

## Rola wirusa cytomegalii w patogenezie choroby wieńcowej

The influence of cytomegalovirus on pathogenesis of ischemic heart disease

Bronikowska Joanna<sup>1</sup>, Szliszka Ewelina<sup>1</sup>, Nowowiejska-Wiewióra Alicja<sup>2</sup>, Król Wojciech<sup>1</sup>

### STRESZCZENIE

#### WSTĘP

Miażdżycę tętnic wieńcowych i jej konsekwencja -choroba wieńcowa – jest istotną przyczyną chorobowości i umieralności. Pozostaje również główną przyczyną choroby niedokrwiennej serca. Klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej nie tłumaczą jej występowania u znacznej liczby chorych, dlatego wciąż poszukuje się nowych. Obecnie coraz częściej uważa się, że jest to przewlekła reakcja zapalna dotycząca ściany naczyniowej. Badania ostatnich lat, dotyczące miażdżycy wykazują, że wirusy mogą odgrywać dużą rolę w jej etiopatogenezie. W związku z tym podjęto próbę oceny przebiegu zakażenia wirusem cytomegalii na przebiegu choroby wieńcowej.

#### MATERIAŁ I METODY

W badaniu uczestniczyło 58 chorych z objawami ostrego zespołu wieńcowego (30 chorych) i ze stabilną dusznicą bolesną (28 chorych).

Celem pracy była próba określenia wpływu zakażenia wirusem cytomegalii na przebieg choroby wieńcowej poprzez oznaczenie poziomu przeciwciał klasy IgM i IgG przeciwko wirusowi cytomegalii w surowicy krwi pacjentów, a także awidności, czyli siły wiązania wielowartościowego antygeny przez przeciwciała, w klasie przeciwciał IgG skierowanych przeciwko wirusowi cytomegalii.

#### WYNIKI.

Przeciwciała klasy IgM przeciwko wirusowi cytomegalii w surowicy krwi występowały rzadko w obu badanych grupach. Częstość występowania przeciwciał klasy IgG była bardzo wysoka zarówno u pacjentów z ostrą postacią choroby wieńcowej jak i ze stabilną. Wysoką awidność przeciwciał IgG stwierdzono istotnie częściej u pacjentów z dusznicą bolesną niż w grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii SUM w Zabrze

<sup>2</sup> III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii SUM, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

#### ADRES

##### DO KORESPONDENCJI:

dr n.med. Joanna Bronikowska,  
Katedra i Zakład Mikrobiologii Immunologii  
w Zabrze SUM w Katowicach  
41-808 Zabrze-Rokitnica,  
ul. Jordana 19  
tel: (32) 272 25 54.  
e-mail: jbronikowska@sum.edu.pl

**WNIOSKI**

Zakażenie wirusem cytomegalii może być związane z chorobą niedokrwienną serca, jednak nie wpływa na jej zaostrzenie. Infekcja cytomegalowirusem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca ma charakter przewlekły.

**SŁOWA KLUCZOWE**

miażdżyca, choroba niedokrwienna serca, wirus cytomegalii, awidność, przeciwciała.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION**

Coronary atherosclerosis and its sequel, coronary heart disease, is an essential cause of prevalence and mortality. It also remains the main cause of ischaemic heart disease. The classical risk factors of coronary heart disease do not explain its occurrence in a substantial number of patients and that is why new factors are still being searched for. At present, chronic inflammatory response of the vessel wall is thought to be one of them. Recent researches on atherosclerosis show that viruses can play an essential role in etiopatogenesis. On account of this, an attempt was made to assess the influence of cytomegalovirus infection upon coronary heart disease.

**MATERIAL AND METHODS**

Fifty-eight patients took part in the study: thirty with symptoms of acute coronary syndrome and twenty-eight with stable angina pectoris. The aim of the study was to determine the influence of cytomegalovirus infection upon coronary heart disease by determining IgM and IgG class antibodies against cytomegalovirus in blood serum of the patients, as well as avidity in IgG class antibodies against cytomegalovirus.

