

АНТРОПОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ МУКОВИСЦИДОЗА

И.С. Щуплова, Л.В. Бец, В.П. Чтецов

МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра антропологии Москва

Изучены больные муковисцидозом (29 человек: 19 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 20 до 40 лет. Для сравнения привлечены данные по здоровым (123 человека: 56 женщин и 67 мужчин) и больным сахарным диабетом II типа людям (63 человека: 37 женщин и 26 мужчин) того же возраста. Впервые представлены данные об антропометрической характеристике и компонентном составе тела больных муковисцидозом в сравнении со здоровыми людьми. Для всех больных муковисцидозом характерно относительно грацильное телосложение с пониженным абсолютным и относительным количеством жира, пониженной скелетно-мышечной массой. Выявлены признаки, обладающие наибольшей диагностической ценностью: длина руки, тазовый диаметр и показатель массивности костяка. В клинике необходимо обращать внимание не только на биохимические показатели, но и на морфотип больных, что поможет наиболее точно оценить характер нарушений, понять причины, их вызывающие, а также откроет новые возможности для диагностики типа заболевания и определения особенностей лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, сахарный диабет, компоненты массы тела, длина руки, тазовый диаметр

Введение

В настоящее время в связи с перемещением интересов антропологов из традиционных областей исследования в круг медицинских проблем направление медицинской антропологии разрабатывается особенно интенсивно. Поиск конституциональных маркеров функционального состояния организма в связи с его резистентностью в норме и при различных патологических состояниях является необходимой составной частью многоплановых междисциплинарных конституциональных исследований биологического статуса человека. Использование возможностей клинической антропометрии и выделение на ее основе признаков, имеющих диагностическую ценность, является важнейшим подходом к изучению различных, прежде всего, наследственных заболеваний. Повсеместное ухудшение экологической обстановки обусловило увеличение мутационного давления и нарастания нестабильности генома, что явилось причиной роста частоты мультифакториальных заболеваний, тяжесть и течение которых находятся под влиянием не только генетических, но и средовых факторов. Среди них муковисцидоз (МВ) – наиболее частое моногенное заболевание с полиорганный манифестацией.

Муковисцидоз развивается в результате мутации гена, состоящего из 250 000 пар нуклеотидов и расположенного в середине длинного плеча 7-й хромосомы [Капранов, 2006]. Мутации, происходящие в гене МВ, приводят к нарушению синтеза белка – трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), который локализуется, в основном, в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных и потовых желез, поджелудочной железе, кишечнике. Кроме того в результате мутаций гена МВТР в гомозиготном состоянии нарушается функционирование хлорного канала в мембранах эпителиальных клеток, через который происходит пассивный транспорт ионов хлора, что приводит к цепи патологических реакций в разных органах: в дыхательных путях – к хроническому инфицированию патогенными микроорганизмами с последующим развитием гнойного и гнойно-обструктивного бронхита и дыхательной недостаточности; в поджелудочной железе – к обтурации протоков вязким секретом, что приводит к аутолизу ткани железы с формированием типичного фиброзно-кавернозного панкреатита; в печени – к закупорке печеночных протоков, которая сопровождается воспалительной инфильтрацией, внутриспеченочным канальцевым холестазом,

и может приводить к мелкоузловому билиарному циррозу печени; в семьях выносящих протоках – к их обструкции, атрофии или атрезии с развитием обструктивной азооспермии и бесплодия [Капанов, Каширская, 2011].

В настоящее время общее число больных МВ в мире приблизительно составляет 80 000, из них в США – 28 000, в Великобритании – 9500, во Франции – 5900, в Канаде – 4000, в Австралии – 3200, в России – 2800 [Красовский, Самойленко, Амелина, 2013].

При этом на 31.12.2010 г. в Москве и Московской области состоялось на учете 350 пациентов (183 мужского и 176 женского пола) с подтвержденным диагнозом МВ. Медиана выживаемости больных МВ в России увеличивается с каждым годом и составляет в Москве и Московской области – 37.2 года, в Санкт-Петербурге – 30 лет [Красовский с соавт., 2013].

