

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-68-74

Генетические и психологические предпосылки к возникновению рефрактерного варианта синдрома раздраженного кишечника

Тихонова Т.А.¹, Козлова И.В.¹, Федотов Э.А.²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия² ООО «Медицинский Di Центр», Саратов, Россия

Genetic and psychological prerequisites for development of refractory variant of irritable bowel syndrome

T. A. Tikhonova¹, I. V. Kozlova¹, E. A. Fedotov²¹ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia² "Medical Di center" LLC, Saratov, Russia

Для цитирования: Тихонова Т.А., Козлова И.В., Федотов Э.А. Генетические и психологические предпосылки к возникновению рефрактерного варианта синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 68–74. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-68-74

For citation: Tikhonova T. A., Kozlova I. V., Fedotov E. A. Genetic and psychological prerequisites for development of refractory variant of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 68–74. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-68-74

✉ *Corresponding author:*

Тихонова Татьяна Андреевна
Tatyana A. Tikhonova
jdipisma@mail.ru

Тихонова Татьяна Андреевна, кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, аспирант

Козлова Ирина Вадимовна, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, д.м.н.

Федотов Э.А., заведующий лабораторией, к.м.н.

Tatyana A. Tikhonova, Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology, Postgraduate

Irina V. Kozlova, Head of Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology, Professor, Doctor of Medical Science

E. A. Fedotov, Head of laboratory, Candidate of Medical Science

Резюме

Цель: определить предикторы рефрактерного течения синдрома раздраженного кишечника с учетом генетических маркеров и психологических особенностей пациентов.

Материалы и методы: обследован 101 пациент с СРК (73 — с рефрактерной формой СРК, 28 — с нерепрактерной формой). Проведен анализ триггерных факторов заболевания, оценка уровней дистресса, депрессии, тревоги, соматизации, агрессии, определение полиморфных вариантов генов COMT Val158Met, TLR9 G2848A, TLR9 T-1237C.

Результаты: рефрактерный вариант СРК ассоциирован с дебютом в более раннем возрасте, социально-психологическими триггерами, внекишечной и негастроэнтерологической симптоматикой, высокими показателями дистресса, депрессии, тревоги, соматизации, агрессии. Обнаружена связь рефрактерности и некоторых клинических форм СРК с полиморфными вариантами определенных генов.

Заключение: рефрактерный вариант синдрома раздраженного кишечника ассоциирован с определенными генетическими и психологическими факторами.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, рефрактерность к лечению, генетический полиморфизм, психологические факторы

Summary

Purpose of the study. To determine predictors of refractory course of irritable bowel syndrome with consideration for genetic markers and psychological peculiarities of patients.

Materials and methods. 101 patients with irritable bowel syndrome (73 with refractory form of irritable bowel syndrome, 28 with non-refractory form of the same) have been examined. We analyzed the triggers of the disease, assessed the levels of distress, depression, anxiety, somatization, and aggression, and we have determined polymorphic variants of genes COMT Val158Met, TLR9 G2848A, TLR9 T-1237C.

Results. Refractory variant of irritable bowel syndrome is associated with the onset at an earlier age, social and psychological triggers, extraintestinal manifestations and non-gastroenterological symptoms, high levels of distress, depression, anxiety, somatization, and aggression. We have revealed that refractoriness and some clinical forms of irritable bowel syndrome are associated with polymorphic variants of certain genes.

Conclusion. Refractory variant of irritable bowel syndrome is associated with certain genetic and psychological factors.

Keywords. Irritable bowel syndrome, refractoriness to treatment, genetic polymorphism, psychological factors.

Синдром раздраженного кишечника (СРК, или irritable bowel syndrome – IBS) – это функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующими болями в животе, которые возникают по меньшей мере 1 раз в неделю, связаны с дефекацией, изменением частоты и формы стула. Эти признаки должны отмечаться у пациента последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев [1–4].

Популяция пациентов с СРК неоднородна, в литературе описан эпидемиологический «феномен айсберга» [3]. Часть пациентов («nonconsulters»), однажды пройдя обследование и получив рекомендации врача, в дальнейшем не ищут медицинской помощи и предпочитают справляться с симптомами самостоятельно [3,4]. Другая группа пациентов («consulters» 10–50%) обращается за медицинской помощью при каждом обострении, проходя многочисленные обследования и не получая эффекта от лечения [4]. У пациентов данной группы могут встречаться различные внекишечные проявления, а причиной частых визитов к врачу становится не только гастроэнтерологическая симптоматика, но и социально-психологическая дезадаптация. Особого внимания заслуживают так называемые «superpatients», или «неудовлетворенные больные»

(«unsatisfied patients», по данным D. Drossman, менее 5%), имеющие непрерывно рецидивирующие симптомы, рефрактерные к проводимому лечению [2,3,5].