**RESULTS**

IgM class antibodies against cytomegalovirus in blood serum were seldom found in both studied groups. Frequency of IgG class antibodies was high both in the group of patients with acute coronary heart disease and in the group with stable angina. High avidity of IgG antibodies was found more often in the group of patients with angina pectoris than in the patients with acute coronary syndrome.

**CONCLUSIONS**

Cytomegalovirus infection may be connected with ischaemic heart disease, however, it does not affect its exacerbation. Cytomegalovirus infection in patients with ischaemic heart disease is chronic in nature.

**KEY WORDS**

atherosclerosis, ischemic heart disease, cytomegalovirus, avidity, antibodies.

**WSTĘP**

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest szerokim pojęciem, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego

związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych. Klinicznie choroba niedokrwienna serca może przybierać postać: niemego niedokrwienia, dławicy piersiowej stabilnej i niestabilnej, zawału serca, niewydolności serca lub nagłego zgonu. Stabilna dławica to zespół objawów klinicznych charakteryzujący się występowaniem dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej,

żuchwy, barku, pleców lub kończyn górnych, spowodowanych wysiłkiem lub stresem emocjonalnym i ustępująca po odpoczynku lub zażyciu nitrogliceryny. Mniej typowe dolegliwości mogą występować w nadbrzuchu [1]. Ostre zespoły wieńcowe (OZW) są konsekwencją nagłego zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a podażą tlenu. Główną przyczyną nagłego niedokrwienia jest zakrzep, który najczęściej powstaje na niestabilnej blaszce miażdżycowej. Jednym z wielu czynników, które mogą doprowadzić do pęknięcia blaszki może być aktywny proces zapalny. U 70% chorych niestabilna blaszka pęka, a u 30% ulega owrzodzeniu. Zarówno erozja jak i pęknięcie doprowadza do wytworzenia zakrzepu i zamknięcia naczynia [2]. Wśród podstawowych czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej wymienia się: cukrzycę, palenie tytoniu, hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze, obciążenie rodzinne oraz czynniki infekcyjne [3]. Infekcje zarówno bakteryjne jak i wirusowe mogą pośrednio indukować i przyspieszać rozwój miażdżycy [4]. Podkreśla się, że stan zapalny wywołany zakażeniami może być czynnikiem inicjującym szereg patologicznych procesów prowadzących do zmian w naczyniach [5]. Zapalenie towarzyszy wszystkim okresom rozwoju miażdżycy tętnic i przyczynia się do wystąpienia jej powikłań [6]. Wyniki badań ostatnich lat wskazują wyraźnie na związek między częstością występowania choroby niedokrwiennej serca a zakażeniami organizmu człowieka takimi drobnoustrojami jak: wirus opryszczki (*HSV*), wirus cytomegalii (*CMV*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* [6]. Wirus cytomegalii człowieka (*CMV*) zaliczany jest do  $\beta$ -herpeswirusów. W populacji ogólnej częstość występowania zakażenia *CMV* jest wysoka i mieści się w granicach od 40 - 100%. Zakażenie wirusem cytomegalii najczęściej ma przebieg bezobjawowy. Czasami obserwuje się: zespół objawów mononukleozopodobnych, zapalenie wątroby oraz hepatosplenomegalię [7]. Rzadko natomiast stwierdza się powikłania takie jak: zapalenie mózgu, płuc, tęczówki, zespół Guillaina-Barré, zapalenie opon mózgowych i mózgu, zapalenie mięśnia sercowego, małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczną [8].