Материалы и методы

С целью определения соматических особенностей больных муковисцидозом людей 20–40 лет (средний возраст у женщин – 24.47±4.3 года, у мужчин – 22.40±3.0 года) было проведено антропометрическое обследование 29 человек (19 женщин и 10 мужчин), проходивших стационарное лечение в ГКБ № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы. Диагноз всех пациентов был установлен на основании характерной клинической картины, данных положительного потового теста и/или обнаружения двух мутаций в гене МВТР. В качестве контрольной группы использовались данные по практически здоровым людям с нормальным глюкозотолерантным тестом и отсутствием маркера СД II типа общей численностью 123 человека (56 женщин и 67 мужчин). Для сравнения были привлечены данные по больным инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД II) 20–40 лет общей численностью 63 человека (37 женщин и 26 мужчин).

Программа антропометрического обследования включала 25 измерительных признаков на теле и голове. Антропометрические данные получены с помощью унифицированной методики В.В. Бунака.

В ходе работы проводился расчет соотношения компонентов массы тела. Для определения жировой массы тела (ЖМТ) использовалась формула, предложенная Матейкой на основе патологоанатомических данных [Matiegka, 1921]:

ЖМТ (кг) = Площадь поверхности тела (S тела) × Средняя топология подкожного жира (Ср. ТПЖ) × 0.13 × 10, где

$S \text{ тела} = (\text{Масса тела}^{0.425}) \times (\text{Длина тела}^{0.725}) \times 0.007184$ [DuBois, DuBois, 1989];

Ср. ТПЖ = (Жировая складка спины + Жировая складка плеча1 + Жировая складка плеча2 + Жировая складка предплечье + Жировая складка живот1 + Жировая складка живот2 + Жировая складка бедро + Жировая складка голень)/16.

Для определения скелетно-мышечной массы тела (СММ) также использовалась формула Матейки:

$\text{СММ (кг)} = \text{ДТ} \times r^2 \times k$, где

ДТ – длина тела (м);

k – константа, полученная экспериментальным путем,

$r = (\text{сумма обхватов плеча, предплечья, бедра, голени (см)} / 25.12) - (\text{сумма жировых складок на предплечье, плече (спереди и сзади), бедре и голени (мм)} / 100)$.

С помощью блока формул, предложенных различными авторами, также рассчитаны:

% ЖМТ = ЖМТ × 100/ Масса тела;

% СММ = СММ × 100/ Масса тела.

Тощая масса = Масса тела – Жировая масса тела

% Тощей массы = Тощая масса × 100/ Вес

Вода = Тощая масса × 0.737

% Воды = $100 \times (4.423 - 4.061 / \text{Плотность тела})$, где

Плотность тела = $1.075738 - 0.000217 \times \text{Складка под лопаткой} - 0.000936 \times \text{Складка на животе}$ (прямая жировая складка на животе).

Для характеристики физического развития больных и здоровых людей был рассчитан получивший в настоящее время наибольшее распространение индекс Кетле, иногда называемый индексом Кетле-Гульда-Каупа или просто индексом массы тела (ИМТ):

$\text{ИМТ} = \text{Масса тела, кг} / (\text{Длина тела, см})^2$.

Статистическая обработка результатов проводилась на ПК с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.0 и программы ТЕСТ (автор В.Е. Дерябин). Проводилось вычисление стандартного набора статистических параметров отдельных признаков и оценка основных характеристик их распределения – средне-группового значения (X), стандартного отклонения (S), минимальных и максимальных значений (min-max). Достоверность различий средних значений признаков в сформированных группах оценивалась на основании критерия Фишера, t-критерия Стьюдента (приближение Уэлча) и критерия Шеффе. Для проверки случайности различий средних арифметических величин признаков был проведен однофакторный дисперсионный анализ с использованием блока Breakdown&One-wayANOVA. Для изучения межгрупповой изменчивости набора признаков были проведены поща-

Таблица 1. Параметры вариационных рядов соматических признаков у здоровых и больных муковисцидозом женщин 20–40 лет