Рефрактерность при СРК определяется наличием непрерывной симптоматики в течение более 6 месяцев и отсутствием эффекта от стандартной терапии гастроэнтерологическими препаратами [5]. Такие пациенты имеют низкое качество жизни, сравнимое с таковым при тяжелых органических заболеваниях [6–10]. В единичных исследованиях, посвященных непрерывно рецидивирующей форме СРК, к предикторам рефрактерности относят: женский пол, ухудшение социально-бытовых условий, вариант СРК с преобладанием диареи, высокий уровень депрессии, тревоги, алекситимии [11]. Незначительное количество работ посвящено генетическим аспектам возникновения заболевания [12–15]. В то же время, комплексного анализа предикторов рефрактерного течения, с изучением генетических и психологических факторов, не проводилось.

Цель исследования – определить предикторы рефрактерного течения СРК с учетом клинических, психологических особенностей пациентов, а также генетических маркеров.

Материалы и методы исследования

В исследование был включен 101 пациент с СРК, верифицированным с учетом Римских критериев – IV(2016г): 69 женщин и 32 мужчины (соотношение женщин и мужчин 2,2:1). Группу контроля составили 36 клинически здоровых добровольцев: 22 (61,1%) женщины и 14 (38,9%) мужчин. Средний возраст $25,34 \pm 6,76$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы – с рефрактерным (СРКр) и нерефрактерным (СРКн) течением.

Рефрактерную форму заболевания определяли на основании данных анамнеза (непрерывное течение заболевания более 6 месяцев, либо более 32 недель в течение года) и отсутствия эффекта от терапии гастроэнтерологическими препаратами при достаточной приверженности к лечению [4,5,8].

Обязательные условия для включения пациентов в исследование: письменное добровольное информированное согласие и достаточный уровень комплаентности [16]. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им.В.И. Разумовского» МЗ РФ (протокол № 4 от 6.12.2016 года).

Пациенты обследовались на базе гастроэнтерологического отделения ГУЗ СГКБ № 5 г.Саратова (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии, пульмонологии). Были изучены данные анамнеза и клинической картины заболевания, проведены общеклинические лабораторные и инструментальные исследования. Оценка нарушений стула проводилась с учетом кратности и характера дефекации по Бристольской шкале форма кала [17]. Приверженность к терапии изучалась с помощью опросника Мориски-Грина [16]. В ходе психометрического тестирования использовались русскоязычный четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации – 4ДДТС [18], а также опросник агрессивности Басса – Дарки [19].

Генетические полиморфизмы изучали в генах катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и толл-подобного рецептора 9 (TLR9) [20–24]. Выбор полиморфизмов гена COMT определялся опубликованными данными о его влиянии на содержание дофамина в коре головного мозга, опосредованном воздействием на поведенческие реакции [23,24]. У пациентов с СРК установлено изменение экспрессии

Tooll-like рецепторов мембраны колоноцитов, связанное как с возникновением индивидуального иммунного ответа, так и с развитием депрессии [12, 24, 25].

Для изучения генетического полиморфизма использовали венозную кровь, взятую в вакуумные пробирки с антикоагулянтом K3EDTA (Greiner Bio-One GmbH, Австрия, кат.№ 454087). ДНК из крови выделяли с использованием набора PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, США, кат. № K1820–01). Концентрацию ДНК в выделенном образце определяли на спектрофотометре Picodrop P200P (Picodrop Ltd, Великобритания). Полиморфизмы генов определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами с последующей электрофоретической детекцией продуктов амплификации. Использовали следующие наборы «SNP-экспресс» российского производства: комплект реагентов для выявления полиморфизма Val158Met в гене COMT (кат. № 01352–50); комплект реагентов для выявления полиморфизма G2848A в гене TLR9 (кат. № 01306–50); комплект реагентов для выявления полиморфизма T-1237C в гене TLR9 (кат. № 01267–50).

ПЦР проводили в амплификаторе МахуGene™ II Thermal Cycler (Ахуген, США, кат № THERM-1000). По результатам электрофореза в 3% агарозном геле выявляли наличие продуктов амплификации с

реакционной смесью «аллель1» и «аллель2» каждого набора реагентов.

