

هلیکوباکتر پیلوری و نقش احتمالی آن در سندرم X قلبی

رحیمه اسکندریان* (M.D)، مجتبی ملک (M.D)، شاهرخ موسوی (M.D)، مهدی بابایی (M.D)

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان فاطمیه، مرکز تحقیقات طب داخلی

چکیده

سابقه و هدف: سندرم X قلبی با وجود درد سینه تیپیک قلبی و تست ورزش یا تالیوم مثبت و آنژیوگرافی طبیعی تعریف می‌شود. در حدود ۲۰٪ بیماران آنژیوگرافی شده، این سندرم دیده می‌شود. هلیکوباکتر پیلوری ارگانیسمی است که به صورت شایع همراه با عفونت‌های معده‌ای - روده‌ای دیده می‌شود. این عفونت در بیماری‌های خارج گوارشی متعدد از جمله بیماری‌های قلبی نقش دارد. هدف از این مطالعه بررسی نقش احتمالی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد سندرم X قلبی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۲۳ بیمار با سندرم X از نظر عفونت هلیکوباکتر پیلوری با گروه کنترل با روش تست اوره آز تنفسی (UBT) مقایسه شدند. تشخیص سندرم X بر اساس معیارهای کلاسیک بوده و افرادی که علائم گوارشی و اسپاسم کرونر داشتند از مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه تست اوره آز تنفسی در ۹۱٪ مبتلایان به سندرم X و ۴۸٪ افراد گروه شاهد، از نظر عفونت با هلیکوباکتر پیلوری مثبت گزارش شد که اختلاف مشاهده شده، از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به سندرم X (۹۱٪)، در مقایسه با گروه کنترل (۴۸٪)، احتمال دخالت عفونت هلیکوباکتر پیلوری در پاتوژنز سندرم X مطرح می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سندرم X قلبی، هلیکوباکتر پیلوری، میکروواسکولار، آنژین

مقدمه

سندرم X قلبی با وجود درد سینه تیپیک قلبی و تست ورزش یا تالیوم مثبت و آنژیوگرافی طبیعی تعریف می‌شود [۱]. حدوداً در ۲۰٪ بیماران آنژیوگرافی شده، این سندرم دیده می‌شود [۱، ۱۱، ۱]. شیوع آن در زنان پس از سن یائسگی به صورت واضحی افزایش می‌یابد. مکانیسم دقیق این بیماری هنوز مشخص نمی‌باشد. کارکرد غیرطبیعی عروق کوچک را یکی از دلایل این بیماری می‌دانند [۱].

هلیکوباکتر پیلوری ارگانیسمی است که به صورت شایع همراه با عفونت‌های معده‌ای - روده‌ای دیده می‌شود [۵]. ولی این عفونت در بیماری‌های متعدد دیگر از قبیل سیروز

صفراوی اولیه [۱۴]، بیماری‌های عروقی فونکسیون مثل میگرن اولیه، سندرم رینود [۶، ۴] و بیماری‌های قلبی دیده شده است [۱۱، ۹].

در ضمن یک مورد بیمار با سندرم X گزارش شده است که بیمار به عفونت هلیکوباکتر پیلوری مبتلا بوده و به درمان‌های معمولی برای ایسکمی جواب نداده، ولی بعد از درمان ضد هلیکوباکتر پیلوری و از بین رفتن عفونت، بیماری‌اش کنترل گردید [۱۰].

با توجه به موارد ذکر شده و با عنایت به نقش احتمالی این ارگانیسم در پاتوژنز بیماری‌های میکروواسکولار [۱۴]، ما در این مطالعه فراوانی هلیکوباکتر پیلوری را در بیماران مبتلا به

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۴۱۴۴۹؛ نامبر: ۰۲۳۱-۳۳۲۸۳۰۲، E-mail: rheskandarian@yahoo.com

سندرم X بررسی و آن را با گروه کنترل مقایسه کردیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۲۳ بیمار با سندرم X با تست تنفسی اوره‌آز (U.B.T) از نظر عفونت هلیکوباکتریلوری بررسی شدند. تست تنفسی اوره‌آز از روش اندوسکوپی و نمونه‌برداری ارزان‌تر و در دسترس‌تر بوده و بهترین تست برای موارد بیماریابی با حساسیت ۹۲٪ و اختصاصیت ۹۶٪ می‌باشد [۱۳]. بیماران با گروه کنترل که از نظر سن و جنس یک‌سان بودند مقایسه شدند. تشخیص سندرم X براساس معیارهای کلاسیک بود [۱]. با دردسینه تپیک فعالیت و پایین افتادن واضح قطعه ST در تست ورزش (۳۰٪) و یا تست اسکن قلب مثبت (۷۰٪) و آزیوگرافی نرمال، این بیماران انتخاب شدند. بیماران، دردسینه در حال استراحت و شواهد ST elevation در حین حملات درد سینه در نوار قلب نداشتند. در ضمن بیمارانی که علائم گوارشی و اسپاسم کرونر داشتند از مطالعه حذف گردیدند.