Znane czynniki ryzyka miażdżycy tłumaczą jej etiologię tylko w 50% przypadków [9]. Coraz częściej wysuwa się hipotezę i co więcej znajduje się dowody na to, że to właśnie wirus cy-

tomegalii (*CMV*) może być przyczyną patologii naczyń krwionośnych, a zwłaszcza rozwoju miażdżycy. Związane to jest prawdopodobnie z biologicznymi właściwościami wirusa, który jest zdolny do wywoływania przewlekłego stanu zapalnego w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń. Okresowo może być on w nich aktywowany a przez to sprzyjać rozwojowi zmian miażdżycowych [10]. Ekspresja glikoprotein wirusa na powierzchni zakażonych komórek śródbłonna indukuje proces zapalny związany z uwolnieniem cytokin prozapalnych takich jak: interleukina-1, interleukina-6 i czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$ , a także interleukiny 10, cytokiny hamującej odpowiedź immunologiczną. [11]. Rola zakażenia *CMV* w rozwoju miażdżycy w świetle przeprowadzonych badań staje się coraz bardziej prawdopodobna. Szczególnie widoczne jest to w grupie chorych po przeszczepieniu serca. Przyjmując leki immunosupresyjne są oni narażeni na reaktywację utajonego zakażenia wirusem, co w dużym stopniu może wpływać na długość ich życia. U pacjentów po transplantacji (z potwierdzonym zakażeniem *CMV*) już w drugim roku po operacji, w koronarografii obserwuje się nasilone zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, w porównaniu z pacjentami niezakażonymi *CMV*. Z kolei u pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej w surowicy których stwierdza się wysokie miano przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii, zdecydowanie częściej obserwuje się tendencje do ponownego zwężenia światła naczynia (restenozy) [12]. Mimo licznych danych na temat roli czynników zakaźnych w etiopatogenezie oraz przebiegu choroby wieńcowej nie stwierdzono, czy wirus cytomegalii może być czynnikiem indukującym miażdżycę, czy przyczynia się do zaostrzenia tej choroby. W niniejszej pracy podjęto próbę określenia wpływu zakażenia wirusem cytomegalii na przebieg choroby wieńcowej poprzez oznaczenie poziomu przeciwciał klasy IgM i IgG przeciwko wirusowi cytomegalii w surowicy krwi pacjentów, a także awidności w klasie przeciwciał IgG skierowanych przeciwko wirusowi cytomegalii.

#### MATERIAŁ I METODY

Badaniu poddano 58 chorych, hospitalizowanych w III Katedrze i Oddziale Klinicznym

Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu z rozpoznaniem stabilnej dławicy piersiowej i ostrego zespołu wieńcowego. W grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) 24 pacjentów hospitalizowano z powodu zawału mięśnia serca (z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST), a 6 z objawami niestabilnej choroby wieńcowej. Grupę odniesienia stanowiło 28 chorych przyjętych na Oddział z powodu stabilnej dławicy piersiowej (CHD). Średni wiek pacjentów z OZW wynosił 55,8 lat, a pacjentów z CHD – 57,2 lata. Do oznaczeń przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii pobierano od badanych 5 ml krwi obwodowej na skrzep. Po jego wytworzeniu surowicę odwirowywano, a następnie zamrażano w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$  do czasu zebrania wszystkich próbek i wykonania oznaczenia zbiorowego. Przeciwciała przeciwko wirusowi cytomegalii oznaczano metodą ELISA przy użyciu zestawów firmy EUROIMMUN (Groß Grönau bei Lübeck, Germany). Pomiaru dokonano przy użyciu automatycznego czytnika płytek ELX 800 (firmy BIO-TEK Instruments, Inc. Winooski, VT, USA) sprzężonym z odpowiednim oprogramowaniem komputerowym. Do oceny wyników przeciwciał klasy IgG korzystano z wartości absorbancji uzyskanych dla kalibratorów i sporządzono krzywą wzorcową. Na jej podstawie odczytywano wynik dla każdego pacjenta i przeliczano na jednostki RU/ml. Dla przeciwciał tej klasy jako dodatni przyjmowano próbki o wartości powyżej 20 RU/ml.