Были определены следующие генотипы: полиморфизм Val158Met в гене COMT (*rs4680*) Val/Val; Met/Met; Val/Met, полиморфизм G2848A в гене TLR9 (*rs352140*): G/G; A/A; G/A, полиморфизм T-1237C в гене TLR9 (*rs5743836*): T/T; C/C; T/C. Анализ генетического полиморфизма проводился в лаборатории ООО «Медицинский Di Центр» с участием к.м.н. Э.А. Федотова.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических программ Statistica 6.0 и Gretl, для создания базы данных использовался редактор электронных таблиц Excel. Проверка на нормальность распределения проводилась при помощи тестов Шапиро-Уилка и Лиллифорса. Для сравнения групп данных с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента. При распределении данных, отличном от нормального, использовался непараметрический ранговый тест Уилкоксона. Для проверки нулевой гипотезы о равенстве средних двух независимых выборок использовались непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки зависимости результативного признака от факторных использовался метод корреляционно-регрессионного анализа. Порогом статистической значимости во всех случаях принималась вероятность 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Подавляющее большинство включенных в исследование пациентов (73 человека –72,3%) страдали рефрактерной формой СРК (СРКр). При этом СРКр с диареей (СРКр-д) был диагностирован у 20 (19,8%) пациентов, СРКр с запорами (СРКр-з) – у 53 (52,5%). Нерефрактерный вариант течения заболевания (СРКн) имели 28 (27,7%) пациентов. Из них 12 (11,9%) – СРКн с диареей (СРКн-д), 16 (15,8%) – СРКн с запором (СРКн-з).

Средний возраст дебюта СРК по всей выборке составил $22,85 \pm 1,49$ лет. Раннее начало болезни было характерно для рефрактерного СРК. У мужчин раньше проявлялся СРКр-д (средний возраст дебюта $16,57 \pm 3,11$) в сравнении с СРКн-д ($22,25 \pm 8,26$). У женщин раньше дебютировал СРКр-з (средний возраст начала $20,00 \pm 2,33$) в сравнении с нерефрактерным СРК-з ($28,00 \pm 3,18$) ($p < 0,05$).

Наличие функциональных расстройств кишечника у кровных родственников отмечали лишь 28,7% опрошенных пациентов, что не полностью согласуется с данными других публикаций, указывающих на наследственную составляющую в генезе СРК [4,5].

Большинство пациентов (87,2%) указывали сразу несколько пусковых факторов возникновения и рецидивирования заболевания. Социальный и психологический триггеры значимо доминировали среди пациентов с рефрактерным СРК-з (71,7%) в сравнении с СРКн-з (38,4%) и СРКр-д (43,9%) ($p < 0,05$). Среди них преобладали: особенности воспитания в детстве (21,3%), развод в родительской семье (19,4%), конфликты в трудовом коллективе (18,6%), постоянно низкий уровень дохода (18,6%), потеря работы (16,9%), несоответствие полученного

образования и занимаемой должности (13,4%), а также тяжелая болезнь близких родственников (в т.ч. алкоголизм и наркомания – 12,8%), разрушение семьи (12,1%). Очевидно, возникновению заболевания в данных условиях способствовали низкая резистентность к стрессам и отсутствие социальной поддержки.

Инфекционный триггер (развитие симптоматики СРК в течение 1 месяца после перенесенной острой кишечной инфекции) превалировал среди пациентов с СРКр-д (60,0%), по сравнению с группой пациентов СРКр-з (22,6%). Однако, при сравнении рефрактерной и нерефрактерной форм СРК-д различия по данному показателю были статистически незначимы.

Пищевая непереносимость в качестве триггера была отмечена у 49,5% респондентов, со сходной частотой при различных вариантах течения СРК.

В таблице 1 представлен перечень внекишечных и негастроэнтерологических симптомов у пациентов.

Пациенты с рефрактерной формой заболевания значимо чаще имели синдром перекреста функциональных расстройств. При этом СРКр-д преимущественно сочетался с функциональной диспепсией, а СРКр-з – с ГЭРБ, что, по литературным данным, обусловлено общностью патогенеза данных расстройств [3]. Очевидно, функциональная коморбидность утяжеляет течение СРК и предрасполагает к рефрактерности заболевания, что согласуется с данными других исследований [4,5,6].