۲۳ نفر گروه کنترل نیز از بین افرادی که علائم گوارشی و قلبی نداشتند انتخاب گردیدند. در هر دو گروه، بیمارانی که در دو هفته اخیر آنتی‌بیوتیک، H2-Blocker و Pump inhibitor دریافت کرده بودند از مطالعه حذف شدند. سپس هر دو گروه از نظر عفونت هلیکوباکتریلوری با روش تست اوره‌آز تنفسی و به صورت ناشتا بررسی شدند (دستگاه Isomax 2000 Canada). سطح بالای ۵ به عنوان مثبت در نظر گرفته شد [۱۳].

سپس آنالیز اطلاعات با Epi6 و آزمون کای اسکوئر انجام شد.

این مطالعه زیر نظر مرکز تحقیقات طب داخلی دانشگاه علوم پزشکی سمنان انجام شد. کلیه بیماران با رضایت قلبی وارد مطالعه شدند.

در این مطالعه ۲۳ بیمار (۱۷ زن و ۶ مرد) بین سن ۳۰-۶۵ سال (میانگین 42 ± 4) با ۲۳ فرد نرمال (۱۶ زن و ۷ مرد) بین سن ۳۱-۶۴ سال (میانگین 41 ± 4) مقایسه شدند.

در گروه بیمار ۹۱٪ و در گروه شاهد ۴۸٪ از نظر عفونت با هلیکوباکتریلوری مثبت بودند ($P\text{-value}=0/001$).

در بررسی ریسک فاکتورها در گروه سندرم X، ۴۴٪ مبتلا به فشار خون بالا بوده و بقیه ریسک فاکتورها در جدول ۱ آورده شده است.

از ۱۷ زن مبتلا به سندرم X، ۱۳ مورد در سنین بعد از یائسگی بودند و هیچ‌گونه درمان جایگزینی دریافت نمی‌کردند.

جدول ۱. یافته‌های اصلی بالینی در دو گروه

گروه	گروه کنترل	سندرم X قلبی
ریسک فاکتورها		
ابتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری	۴۸٪	۹۱٪
تعداد	۲۳	۲۳
سن	41 ± 4	42 ± 4
جنس	مرد/زن	مرد/زن
	۱۶/۷	۱۷/۶
متوسط فشار سیستولیک	$127 \pm 2/9$	$140 \pm 2/2$
متوسط فشار دیاستولیک	$82 \pm 1/5$	90 ± 3
مصرف داروی ضد فشار خون	۱۱/۵٪	۴۴٪
مصرف سیگار	۱۷/۳۹٪	۸/۶۹٪
دیابت ملیتوس ($FBS > 126$)	۰	۴/۳۴٪
هیپرلیپیدمی	۱۳/۰۴٪	۱۷/۳۹٪

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین عفونت هلیکوباکتریلوری با سندرم X مشاهده شد. مطالعات قلبی ارتباط بین عفونت باکتریال و ویرال و بعضی بیماری‌های قلبی و عروقی از قبیل انسداد عروق کرونر را نشان داده است [۱۰]. در یکی از این مطالعات، عفونت هلیکوباکتریلوری و کلامیدیا پنومونیا در APOE^{-/-}Mice اثر تشدید کننده در

نتایج

است علامت گوارشی فوقانی و تظاهرات قلبی با هم دیده شود [۱۰].

التهاب مزمن می‌تواند زمینه‌ساز بیماری‌های قلبی عروقی از طریق واکنش دهنده‌های فاز حاد و واسطه‌های التهابی و آسیب سلول‌های اندوتلیال و تغییر چربی خون و اکسیداسیون و تغییرات در سیستم انعقادی خون باشد. عفونت هلیکوباکتریلوری با سطح بالای تری‌گلیسرید، فیبرینوژن و ESR و کاهش HDL رابطه دارد [۲].

با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به سندرم X در مقایسه با گروه کنترل و با توجه به نقش احتمالی عفونت‌های مزمن در بیماری‌های عروقی و با عنایت به رفع علائم پس از بین رفتن عفونت هلیکوباکتریلوری در یک مورد گزارش شده، احتمال دخالت عفونت هلیکوباکتریلوری در پاتوژنز سندرم X مطرح می‌شود.

جهت بررسی دقیق‌تر این ارتباط، یک مطالعه دوسوکور با درمان عفونت هلیکوباکتریلوری و تحت نظر گرفتن طولانی‌تر بیماران توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

از زحمات پرسنل خوب بیمارستان فاطمیه سمنان که در انجام این طرح همکاری کردند قدردانی می‌کنیم.
از زحمات خانم دکتر مانا آرامی در مرکز تحقیقات طب داخلی سپاس‌گزاریم.