Aby ilościowo oznaczyć poziom przeciwciał klasy IgM obliczano dla każdego pacjenta współczynnik na podstawie wartości mierzonej ze wzoru:

$$\text{Współczynnik absorbancji} = \frac{\text{Absorbancja próbki badanej}}{\text{Absorbancja kalibratora}}$$

Za dodatni przyjmowano wyniki, dla których wartość współczynnika była  $>0,8$ .

Do określenia stopnia awidności w klasie przeciwciał IgG wykorzystano zestaw firmy EUROIMMUN (Groß Grönau bei Lübeck, Germany). Oznaczenie wykonano zgodnie z zaleceniami producenta zestawu.

Stopień awidności w klasie przeciwciał IgG został przedstawiony jako indeks awidności wyrażony w %. Obliczono go korzystając ze wzoru:

$$\text{Indeks awidności} = \frac{\text{Absorbancja próbki badanej z mocnikiem}}{\text{Absorbancja próbki badanej bez mocnika}} \times 100\%$$

Wysoką awidność stwierdzano wówczas, kiedy indeks był wyższy od 60%.

Zgoda na przeprowadzenie badań została wydana przez Komisję Bioetyczną przy Beskidzkiej Izbie Lekarskiej w Bielsku-Białej

#### OCENA STATYSTYCZNA WYNIKÓW

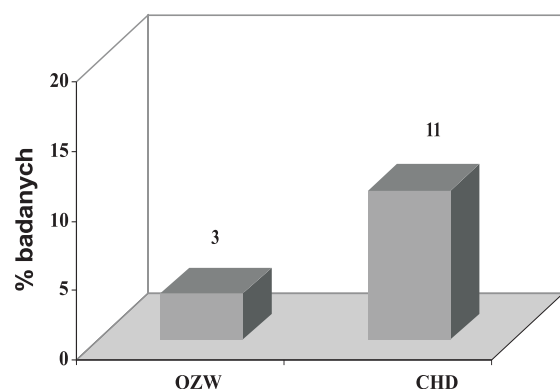
Istotność różnic pomiędzy średnimi dla parametrów ciągłych o rozkładzie normalnym sprawdzano testem *t-Studenta*. Parametry o rozkładzie innym niż normalny porównywano testem *U Mann'a-Withney'a*. Parametry jakościowe przedstawiono jako liczbę obserwacji oraz procenty, a dla porównania grup stosowano test *chi-kwadrat*, stosując *poprawkę Yates'a* w przypadku liczebności oczekiwanych poniżej 5. Jako istotnie statystycznie przyjęto dwustronne *p* (poziom istotności)  $\leq 0,05$ . Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą pakietu *Statistica PL 6.6* (*StatSoft Inc.*).

#### WYNIKI

Na podstawie przeprowadzonych badań immunologicznych uzyskano następujące wyniki.

Przeciwciała IgM anty CMV stwierdzono u 3 pacjentów, z 28, co stanowiło 11% w grupie CHD oraz u 1 chorego z 30 badanych, co stanowiło 3% w grupie OZW.

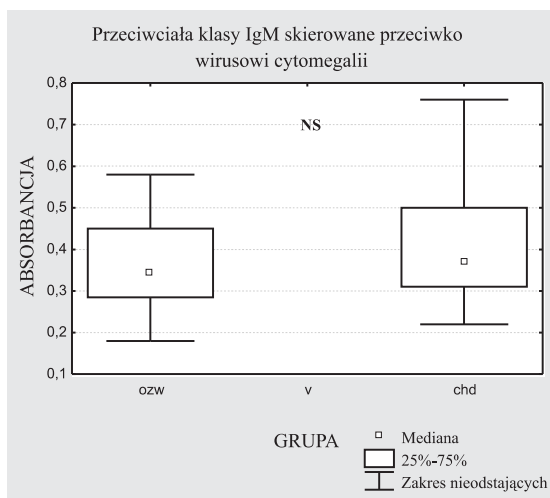
Na rycinie 1 przedstawiono częstość występowania przeciwciał klasy IgM anty CMV w surowicy chorych obu grup.