Признак	Группа	Контрольная группа			Муковисцидоз		
		N	X±S	min-max	N	X±S	min-max
Масса тела, кг		56	63.86±10.40	45.00–89.50	19	49.38±9.79	26.50–63.00
Длина тела, см		56	163.60±6.26	148.70–177.90	19	161.53±8.45	142.50–173.10
Длина туловища, см		56	49.42±2.73	43.20–57.30	19	47.04±3.33	41.60–53.50
Длина руки, см		56	71.72±3.48	65.80–80.70	19	68.65±4.33	58.50–77.60
Длина ноги, см		56	88.15±4.46	80.50–99.75	19	88.04±6.25	73.10–100.60
Длина шеи, см		56	7.74±1.13	5.60–11.40	19	7.57±1.05	6.30–9.30
Плечевой диаметр, см		56	35.35±1.80	30.80–39.60	19	35.12±1.84	31.30–39.10
Тазовый диаметр, см		56	27.35±2.39	23.60–33.70	19	27.54±1.85	24.20–30.20
Поперечный диаметр груди, см		56	25.52±1.89	20.80–29.50	19	24.38±1.79	20.50–27.10
Сагиттальный диаметр груди, см		56	18.24±1.94	14.20–24.10	19	18.52±1.61	16.10–22.10
Показатель массивности костяка, см		56	6.94±0.40	5.67–8.10	19	6.36±0.30	5.80–6.80
Показатель развития мускулатуры, см		56	5.63±0.50	4.65–7.00	19	4.87±0.61	3.10–5.70
Обхват груди, см		56	91.37±8.98	76.00–118.90	19	84.39±6.31	68.90–95.70
Обхват бедер, см		56	102.01±9.47	87.10–143.80	19	86.08±7.45	67.80–98.70
Жировая складка под лопаткой, мм		56	7.85±2.95	3.00–17.00	19	10.61±4.58	2.00–19.20
Жировая складка на плече, мм		56	14.68±4.73	5.00–33.00	19	12.97±4.74	1.80–22.20
Жировая складка на предплечье, мм		56	6.81±2.40	3.00–16.60	19	6.11±2.73	1.00–11.20
Жировая складка на животе, мм		56	19.70±6.21	9.00–30.00	19	13.58±6.47	3.20–30.00
Жировая складка на бедре, мм		56	22.53±5.42	12.00–38.40	19	22.28±8.43	2.00–32.40
Жировая складка на голени, мм		56	16.48±4.94	7.00–28.00	19	11.63±5.17	3.00–24.00
Продольный диаметр головы, мм		56	182.90±6.74	162.00–205.00	19	184.74±4.21	178.00–194.00
Поперечный диаметр головы, мм		56	147.51±4.71	135.00–160.00	19	149.32±5.90	136.00–159.00
Головной указатель, %		56	80.75±3.51	72.08–90.74	19	80.84±2.93	75.00–85.79

говый дискриминантный и канонический дискриминантный анализы.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика распределения антропометрических показателей и компонентов массы тела здоровых и больных муковисцидозом людей

Основные параметры соматических признаков здоровых и больных МВ женщин и мужчин представлены в табл. 1–2.

Для больных МВ женщин в сравнении с контрольной группой характерны достоверно меньшие масса тела, длина тела, длина туловища, длина руки, длина ноги, плечевой диаметр, поперечный диаметр груди, показатель массивности костяка, показатель развития мускулатуры, жировые складки на животе, бедре и голени в сочетании с большей жировой складкой под лопаткой и продольным диаметром головы.

При проведении сравнительного анализа соматических особенностей больных муковисцидозом мужчин и контрольной группы были получены результаты по степени достоверности отличий изученных параметров, которые свидетельствуют о превалировании в группе больных комплекса морфологических признаков, направленных на преобладание астенорморфных тенденций и выраженную грацилизацию, а именно: меньшие значения массы тела, длины тела, длины туловища, длины руки, длины ноги, более узкие плечи и таз, более узкая грудная клетка, менее массивный костяк, пониженное жиротложение (за исключением жировой складки под лопаткой, значения которой достоверно выше в группе больных мужчин).

По компонентному составу массы тела больные женщины и мужчины отличаются от групп контроля достоверно меньшими значениями жировой массы, скелетно-мышечной массы, тощей массы, количества воды в организме и относительного количества жира наряду с большими плотностью тела, процентным содержанием тощей массы и относительным количеством воды в организме.