Негастроэнтерологическая симптоматика также значимо преобладала среди рефрактерных пациентов. При этом соматические эквиваленты тревоги

Фактор	СРКн-д	СРКн-з	СРКр-д	СРКр-з
	абс. число(%) n=12	абс. число(%) n=16	абс. число(%) n=20	абс. число(%) n=53
ФД	4(33,3)	3(18,8)	16(80,0) ***	13(24,5)
ГЭРБ	3(25,0)	6(37,5)	9(45,0)	39(73,6) ***
Внутрен. дрожь	4(33,3)	4(25,0)	15 (75,0) ***	17(32,1)
Неполнота вдоха	3(25,0)	3(18,8)	12 (60,0) *	21(39,6)
Снижение настроения	2(16,7)	7(43,8)	6(30,0)	43(81,1) **
Нарушение ночного сна	4(33,3)	7(43,8)	11(55,0)	40(75,5)*
Потливость	4(33,3)	5(31,3)	14(70,0)*	24(45,3)
Головная боль	3(25,0)	4(25,0)	8(40,0)	28(52,8)*
Боль в спине	3(25,0)	2(12,5)	6(30,0)	17(32,1)
Мышечные и суставные боли	3(25,0)	2(12,5)	4(20,0)	13(24,5)
Нарушение мочеиспускания	2(16,7)	3(18,8)	7(35,0)	5(9,4)
Раздражит-ть и плаксивость	6(50,0)	8(50,0)	7(35,0)	45 (84,9) **, **

Таблица 1
Внекишечные и негастроэнтерологические симптомы у пациентов с различными вариантами СРК

Примечание:
* различия с показателями группы нерефрактерных пациентов с тем же клиническим вариантом СРК (p<0,05)
** различия с показателями группы рефрактерных пациентов с иным клиническим вариантом СРК (p<0,05)

Фактор	Таблица сопряженности		Сравнение долей фактора		
	χ ²	p-значение (df=1)	среди нерефрактерных	среди рефрактерных	p-значение
социальный триггер	13,55	0,0002	0,2500	0,6575	0,0001
психологический триггер	4,10	0,0428	0,3571	0,6575	0,0064
неполнота вдоха	4,83	0,0280	0,2143	0,4521	0,0175
снижение настроения	10,13	0,0015	0,3214	0,6712	0,0013
нарушение ночного сна	7,98	0,0017	0,3929	0,6986	0,0058
раздражительность	4,03	0,0447	0,5000	0,7123	0,0565
Наличие ФД	6,29	0,0243	0,4286	0,6986	0,0139
Наличие ГЭРБ	4,36	0,0383	0,3571	0,5890	0,0171
Обращение за помощью при каждом обострении	6,51	0,0214	0,1429	0,4110	0,0029

Таблица 2
Факторы рефрактерности СРК

Примечание:
где χ² – критерий хи-квадрат для проверки взаимной независимости двух переменных таблицы сопряженности,
df – число степеней свободы.

Показатель	СРКн-д	СРКн-з	СРКр-д	СРКр-з	Группа контроля
Дистресс (M±sd)	8,0±1,5	10,8±2,8	12,9±2,8* [#]	18,7±1,3*** [#]	7,7±0,64
Депрессия (M±sd)	1,2±0,5	2,0±0,6 [#]	3,3±0,9* [#]	5,0±0,4*** [#]	1,1±0,3
Тревога (M±sd)	2,5±1,0	4,8±1,4 [#]	7,5±1,8* [#]	9,5±0,8* [#]	1,8±0,4
Соматизация (M±sd)	10,3±1,7	12,5±2,0 [#]	17,4±2,4* [#]	21,2±1,4*** [#]	9,6±0,6
Агрессивность (M±sd)	11,7±2,5	16,3±2,7 [#]	17,7±2,9* [#]	23,2±1,2*** [#]	11,1±1,1
Враждебность (M±sd)	1,8±1,2	4,4±1,3 [#]	6,9±2,0* [#]	9,1±1,0* [#]	1,6±0,5
Вина (M±sd)	1,5±0,8	2,3±0,5	3,2±1,0* [#]	6,8±0,5*** [#]	2,0±0,5

Таблица 3
Психологические особенности пациентов с СРК

Примечание:
* различия с показателями группы нерефрактерных пациентов с тем же клиническим вариантом СРК (p<0,05)
** различия с показателями группы рефрактерных пациентов с иным клиническим вариантом СРК (p<0,05)
различия с показателями группы контроля (p<0,05)