Rycina 1. Częstość występowania przeciwciał klasy IgM skierowanych przeciwko wirusowi CMV w surowicy chorych

Figure 1. Frequency of IgM antibodies against CMG in patients' serum.

Na rycinie 2 przedstawiono poziomy przeciwciał klasy IgM anty CMV w surowicy chorych obu grup wyrażonych wielkością absorbancji.

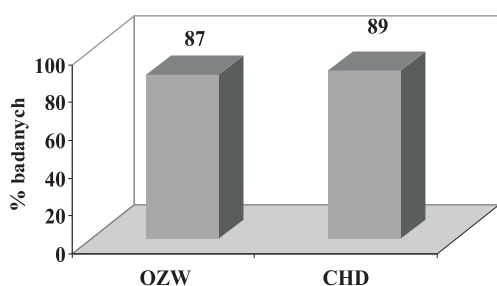


Rycina 2. Zakres absorbancji dla przeciwciał klasy IgM skierowanych przeciwko wirusowi cytomegalii w surowicy chorych obu grup.

Figure 2. Absorbance range for IgM antibodies against CMV in patient's serum in both groups.

Wartości absorbancji dla przeciwciał klasy IgM w obu grupach były podobne i nie różniły się istotnie.

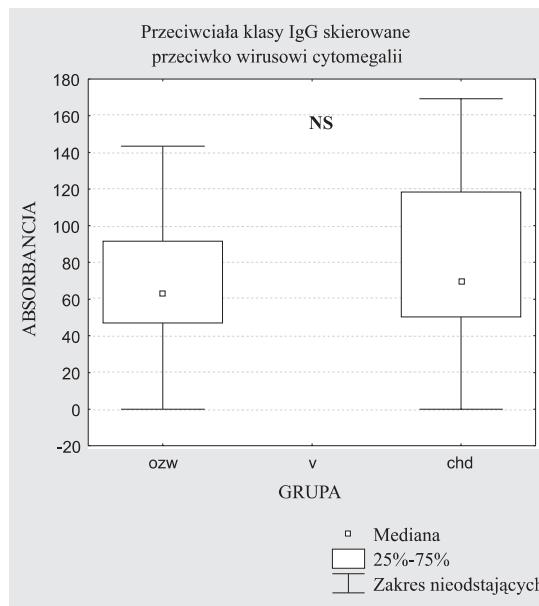
Przeciwciała klasy IgG anty CMV stwierdzono u 26 pacjentów, co stanowiło 87% badanych w grupie z ostrym zespołem wieńcowym i u 25 badanych (89 %) w grupie odniesienia (CHD)(Ryc.3).



Rycina 3. Częstość występowania przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko wirusowi CMV w surowicy chorych

Figure 3. Frequency of IgG antibodies against CMG in patients' serum.

Na rycinie 4 przedstawiono poziomy przeciwciał klasy IgG anty CMV w surowicy chorych obu badanych grup. Wartości poziomów przeciwciał wyrażono wielkością absorbancji.

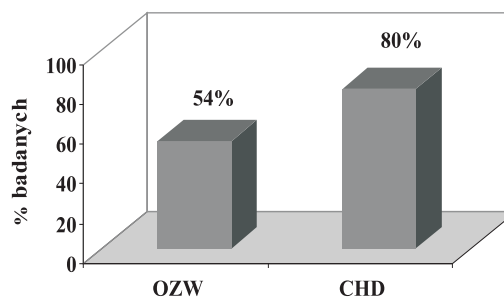


Rycina 4. Zakres wartości absorbancji dla przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko CMV w surowicy chorych obu grup.

Figure 4. Absorbance range for IgG antibodies against CMV in patient's serum in both groups.

Wartości poziomów przeciwciał wyrażone wielkością absorbancji były bardzo zbliżone w obu badanych grupach. Niewielkie różnice, które występowały nie były istotne statystycznie.