Таблица 2. Параметры вариационных рядов соматических признаков у здоровых и больных муковисцидозом мужчин 20–40 лет

Признак	Группа	Контрольная группа			Муковисцидоз		
		N	X±S	min-max	N	X±S	min-max
Масса тела, кг		67	71.96±11.16	54.50–102.00	10	54.10±11.72	36.50–76.00
Длина тела, см		67	172.93±6.56	159.70–187.00	10	167.33±7.95	154.2–175.00
Длина туловища, см		67	50.13±3.31	44.60–60.10	10	49.00±6.03	41.00–57.00
Длина руки, см		67	77.00±3.83	69.30–85.30	10	72.66±5.99	64.00–80.40
Длина ноги, см		67	93.39±4.46	84.65–103.25	10	90.21±7.02	81.40–101.40
Длина шеи, см		67	7.75±1.70	5.50–16.00	10	8.60±0.89	7.60–9.40
Плечевой диаметр, см		67	39.78±2.20	35.20–44.10	10	38.16±2.54	33.50–41.50
Тазовый диаметр, см		67	27.73±2.13	23.30–32.40	10	26.39±2.56	20.60–29.80
Поперечный диаметр груди, см		67	28.93±1.83	25.40–33.70	10	26.32±1.94	23.20–29.60
Сагиттальный диаметр груди, см		67	20.45±1.90	17.30–25.70	10	21.21±1.75	18.00–24.60
Показатель массивности костяка, см		67	7.52±0.45	6.42–8.70	10	6.75±0.25	6.40–7.10
Показатель развития мускулатуры, см		67	5.74±0.52	4.80–7.17	10	4.78±0.72	3.60–6.00
Обхват груди, см		67	94.11±6.97	85.00–114.50	10	89.46±6.45	80.20–100.30
Обхват бедер, см		67	96.38±5.33	86.00–114.00	10	81.72±6.62	72.00–93.60
Жировая складка под лопаткой, мм		67	6.65±2.38	3.70–14.50	10	7.44±3.59	4.40–16.20
Жировая складка на плече, мм		67	10.20±3.96	5.60–17.40	10	6.40±2.78	4.00–12.20
Жировая складка на предплечье, мм		67	5.68±2.43	3.00–12.00	10	4.16±2.00	2.20–9.20
Жировая складка на груди, мм		67	7.43±2.31	5.20–12.20	10	4.71±3.39	2.10–14.20
Жировая складка на животе, мм		67	14.16±5.89	4.10–29.20	10	6.25±3.55	4.20–16.00
Жировая складка на бедре, мм		67	13.47±6.73	6.40–26.40	10	7.96±3.70	4.40–14.20
Жировая складка на голени, мм		67	10.94±1.99	8.00–14.40	10	6.64±3.15	3.80–14.40
Продольный диаметр головы, мм		67	192.65±8.23	177.00–216.00	10	191.80±8.69	175.00–205.00
Поперечный диаметр головы, мм		67	154.29±6.82	134.00–172.00	10	154.50±6.90	143.00–163.00
Головной указатель, %		67	80.25±4.41	67.68–89.50	10	80.71±5.23	72.73–88.57

Несмотря на то, что наблюдаемая картина свидетельствует об отсутствии полового диморфизма в распределении компонентов массы тела, целесообразно проводить обработку материала в зависимости от половой принадлежности обследуемых. В литературе встречается много исследований, в которых больных объединяют в группы вне зависимости от возрастно-половых факторов, что в итоге приводит к отсутствию различий по соматическим признакам и компонентному составу тела не только между группами больных, но и в сравнении с контрольными группами здоровых людей.

Пониженное абсолютное и относительное количество жира в организме больных муковисцидозом, вероятно, связано с нарушением переваривания и всасывания жиров вследствие недостаточности поджелудочной железы и часто встречающимися патологическими изменениями в печени, также приводящими к нарушению обмена жиров. Наиболее важные этапы регуляции обмена веществ, в частности обмена жиров, осуществляются нервной системой и находятся под влиянием

гормональных механизмов. ЦНС, воздействуя на эндокринные железы, оказывает выраженное влияние на обмен веществ. Особая роль здесь принадлежит гипоталамической области мозга. При пищевой мотивации происходит возбуждение клеток пищевого центра, приводящее к понижению уровня незатерифицированных жирных кислот в крови. Регулирующее влияние ЦНС передается к жировым депо. Импульсы, поступающие по симпатическим ветвям, тормозят синтез триглицеридов и усиливают их распад (липолиз) [Бец с соавт., 2013]. Кроме того, показано, что сопровождающие МВ пониженное энергопотребление в сочетании с увеличенными энергопотерями и хроническая легочная инфекция также приводят к снижению жировой массы тела и обезжиренной массы тела (fat-free mass), что, в свою очередь, ведет к уменьшению значений скелетно-мышечной массы [Ionescu et al., 2001; Hart et al., 2004; Enright et al., 2007].