منابع

- [1] Crea F. Prevalence, pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiac syndrome X. E- Journal of Cardiology Practice, 1(15). Available from: http://www.escardio.org/knowledge/cardiology_practice/ejournal_vol1/Vol1_no15.htm URL:
- [2] De Luis DA, Lahera M, Canton R, Boixeda D, San Roman AL, Aller R, et al. Association of Helicobacter pylori infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. Diabetes Care, 1998 Jul; 21(7):1129-32.
- [3] De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. Prog Cardiovasc Dis, 1997 Jan-Feb; 39(4):325-42.
- [4] Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Gambrielli M, Franceschi F, Ojetti V, et al. Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on migraine. Hepatogastroenterology, 1998 May-Jun; 45(21):765-70.

ایجاد آترواسکروز و افزایش چسبیدن سلولی مولکول‌های VCAM-1 و ICAM-1 دارند [۸].

عفونت مزمن باعث افزایش تولید متابولیت‌های التهابی مختلف از قبیل سیتوکین‌ها ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1) می‌شود که روی حرکت عروق اثر گذاشته و باعث اختلال کارکرد اندوتلیوم و انقباض زیاد عروق کوچک می‌شود [۲, ۱۰]. افزایش غلظت سیتوکین‌ها در مخاط معده بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری دیده می‌شود که $\text{TNF-}\alpha$ و IL-6 باعث افزایش فیبرینوژن و افزایش لکوسیت‌ها می‌شود و از طرفی اینترلوکین ۶ می‌تواند باعث افزایش گلوکونوژنز و سنتز تری‌گلیسرید شود. $\text{TNF-}\alpha$ می‌تواند باعث مهار فعالیت لیپوپروتئین لیپاز شده و لیپوژنز کبدی را تحریک می‌کند و ایجاد تغییر در سطح چربی‌های خون را باعث می‌شود [۲].

علت اصلی سندرم X اختلال کارکرد عروق کوچک می‌باشد که به محرک‌های شل‌کننده و منقبض‌کننده عروق پاسخ غیرطبیعی می‌دهد [۷]. شیوع سندرم X در زنان قبل و پس از سن یائسگی بیش‌تر می‌باشد و کاهش استروژن بعد از سن یائسگی می‌تواند در ایجاد آترواسکروز و سندرم X دخالت کند [۱].

علل اختلال کارکرد عروق شامل تقویت پمپ‌های سدیم هیدروژن بوده که می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف از قبیل اختلال کارکرد سلول‌های اندوتلیوم، حرکت زیاد سلول‌های عضلانی صاف و افزایش سیستم سمپاتیک باعث این مسأله شود [۱]. پاسخ ایمنی میزبان بر علیه عفونت هلیکوباکتریلوری باعث تظاهرات خارج روده‌ای به خصوص در گونه‌های ویرولانست گواگولاز مثبت (CagA-positive cytotoxin-associated gene) می‌شود، که می‌تواند عامل آزاد شدن بیش‌تر سیتوکین‌ها با اجزاء وازوکتیو باشد که چنین اثراتی اساس علائم سیستمیک آن است [۱۰]. عفونت معده با گونه‌های ویرولانست گواگولاز مثبت در افرادی که زمینه ژنتیکی دارند می‌تواند تحریک‌کننده تغییرات عروق کوچک قلبی باشد، حتی در مواردی ممکن

- [10] Nocente R, Gentiloni N, Cremonini F, Giorgi A, Serricchio M, Santoliquido A, et al. Resolution of syndrome X after eradication of virulent CagA-positive *Helicobacter pylori*. *South Med J*, 2000 Oct; 93(10):1022-3.
- [11] Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation*, 1998 May 5; 97(17):1675-9.
- [12] Pasceri V, Lanza GA, Buffon A, Montenero AS, Crea F, Maseri A. Role of abnormal pain sensitivity and behavioral factors in determining chest pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 1998 Jan; 31(1):62-6.
- [13] Savarino V, Vigneri S, Celle G. The ¹³C urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1999 Jul; 45 Suppl 1:118-22.
- [14] Sherlock S, Dooley J (Editors). *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2002.
- [5] Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, et al. *Helicobacter pylori* infection and vascular diseases. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1998 Oct; 30 Suppl 3:S307-9.
- [6] Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Gasbarrini G, Pola P. Association of *Helicobacter pylori* infection with Raynaud phenomenon. *Lancet*, 1996; 348:966-967.
- [7] Gaspardone A, Ferri C, Crea F, Versaci F, Tomai F, Santucci A, et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 1998 Dec; 32(7):2031-4.
- [8] Liuba P, Pesonen E, Paakkari I, Batra S, Andersen L, Forslid A, et al. Co-infection with *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* results in vascular endothelial dysfunction and enhanced VCAM-1 expression in apoE-knockout mice. *J Vasc Res* 2003; 40(2):115-22.
- [9] Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*, 1994 May; 71(5):437-9.