(внутренняя дрожь, неполнота вдоха, потливость) значимо чаще отмечали пациенты с СРКр-д. Для СРКр-з более характерны были снижение настроения, нарушения ночного сна, головная боль, раздражительность и плаксивость. При анализе различий с учетом пола у мужчин с СРКр-д обнаружили статистически значимое преобладание дизурических расстройств (57,7%) в сравнении с другими группами. У мужчин с СРКр-з преобладали артралгии и миалгии (62,5%). Многообразие негастроэнтерологических симптомов связано, очевидно, с особенностями социальной ситуации, психологическими паттернами у пациентов. Перечисленные симптомы затрудняют адаптацию к болезни, приводят к частым обращениям к врачу, и снижают эффективность терапии, провоцируя развитие рефрактерности.

Пациенты с СРК обращались к врачу при каждом обострении болезни (46,5%), что имеет статистически значимое отличие от группы СРКн (4%) (p<0,05).

В таблице 2 представлены изученные нами факторы рефрактерности СРК.

Установлено, что рефрактерность СРК положительно связана с социальными и психологическими триггерами, частотой обращения к врачу, а также определенной внекишечной и негастроэнтерологической симптоматикой. По нашим данным, пол и клинический вариант СРК не влияют на возникновение рефрактерности, что не полностью согласуется с данными литературы [5,11].

Результаты психологического тестирования представлены в таблице 3.

По изучаемым психологическим параметрам пациенты с СРКн-д не отличались от группы контроля. При СРКн-з были обнаружены статистически значимые различия по таким показателям как депрессия, тревога, соматизация, агрессивность, враждебность. Очевидно, СРК с запором ассоциирован с более выраженными признаками психологической дезадаптации.

Таблица 4
Варианты генотипов у пациентов с СРК

Примечание:

* различия с показателем группы контроля ($p < 0,1$)
** различие с показателем данного генотипа в общей выборке пациентов ($p < 0,1$)

Вариант СРК	Ген								
	COMT Val158Met			TLR9 G2848A			TLR9 T-1237C		
	Val/Val	Met/Met	Val/Met	G/G	A/A	G/A	T/T	C/C	T/C
СРКн-д абс. число (%) n= 12	4 (33,3)	3(25)	5 (41,7)	4 (33,3)	2 (16,7)*	6 (50)*	3 (25)	5 (41,7)*	4 (33,3)
СРКн-з абс. число (%) n= 16	3 (18,8)	7 (43,8)*	6 (37,5)	4 (25)	6 (37,5)	6 (37,5)	7 (43,8)	2 (15,3)	4 (25)*
СРКр-д абс. число (%) n=20	10 (50,0)**,*	5 (25,0)	5 (25,0)*	9 (45)*	5 (25)*	6 (30)	5 (25)**	9 (45)*, **	6 (30)*
СРКр-з абс. число (%) n=53	13 (24,5)	27 (50,9)*	13 (24,5)*	15 (28,3)	22 (41,5)	16 (30,2)	26 (49,1)*	12 (22,6)	15 (28,3)*
Общая выборка пациентов с СРК	30 (29,7)	42 (41,5)*	29 (28,7)*	32 (31,7)*	35 (34,7)*	34 (33,7)	41 (40,6)*	30 (29,7)*	30 (29,7)*
Группа контроля общ n=36	8 (22,2)	10 (27,8)	18 (50)	8 (22,2)	18 (50,0)	10 (27,8)	11 (30,6)	7 (19,4)	18 (50)

При рефрактерном течении заболевания данные признаки усиливаются. Так, все исследуемые показатели при СРКр-д и СРКр-з были статистически значимо повышены в сравнении с нерепрактерной формой заболевания. Показатели дистресса, депрессии, соматизации, агрессивности, вины были выше при СРКр-з ($p < 0,05$). Вместе с тем, по таким показателям как тревога и враждебность значимых различий между СРКр-д и СРКр-з не обнаружили.

При сравнении анализируемых показателей с учетом пола пациентов указанные тенденции сохранялись. У женщин с СРКр-з показатели дистресса, депрессии, вины были выше ($p < 0,05$) в сравнении с мужчинами. У мужчин при СРКр-з значимо выше были показатели тревоги, агрессивности и враждебности ($p < 0,05$).

Описанные тенденции во многом совпадают с опубликованными данными [3,8–11].

Высокий уровень дистресса связан, возможно, с длительным воздействием неблагоприятных социально-психологических факторов, негативным эмоциональным фоном, который, по нашим данным, более выражен при СРК-з и у рефрактерных пациентов. Дистресс истощает адаптационные возможности личности, способствует развитию депрессии, тревоги. За счет повышенного уровня соматизации психологические феномены проявляются в форме кишечных и внекишечных нарушений, резистентных к проводимой терапии.