Снижение значений скелетно-мышечной массы у больных МВ в сравнении со здоровыми может быть также объяснено сопровождающим за-

болевание изменением костного обмена, выраженном в доминировании костной резорбции над формированием, а также прогрессирующим снижением общей минерализации скелета, что со временем приводит к снижению костной массы. В то же время нарушения белкового обмена, возникающие в процессе заболевания, приводят к выраженной белковой недостаточности, что, в свою очередь, отражается на пониженном развитии мышечного компонента сомы [Красовский с соавт., 2011].

В метаболических процессах организма человека первостепенная роль принадлежит гомеостатическому поддержанию водного баланса. Соотношение между количеством внутриклеточной и внеклеточной воды поддерживается обменом натрия и калия между плазмой и тканями. В организме осуществляется постоянная осмоляемость жидкости. Натрий является важнейшим осмотическим веществом внеклеточной жидкости. Повышение его концентрации способствует реализации клеточной энергии и приводит к повышению температуры тела. За сутки у человека проходит из крови в клетку и возвращается в кровь около 25 г хлористого натрия. Натрий способствует освобождению клеточной энергии, но препятствует процессу ее восстановления. Калий, напротив, способствует восстановлению затраченной клеткой энергии [Алексеева, 1989]. Сравнительно низкое абсолютное количество воды в организме больных МВ, вероятно, связано с тем, что нарушение функции МВТР приводит к увеличению абсорбции ионов натрия и нарушению работы хлорного канала, локализованного в апикальной мембране экзокринных желез. В результате подобных нарушений продуцируемый секрет меняет свои физико-химические свойства, происходит снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителиальных клеток. Подобная картина находит свое отражение, в частности, в секрете потовых желез, который у больных МВ характеризуется повышенной концентрацией ионов натрия и хлора, содержание соли в нем превышает нормальные показатели примерно в 5 раз.

Физическое развитие больных МВ оценивалось также и по значениям ИМТ, который многими врачами именуется нутритивным статусом и считается показателем, оказывающим существенное влияние на степень тяжести, течение заболевания и продолжительность жизни больных.

Средние значения ИМТ больных МВ женщин и мужчин достоверно меньше, чем у здоровых людей, и составляют соответственно 18.91 ± 3.24 и 23.76 ± 3.63 (для женщин); 19.14 ± 2.91 и 24.02 ± 3.14 (для мужчин). Анализ полученных данных распределения уровней физического развития показал, что среди здоровых и больных МВ женщин пре-

обладают индивиды с нормальной массой тела. Избыточная масса тела встречается у больных женщин в сравнении со здоровыми в небольшом проценте, случаев ожирения у них выявлено не было. При этом среди женщин с МВ выявлен большой процент случаев с дефицитом массы тела.

Мужчины, больные МВ, также в большом проценте случаев характеризуются дефицитом массы тела (частота встречаемости дефицита массы тела у них почти вдвое выше, чем соответствующая у больных женщин). Выраженное снижение массы тела, а, следовательно, и значений ИМТ у больных МВ обоих полов может быть объяснено одновременным влиянием нескольких факторов болезни. Однако одной из основных причин, по всей видимости, является экзокринная недостаточность поджелудочной железы с очень низкой выработкой или полным отсутствием панкреатических ферментов (липазы, амилазы, трипсина) в 12-перстной кишке, что приводит к нарушению переваривания и всасывания жиров и белков [Амелина и др., 2006]. Кроме того, дефицит массы тела может быть следствием метаболической реакции на хронический инфекционно-воспалительный процесс в легких.