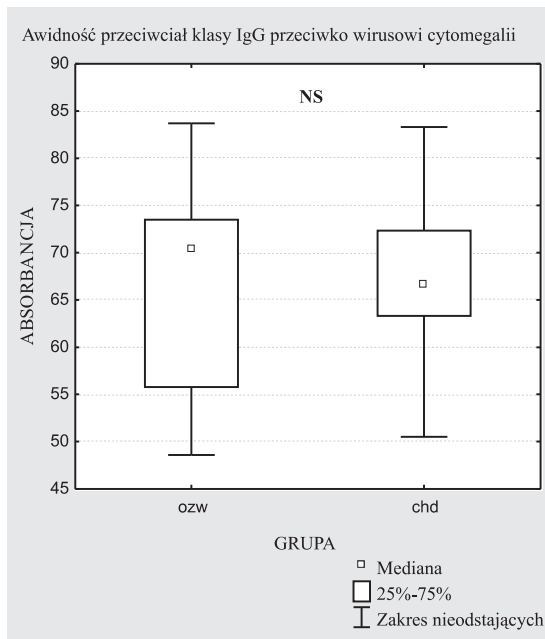
Natomiast częstość występowania przeciwciał klasy IgG o wysokiej awidności różniła się w obu grupach istotnie. Zdecydowanie częściej wysoką awidność stwierdzano u chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej (20 badanych, co stanowiło 80%) niż w grupie pacjentów z OZW (14 badanych, co stanowiło 54%) (Ryc.5).



Rycina 5 Częstość występowania wysokiej awidności w klasie przeciwciał IgG przeciwko wirusowi CMV w surowicy chorych

Figure 5 Frequency of high avidity IgG class against CMV in patient's serum

Na rycinie 6 przedstawiono poziomy awidności w klasie przeciwciał IgG anty CMV w surowicy chorych obu grup. Wartości poziomów wyrażono wielkością absorbancji.



Rycina 6. Zakres absorbancji awidności w klasie przeciwciał IgG anty CMV w surowicy chorych

Figure 6. Absorbance range for avidity IgG antibodies against CMV in patient's serum the both of group.

Wartość indeksu awidności (RAI) przeciwciał IgG anty CMV wahała się w granicach 55,8 % - 73,5 % dla pacjentów z OZW i 63,38 % - 72,4 % dla pacjentów CHD.

## DYSKUSJA

Choroby układu krążenia, a przede wszystkim choroba niedokrwienna serca ciągle stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów zarówno w krajach wysoko rozwiniętych jak i rozwijających się. Od dawna uważa się, że w procesie aterosklerozy pewną rolę odgrywa przewlekły proces zapalny. Nierozzerwalnie związane są z nim infekcje, w tym zakażenie wirusem cytomegalii. Rola tego patogenu w rozwoju miażdżycy budzi nadal wiele kontrowersji. Nie wiemy, czy inicjuje on rozwój miażdżycy czy też być może wpływa na jej przebieg [13]. Podjęliśmy próbę oceny wpływu