Мы не исключаем также, что многообразные соматические симптомы, частые посещения врача и госпитализации с изменением привычного уклада жизни сами по себе могут поддерживать у рефрактерных пациентов высокие показатели депрессии и тревоги.

Дисфорические проявления (враждебность, агрессивность) преобладали среди пациентов с СРК-з ($p < 0,05$) и нарастали при развитии рефрактерности.

Наши данные о высокой частоте переживания гнева и раздражения в условиях дистресса у пациентов с СРК совпадают с опубликованными в литературе [4].

Уровень враждебности при рефрактерных СРК-д и СРК-з не различался. Вместе с тем, уровень агрессии значимо преобладал у пациентов с СРКр-з в сравнении с СРКр-д.

При сравнении по полу дисфорические проявления были более выражены у мужчин с СРКр-з, а у женщин значимо чаще сопровождалось чувством вины, что являлось, очевидно, дополнительным триггером возникновения рефрактерности при СРК-з.

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов COMT Val158Met, TLR9 G2848A, TLR9 T-1237C пациентов с СРК представлена в таблице 4.

Установлено, что к генетическим предикторами заболевания можно отнести: гомозиготность по генам COMT Val158Met и TLR9 T-1237C, наличие аллели G в гене TLR9 G2848A.

Генотип Val/Val в гене COMT Val158Met статистически значимо связан с развитием СРК в форме диареи, а у женщин предрасполагает к рефрактерному течению СРК-д. Генотип Met/Met по гену COMT Val158Met, напротив, повышает вероятность развития рефрактерного СРК с запором. Именно в данной группе пациентов зарегистрированы наиболее неблагоприятные психологические показатели. Известно, что мутантный аллель Met в гене COMT Val158Met снижает активность данного фермента, приводя к накоплению дофамина в префронтальной коре головного мозга и оказывая влияние на некоторые свойства личности [26,27]. Можно предположить, что высокий уровень депрессии, агрессивности, тревоги, вины у пациентов с СРКр-з во многом обусловлен генетически. Известно, что гомозиготные носители мутантного гена (Met/Met) склонны подавлять агрессивные тенденции и проявлять аутоагрессию [26]. Очевидно, данная особенность при высокой соматизации и в определенных социальных условиях провоцирует рефрактерность СРК.

При изучении полиморфизма гена TLR9 G2848A отмечено повышение риска возникновения СРК с диареей при наличии у пациента аллеля G. Гетерозиготные носители аллеля страдали нерепрактерной формой СРК-д, а гомозиготы имели рефрактерное течение СРК-д. Аллель A обладал, очевидно, протективным действием в отношении СРК, т.к. встречаемость его среди пациентов была значимо ниже, чем в группе контроля. Известно, что TLR9 специфичен к нуклеиновым кислотам бактериального и вирусного происхождения; гиперактивация его приводит

к развитию чрезмерного воспалительного ответа [28, 29]. Можно предположить, что аллель G гена TLR9 G2848A кодирует высокую активность данного рецептора. Под действием инфекционного фактора у гомозиготных носителей данного аллеля за счет гиперактивации рецептора возникал рефрактерный СРК-д. У гетерозигот за счет меньшей активности рецептора СРК имел нерефрактерное течение.

При изучении полиморфных вариантов гена TLR9 T-1237C мы обнаружили, что генотип T/T ассоциирован с возникновением СРК с запором, а C/C – рефрактерного СРК с диареей. В условиях гетерозиготности по гену TLR9 T-1237C риск развития СРК снижался. В литературе имеются данные об ассоциации полиморфных вариантов гена TLR9 T-1237C с риском развития аллергических, аутоиммунных заболеваний, а также воспалительных заболеваний кишечника [29]. Учитывая полученные нами данные, можно предположить, что при

высокой активности toll-подобного рецептора у гомозиготных носителей аллеля C/C инфекционный триггер провоцирует персистенцию воспалительного ответа, приводя к развитию рефрактерного СРК-д. Гомозиготный вариант T/T ассоциирован с возникновением СРК-з.

При изучении ассоциации полиморфных вариантов генов TLR9 G2848A и TLR9 T-1237C с уровнем тревоги, депрессии у пациентов статистически значимых взаимосвязей не получили.