У мужчин из группы контроля случаев дефицита массы тела выявлено не было. При этом процент случаев с нормальной массой тела среди больных мужчин вдвое ниже, чем процент случаев с дефицитом массы тела, а также вдвое ниже по сравнению с таковым у здоровых индивидов. Избыточная масса тела у больных мужчин, так же как и у больных женщин, встречается в небольшом проценте в сравнении со здоровыми мужчинами, случаев ожирения также не выявлено.

Многими учеными показано, что снижение значений ИМТ является важным фактором риска летального исхода больных, особенно у женщин [Snell et al., 1998; Bell, 2002]. Одной из возможных причин повышенной смертности среди больных женского пола и чувствительности женского организма к снижению массы тела и другим хроническим проявлениям болезни могут являться женские половые гормоны, которые косвенным образом формируют симптоматику болезни и степень тяжести легочной патологии [Sweezey et al., 2007; Stephenson et al., 2011]. Кроме того, некоторыми исследователями описано ухудшение общего состояния, незначительное снижение значений ИМТ и усугубление респираторных симптомов у больных МВ женщин в период менструации [Parker et al., 2007]. Таким образом, в клинике необходимо не только обращать внимание на поддержание нутритивного статуса (значений ИМТ) в границах нормы, но и понимать, какую роль играют половые гормоны в симптоматических проявлениях МВ.

Сравнительная характеристика распределения антропометрических показателей и компонентов массы тела больных муковисцидозом и сахарным диабетом II типа

Женщины, больные МВ, отличаются от женщин, больных сахарным диабетом II типа (СД II), достоверно большей длиной ноги, длиной шеи и большим продольным диаметром головы наряду с меньшими массой тела, длиной туловища, плечевым, тазовым диаметрами, поперечным и сагиттальным диаметрами груди, показателем массивности костяка, показателем развития мускулатуры, обхватами груди и бедер, жировыми складками.

Для мужчин, больных муковисцидозом, в отличие от мужчин, больных СД II, характерны достоверно большая длина шеи в сочетании с меньшими массой тела, длиной туловища, плечевым, тазовым диаметрами, поперечным и сагиттальным диаметрами груди, показателем массивности костяка, показателем развития мускулатуры, обхватами груди и бедер, жировыми складками.

По компонентному составу массы тела больные МВ женщины и мужчины в сравнении с больными СД II характеризуются достоверно большими процентами тощей массы, относительным количеством воды в организме и большей плотностью тела наряду с меньшей площадью поверхности тела, средней топологией подкожного жира, жировой массой, тощей массой, скелетно-мышечной массой, абсолютным количеством воды в организме и относительным количеством жира.

Многими исследователями показано, что с возрастом у больных муковисцидозом, несмотря на хорошее всасывание углеводов, могут развиваться нарушения углеводного обмена, которые примерно в 35% случаев могут приводить к нарушениям толерантности к глюкозе, а также почти в 50% – к муковисцидозозависимому сахарному диабету (МЗСД) [Moran et al., 1999; Mackie et al., 2003]. Следует отметить, что на момент обследования у изучаемых нами больных МВ подтвержденного диагноза МЗСД не было, однако не исключено наличие данного осложнения в латентном состоянии.

Этиология МЗСД существенно отличается от патогенетических механизмов СД I и II типа [Yung et al., 2002]. Однако у больных МВ был выявлен ген предрасположенности к СД II – TCF7L2 (transcription factor 7-like 2, транскрипционный клеточный фактор 7-й, сходный со 2-м). Т-аллель и генотипы G/T и C/T полиморфизмов rs 12255372 и rs 7903146 ассоциировались с риском развития СД [Самойленко с соавт., 2014]. Аналогичные данные были получены при изучении больных классическим СД II. Было показано, что взаимодействие TCF7L2 ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути регулирует секрецию проглюкагона, что,

в свою очередь, определяет глюкозозависимую секрецию инсулина, а также влияет на созревание β -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток [Бондарь, Шабельникова, 2013]. У больных СД II была выявлена взаимосвязь данного гена с развитием диабета: наличие предрасполагающих вариантов полиморфизма гена увеличивало риск развития СД II на 50% [Cauchi et al., 2007]. Молекулярный механизм участия гена TCF7L2 в патогенезе СД II заключается в том, что наличие Т-аллеля полиморфного маркера rs 7903146 снижает глюкозозависимую секрецию инсулина и изменяет конверсию проинсулина в инсулин [Lyssenko et al., 2007].