wirusa cytomegalii na zaostrzenie choroby wieńcowej. Miała ona charakter pośredni i opierała się na analizie obecności i miana przeciwciał klasy IgM i IgG przeciwko wirusowi cytomegalii w surowicy krwi chorych z różnymi postaciami choroby wieńcowej. Gabrylewicz i wsp. analizując grupę 158 osób, z których 70 przebyło zawał mięśnia sercowego, u 40 rozpoznali stabilną postać choroby wieńcowej, a u 48 pacjentów stanowiących grupę kontrolną nie wykryli w surowicy krwi obecności przeciwciał klasy IgM skierowanych przeciwko wirusowi cytomegalii [14]. Podobne wyniki uzyskał Borgia i wsp, którzy analizie poddali chorych z różnymi postaciami choroby niedokrwiennej serca zdrową populację [15]. Uzyskane przez nich wyniki znalazły potwierdzenie w naszych badaniach, bowiem w grupie pacjentów z ostrym zespołem przeciwciała tej klasy wykryto u 1 osoby, a w grupie badanych ze stabilną postacią choroby wieńcowej u 3 osób. Podkreślenia wymaga fakt, że autorzy wielu prac na temat udziału wirusa cytomegalii w procesie aterosklerozy skupiali się głównie na ocenie przeciwciał klasy IgG w surowicy krwi. Timoteo w swoim badaniu poddał analizie miana przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii u chorych z ostrym incydem wieńcowym w różnych odstępach czasu od niego (30 dni i 6 miesięcy po). Grupę kontrolną stanowili chorzy ze stabilną postacią choroby wieńcowej (CHD). Okazało się, że częstość występowania przeciwciał klasy IgG jest wysoka (95% u chorych z OZW, 81% w grupie z CHD) [16]. W innych badaniach autorzy pracy porównywali częstość występowania przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii u pacjentów z niestabilną, stabilną chorobą wieńcową, zawałem mięśnia sercowego oraz u osób zdrowych. Miana przeciwciał w grupie pacjentów z chorobą wieńcową (niezależnie od postaci klinicznej) były znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (osoby zdrowe) [17]. Altannach i współpracownicy przebadali grupę 140 chorych z objawami niestabilnej choroby wieńcowej i również stwierdzili wysokie poziomy przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii w surowicy krwi chorych [18]. Polscy badacze wykazali obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii u ponad 85 % pacjentów z przebytym zawałem mięśnia sercowego i ze stabilną postacią choroby wieńcowej. Częstość występowania tej klasy przeciwciał wynosiła około 30% [14]. Podobne wyniki uzyskał Ery-

ol, który w swoim badaniu stwierdził 3 - krotnie wyższe miana przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii u osób z różnymi postaciami choroby niedokrwiennej serca w porównaniu z grupą osób zdrowych [19]. Na podstawie piśmiennictwa i uzyskanych w tej pracy wyników można przypuszczać, że pierwotne zakażenie wirusem cytomegalii przyczynia się do rozwoju choroby wieńcowej, jednak nie ma wpływu na jej zaostrzenie. Wydaje się, że przedstawione wyniki badań mogą potwierdzać udział cytomegalowirusa w rozwoju miażdżycy, a przez to w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. Badani przez nas chorzy charakteryzowali się wysoką częstością występowania przeciwciał klasy IgG przeciwko CMV. U pacjentów z ostrą postacią choroby wieńcowej były one obecne u 89 %, natomiast w grupie odniesienia u 83 % badanych. Dane te pozwalają pośrednio wnioskować, że rola infekcji w patogenezie choroby wieńcowej, ogranicza się jedynie do jej inicjacji nie wpływając na jej przebieg. Teorię tą wydaje się potwierdzać analiza stopnia awidności w klasie przeciwciał IgG przeciwko wirusowi cytomegalii u badanych pacjentów. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na fakt, że infekcja wirusem CMV

u pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej trwa dłużej, bowiem siła dopasowania przeciwciał jest większa. Wysoką awidność w klasie przeciwciał IgG stwierdzono u 80 % badanych (CHD) natomiast u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym wysoką zachłanność stwierdzono tylko u 54 % badanych (różnice istotne statystycznie). Na podstawie uzyskanych wyników możemy pozwolić sobie na stwierdzenie, że infekcja CMV w chorobie niedokrwiennej serca ma charakter przewlekły i najpewniej nie wpływa na jej przebieg i zaostrzenie. Jednocześnie możemy stwierdzić, że wysoka awidność przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi cytomegalii pośrednio świadczy o „długim” czasie jej trwania i pozwala jednocześnie przypisać jej charakter przewlekły.

#### WNIOSKI

Rozwój choroby niedokrwiennej może być związany z zakażeniem CMV. Infekcja ta nie wpływa na zaostrzenie choroby i jednocześnie ma charakter infekcji przewlekłej.

