклероза магистральных артерий. Учитывая, что с гемодинамической точки зрения решающим фактором в развитии гидравлического удара является длительная пауза между кардиоциклами, он возникает в тех случаях, когда наблюдается длительная пауза между кардиоциклами (волна 1ПЭС, при брадисистолической фибрилляции предсердий, после синоатриальной блокады, после купирования пароксизмальной тахикардии, при работе электрокардиостимулятора, при неполной атриовентрикулярной блокаде типа Мобитц I).

Принимая во внимание все вышеизложенные данные, мы полагаем, что необходимо учитывать влияние гидравлического удара на формирование и прогрессирование атеромы магистральных артерий.

## ■ ВЫВОДЫ

При ЭС в момент прохождения 1ПЭС возникает синдром гидравлического удара, который является универсальным механическим фактором воздействия на интиму артериальных сосудов. ЭС является дополнительным фактором риска развития атеросклероза магистральных артерий.

Мы предлагаем функциональную классификацию ЭС, основанную на моменте возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле: ЭС до пика трансмитрального кровотока — ранние; ЭС после пика трансмитрального кровотока — поздние. Основанием для такого разделения ЭС служит вклад каждого вида в суммарную гемодинамику и способность 1ПЭС восстановить адекватный результирующий кровоток. ■

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aronov DM. Current situation and perspectives of prevention and treatment of atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 1999;72:5–9. (In Russ.). [Аронов Д.М. Современное состояние и перспективы профилактики и лечения атеросклероза. *Терапевтический Архив*. 1999;72:5–9].
2. Kushakovskiy MS. Heart arrhythmias. SPb, 1998. (In Russ.). [Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб, 1998].
3. Ereemeev AG. Ventricular extrasystole: electrophysiological mechanisms, reasons, clinical importance. *Siberian journal of clinical and experimental medicine*. 2017;32(4):11–16. (In Russ.). [Еремеев А.Г. Желудочковая экстрасистолия: электрофизиологические механизмы, причины, клиническое значение. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;32(4):11–16]. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-11-16
4. Heckbert SR, Austin TR, Jensen PN, et al. Yield and consistency of arrhythmia detection with patch electrocardiographic monitoring: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Electrocardiol*. 2018;51:997–1002. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.07.027
5. Luebbert J, Auberson D, Marchlinski F. Premature ventricular complexes in apparently normal hearts. *Card Electrophysiol Clin*. 2016;8:503–514. doi: 10.1016/j.ccep.2016.04.001
6. Massing MW, Simpson RJ, Rautaharju PM, et al. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk In Communities cohort). *Am J Cardiol*. 2006; 98:1609–1612. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.06.061
7. Suba S, Pelter MM. Clinical significance of premature ventricular contraction among adult patients: protocol for a scoping review. *Syst Rev*. 2019;8(254). doi: 10.1186/s13643-019-1168-4
8. Germanova OA, Germanov VA, Shchukin YuV, et al. Extrasystoles: adverse events of the first post-extrasystolic contraction. *Bulletin of the medical institute "REAVIZ". Rehabilitation, doctor and health*. 2020;6(48):89–97. (In Russ.). [Германова О.А., Германов В.А., Щукин Ю.В. и др. Экстрасистолия: неблагоприятные эффекты первого постэкстрасистолического сокращения. *Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2020;6(48):89–97]. doi: 10.20340/vmi-rvz.2020.6.11
9. Insull WJr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009;122:3–14 (Suppl. 1).
10. Leinonen M, Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1):11–17.
11. Mackay J, Mensah G. The Atlas of heart Disease and Stroke. World Health Organization. 2004:112.
12. Pesone E, Andberg H, Ohlin E. Dual role of infections as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):370–375.