Несмотря на это, по комплексу антропометрических признаков и показателей физического развития обследованные нами больные МВ в сравнении с больными СД II обнаруживают относительное сходство с таковыми у больных СД I типа [Щуплова с соавт., 2008; Щуплова, Бец, 2014], что соотносится с представлениями ряда исследователей об уменьшении значений некоторых антропометрических признаков (масса тела, длина тела, ИМТ) у больных МВ при наличии СД, лиц пониженного питания, внешне походящих на больных СД I типа [Hammana et al., 2009].

Необходимо отметить, что при изучении МЗСД было определено более 60 генов-кандидатов, которые отвечают за развитие СД при МВ. При этом большинство этих генов отвечает за риск развития клинических проявлений СД, но есть и те, которые, вероятно, детерминируют соматические признаки. Среди них ген *Calpain10* (*CAPN10*), полиморфизмы UCSNP-43 и UCSNP-19 которого связывают с риском развития СД при МВ [Derbel et al., 2009]. В японских популяциях гаплогенотип 121/121 полиморфизмов UCSNP-43 и UCSNP-19 связывают с увеличением массы тела и ИМТ [Shima et al., 2003], однако в европейских популяциях МЗСД сопровождается снижением значений массы тела, ИМТ и компонентов массы тела, что может быть генетически детерминировано другими гаплогенотипами полиморфизмов UCSNP-43 и UCSNP-19 гена *CAPN10* [Lanng et al., 1992].

Полагают, что в основе патогенеза МЗСД лежит уменьшение количества β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы вследствие повышенного их апоптоза. Вероятная причина такого явления кроется в нарушении транспорта измененной структуры белка MBTP в эндоплазматическом ретикулуме клеток островкового аппарата. По всей видимости, нормальная структура белка MBTP отвечает за антиапоптотическую защиту β -клеток [Самойленко с соавт., 2013]. В то же время ученые считают, что причинами нарушений углеводного обмена и сопутствующей их пониженной секреции инсулина являются фиброз

поджелудочной железы вследствие обструктивного процесса и жировая инфильтрация β -клеток, приводящие к прогрессирующему разрушению островкового аппарата [Lohr et al., 1989; Arrigo et al., 1993; Casas et al., 2007]. Подобная картина патогенеза наблюдается и у больных классическим СД II. Анализ результатов современных исследований предполагает, что откладывание жира не только в жировых депо, но и в других тканях может способствовать развитию инсулинорезистентности, а откладывание липидов в β -клетках поджелудочной железы может нарушать их функцию, вызывая их гибель. Концепция β -клеточной липотоксичности была разработана зарубежными исследователями на базе оригинальных экспериментальных данных. В процессе экспериментов основное внимание было уделено изучению взаимосвязи между избытком липидов и массой β -клеток поджелудочной железы на моделях у крыс с ожирением и диабетом. По мере старения организма крыс было отмечено вначале отсутствие каких-либо изменений, а затем было установлено прогрессирующее снижение массы β -клеток поджелудочной железы. Параллельно отмечалось выраженное снижение секреции инсулина, приводящее к развитию тяжелого диабета в финале. Этот процесс являлся следствием 7-кратного усиления процессов апоптоза β -клеток поджелудочной железы, в то время как процессы репликации и неогенеза β -клеток оставались в норме. По всей видимости, стимуляция процессов апоптоза может происходить в результате большого скопления триглицеридов внутри островковых клеток. Решающую роль в уменьшении массы β -клеток, вероятно, играет внутриклеточное накопление свободных жирных кислот [Аметов, 2003].

Кроме того, существуют точки зрения, что прогрессирующее развитие МЗСД связано с применением большими энтерального типа питания. По данным White H. 44% больных МВ с сопутствующим СД получали энтеральное питание, несмотря на доказанную его эффективность в борьбе с недоеданием, недостаточным всасыванием питательных веществ и в снижении смертности больных [White et al., 2009].

Межгрупповая вариация по комплексу антропометрических признаков здоровых, больных муковисцидозом и больных сахарным диабетом II типа людей

Женщины 20–40 лет

По комплексу антропометрических признаков можно диагностировать тип заболевания и разделить норму и патологию в 96.19% случаев.