Полученные нами данные свидетельствуют о возможных генетических и психологических предпосылках к возникновению рефрактерного варианта синдрома раздраженного кишечника.

Несомненно, полученные результаты генетического анализа требуют дальнейших исследований, т.к. вероятность проявления эффектов гена зависит от разнообразных межгенных и ген-средовых взаимодействий [29].

Выводы

1. Для рефрактерного варианта течения СРК характерен ранний дебют заболевания: вариант с диареей – у мужчин (в среднем на 5,79 лет раньше, чем у нерефрактерных пациентов), с запором – у женщин (в среднем на 8,32 лет раньше)
2. Рефрактерность СРК ассоциирована с такими факторами как: социально-психологические триггеры, внекишечные проявления (ГЭРБ, функциональная диспепсия), негастроэнтерологическая симптоматика, частые обращения к врачам.
3. Показатели дистресса, депрессии, соматизации, агрессивности, вины повышены при рефрактерном СРК и наиболее выражены у лиц с СРКр-з; по уровню тревоги и враждебности группы СРКр-з и СРКр-д не различаются
4. К возникновению СРК с диареей предрасполагают: аллель G в гене TLR9 G2848A (G/ G – рефрактерный СРК-д, G/A – нерефрактерный СРК-д); генотип C/C по гену TLR9 T-1237C (СРКр-д) и Val/ Val по гену COMT Val158Met (СРКр-д у женщин); возникновение СРК с запором ассоциировано с генотипами T/T по гену TLR9 T-1237C, Met/ Met по гену COMT Val158Met (СРКр-з)

Литература | References

1. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2016; 26(5): 99–103
Sheptulin A. A., Vize-Hripunova M. A. Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes? Rossijskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26(5): 99–103
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1262–79
3. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции М.: Прима Принт, 2016; 64
Maev IV, Cheromushkin SV, Kucheryavy YUA. Irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. On the role of visceral hypersensitivity and methods of its correction. Moscow: Prima Print, 2016; 64p.
4. Тихонова Т.А., Козлова И.В. Синдром раздраженного кишечника: эпидемиологические и патогенетические аспекты (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (1): 53–60
Tikhonova TA, Kozlova IV. Irritable bowel syndrome: epidemiological and pathogenetic aspects (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (1): 53–60.
5. Лоранская И.Д., Козлова Ю.А. Поиск новых возможностей лечения синдрома раздраженного кишечника с рефрактерным течением. Фарматека 2013; 2: 73–78.
Loranskaya I.D, Kozlova YU. A. Search for new treatment options for irritable bowel syndrome with a refractory course. Pharmateka 2013; 2: 73–78.
6. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Синдром раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями с позиций нейроэндокринной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 2 (114): 29–34.
Osadchuk M. A., Burdina V. O. Irritable bowel syndrome with extraintestinal manifestations from a position of neuroendocrine pathology. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya 2015; 2 (114): 29–34.
7. Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э. и др. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. Лечащий врач 2017; (3).
Butorova LI, Tokmulina GM, Plavnik T E et al. Roman criteria for the IV of irritable bowel syndrome: the evolution of views on pathogenesis, diagnosis and treatment. Lechashchiy vrach 2017; (3).