#### PIŚMIENNICTWO.

- Budaj A., Beręsewicz A., Undas A. at all.: Choroba niedokrwiennej serca. Choroby wewnętrzne pod redakcją A. Szczeklika Wyd. 1. Med. Prakt. Kraków 2005: 137-179.
- Sepulveda MA., Moreu J., Canton T., Pagin F., Rodriguez L.: Prevalence of IgG antibodies against cytomegalovirus in patient with angiographically demonstrated coronary atherosclerosis. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 1999; 17: 386-389.
- Leowattana W.: Chronic infections and atherosclerosis. *J. Med. Assoc. Thai.* 2001; 84: 650-657.
- Fong I.W.: Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ.* 2000; 163: 49-56.
- Wierzbicki WB., Hagemeyer KO.: Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: chronic infections and coronary heart disease. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 52-63.
- Da Silva Neto L.B., Ribeiro J.P., Alegre P.: Infectious agents in coronary atherosclerosis. *Arq. Bras. Cardiol.* 1999; 73: 459-462.
- Bartels C., Maass M., Bein G., Brill N., Bechtel J.F.M., Leyh R., Sievers H.H.: Association of serology with the endovascular presence of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus in coronary artery and vein graft disease. *Circulation.* 2000; 101: 137-141.
- Wreghitt TG., Teare EL., Sule O., Devi R., Rice P.: Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1603-1606.
- Frohlich J., Dobiasova M., Lear S., Lee KW.: The role of risk factors in the development of atherosclerosis. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2001; 38: 401-440.
- Horvath R., Cerny J., Benedik J Jr, Hokl J., Jelinkova I., Benedik J.: The possible role of human cytomegalovirus (HCMV) in the origin of atherosclerosis. *J. Clin. Virol.* 2000; 16: 17-24.
- Sun Y., Pei W., Welte T., Wu Y., Ye S., Yang Y.: Cytomegalovirus infection is associated with elevated interleukin-10 in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2005; 179: 133-137.
- Carlsson J., Miketic S., Brom J., Ross R., Bachmann H., Tebbe U.: Prior cytomegalovirus, Chlamydia pneumoniae or Helicobacter pylori infection and the risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int. J. Cardiol.* 2000; 73: 165-171.
- Sienniecka J., Kruk M., Przyłuski J., Krajeński P.: Relationship between CMV infection and coronary heart disease. *Acta. Microbiol. Pol.* 2001; 50: 175-179.
- Gabrylewicz B., Mazurek U., Ochała A., Sliupkas-Dyrda Elektra., Garbocz P., Pyrlik A., Mróz I., Wilczok T., Tendera M.: Cytomegalovirus infection in acute myocardial infarction. Is there a causative relationship? *Kardiol. Pol.* 2003; 59: 283-287.
- Borgia MC., Mandolini C., Barresi C., Battisti G., Carletti F., Capobianchi MR.: Further evidence against the implication of active cytomegalovirus infection in vascular atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis.* 2001; 157: 457-462.
- Timoteo A., Ferreira J., Paixao P., Aguiar C., Teles R., Cardoso E., Silva J.A., Marques T., Seabra-Gomes R.: Serologic markers for cytomegalovirus in acute coronary syndromes. *Rev. Port. Cardiol.* 2003; 22: 633-637.
- Basinkevich A.B., Shakhnovich R.M., Martynova V.R., Kolkova N.I., Rakovskaia I.V., Karazhas N.V., Evseeva L.F., Dobrovolskii A.B., Deev A.D., Noeva E.A., Ruda M.I.: Role of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus infection in the development of coronary artery disease. *Kardiol.* 2003; 43: 4-9.
- Altannavch Ts., Roubalova K., Broz J., Hruha D., Andel M.: Serological markers of Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus

virus and Helicobacter pylori infection in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina pectoris. Cent. Eur. J. Public Health. 2003; 11: 102-106.

19. Eryol N.K., Kilic H., Gül A., Özdogru I., Inanc T., Dogan A., Topsakal R., Basar E.: Are the high levels of cytomegalovirus an-

tibodies a determinant in the development of coronary artery disease? Int. Heart. J. 2005; 46: 205-209.