8. *Lackner JM, Jaccard J, Keefer L et al.* Improvement in Gastrointestinal Symptoms After Cognitive Behavior Therapy for Refractory Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2018;155 (1): 47–57.
9. *Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Бадиева О.Е. и др.* Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач* 2016;4:125–129.
Kozlova I. V., Myalina Yu.N., Badieva O. E. et al. Clinical and laboratory criteria in treatment efficiency estimation for patients with irritable bowel syndrome. *Lechashchiy vrach* 2016; (4): 125–129.
10. *Козлова И.В., Лекарева Л.И., Мялина Ю.Н. и др.* Психологические особенности пациентов с функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10(1): 80–85.
Kozlova I.V., Lekareva L. I., Tikhonova T. A. et al. Psychological features of patients with functional and inflammatory bowel diseases. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(1): 80–85.
11. *Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. и др.* Возможности улучшения результатов лечения больных синдромом раздраженного кишечника. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2006; 3: 16–27.
Poluehktova E. A., Sheptulin A. A., Ivashkin V. T. et al. Possibilities of improving the results of treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology* 2006; 3: 16–27.
12. *Семенова Е.В., Иванов А.В.* Роль одиночных нуклеотидных полиморфизмов ряда генов врожденного иммунитета в развитии синдрома раздраженного кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2017; (1): 30–41.
Semenova YeV, Ivanov AV. The role of single nucleotide polymorphisms of a number of genes of innate immunity in the development of irritable bowel syndrome. *Gastroenterologiya Sankt- Peterburga* 2017; (1): 30–41.
13. *Шарова И.А., Сташкевич Д.С., Евдокимов А.В., Иванова Е.Л.* Полиморфизм генов основных цитокинов и толл-подобного рецептора 4 и вариабельность течения синдрома раздраженного кишечника у русских Челябинской области. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»* 2017;39: 3241–3245 <http://e-koncept.ru/2017/970975.htm>
Sharova IA, Stashkevich DS, Evdokimov AV, Ivanova EL. Polymorphism of the genes of the main cytokines and the toll-like receptor 4 and the variability of irritable bowel syndrome in the Russian Chelyabinsk region. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal «Konsept»* 2017; (39): 3241–3245.
14. *Camilleri M, Katzka DA.* Irritable Bowel Syndrome: Methods, Mechanisms, and Pathophysiology. *Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. American Journal of Physiology* 2012; 302 (10): G1075-G1084.
15. *Spiller R, Lam C.* An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18(3): 258–268.
16. *Morisky DE, Green LW, Levine DM.* Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1): 67–74.
17. *Blake MR, Raker JM, Whelan K.* Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2016; 44(7): 693–703
18. *Смулевич А.Б., Яхно Н.Н., Терлуин Б. и др.* Возможности применения русскоязычного четырехмерного опросника для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при психосоматических расстройствах пограничного уровня. *Журнал неврологии и психиатрии* 2014;11:60–66
Smulevich A. B., Yakhno N. N., Terluin B. et al. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) to Assess Distress, Depression, Anxiety and Somatization in Autonomic and Borderline Psychosomatic Disorders *Zhurnal nevrologii i psichiatrii* 2014;11:60–66.
19. *Buss AH, Durkee A.* An inventory for assessing different kinds of hostility. *Journal of Consulting Psychology* 1957; 21(4): 343–349.
20. *Arias B, Serretti A, Lorenzi C et al.* Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. *Journal of Affective Disorders* 2006; 90 (2–3): 251–256
21. *Khan A, Khan Z, Warnakulasuriya S.* Cancer-associated toll-like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: association or coincidence? *Annals of Oncology* 2016; 27 (6): 984–997.
22. *Carvalho A, Cunha C, Carotti A et al.* Polymorphisms in Toll-like receptor genes and susceptibility to infections in allogeneic stem cell transplantation. *Experimental Hematology* 2009; 37 (9): 1022–1029.
23. *Baune BT, Hohoff C, Berger K et al.* Association of the COMT val158met Variant with Antidepressant Treatment Response in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 924–932.
24. *Valverde-Villegas JM, Santos BP, Machado MB et al.* G2848A and T-1237C polymorphisms of the TLR9 gene and susceptibility to inflammatory bowel disease in patients from southern Brazil. *John Wiley & Sons Ltd Tissue Antigens* 2014; (83): 190–192.
25. *Cynthia KY, Cheung J, Wu CY.* Genetic polymorphism in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20(47): 17693–17698.
26. *Ковш Е.М., Ермаков П.Н., Воробьева Е.В.* Ассоциация полиморфного маркера VAL158MET гена COMT с уровнем агрессивности и стратегиями поведения в конфликте у девушек 18–24 лет. *Северо-Кавказский психологический вестник* 2015; 13 (3): 15–21
Kovsh E. M., Ermakov P. N., Vorob'eva E. V. The Association of the Polymorphic Marker Val158Met of Gene COMT with the Level of Aggressiveness and Strategies of Behavior in Conflict among Girls 18–24 Years Old. *Severo-Kavkazskij psihologicheskij vestnik* 2015; 13 (3): 15–21
27. *Pontus Karling, Ake Danielsson, Mikael Wikgren et al.* The Relationship between the Val158Met Catechol-oMethyltransferase (COMT) Polymorphism and Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE* 2011; 6(3): 1–5
28. *Агафонова Н.А.* Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. М.: Форте принт 2013; 52с.
Agafonova NA. Post-infectious irritable bowel syndrome. Moscow: Forte print, 2013; 52p.
29. *Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В. и др.* Роль Толл-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012; 2: 147–153
Kovalchuk L. V., Svitich O. A., Gankovskaya L. V. et al. The role of Toll-like receptors in pathogenesis of human infection. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* 2012; 2: 147–153