На рис. 1 представлены результаты канонического дискриминантного анализа. При проведении этого анализа по K1 от группы контроля и группы с МВ отделилась группа с СД II. Суммарно K1 описывает 55.4% межгрупповой изменчивости. Большие значения K1 соответствуют увеличению большей длины туловища наряду с меньшей длиной руки, что характерно для групп болевших СД II женщин.

K2 разделяет между собой группу контроля и группу с МВ. Для группы болевших МВ женщин по сравнению с их здоровыми сверстницами выявлен больший тазовый диаметр, большая жировая складка под лопаткой, большие продольный и поперечный диаметры головы в сочетании с меньшими значениями массы тела, длины ноги, плечевого диаметра и показателя массивности костяка.

Мужчины 20–40 лет

По комплексу антропометрических признаков у мужчин можно диагностировать тип заболевания и разделить норму и патологию в 93.00% случаев.

При проведении канонического дискриминантного анализа по K1 от обеих групп с патологией отделилась группа контроля (рис. 2). Суммарно K1 описывает 61.9% межгрупповой изменчивости. Для группы контроля в сравнении с группами больных МВ и СД II характерны большая длина руки и больший обхват бедер при меньшем сагиттальном диаметре груди и меньших значениях жировой складки под лопаткой.

K2 разделяет между собой группы с патологиями. При этом в области больших ее величин располагается группа больных МВ мужчин. Для этой группы в отличие от болевших СД II характерны больший поперечный диаметр головы наряду с меньшим тазовым диаметром и меньшими значениями показателя массивности костяка.

Заключение

В работе впервые представлены данные об антропометрической характеристике и компонентном составе тела больных муковисцидозом в сравнении со здоровыми и больными сахарным диабетом II типа людьми. Показано, что для всех больных муковисцидозом характерно относительно грацильное телосложение с пониженным абсолютным и относительным количеством жира, пониженной скелетно-мышечной массой. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени влияния характера и тяжести заболевания на морфологические характеристики больных муковисцидозом, что указывает на их тесную вза-

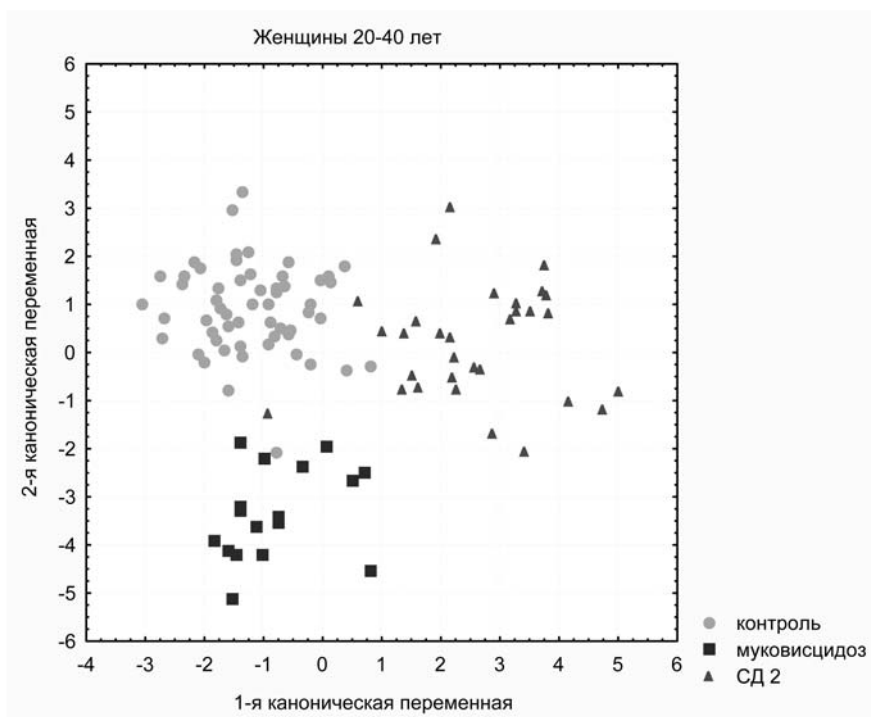


Рис. 1. График средних значений двух канонических переменных в трех группах обследованных по антропометрическим признакам

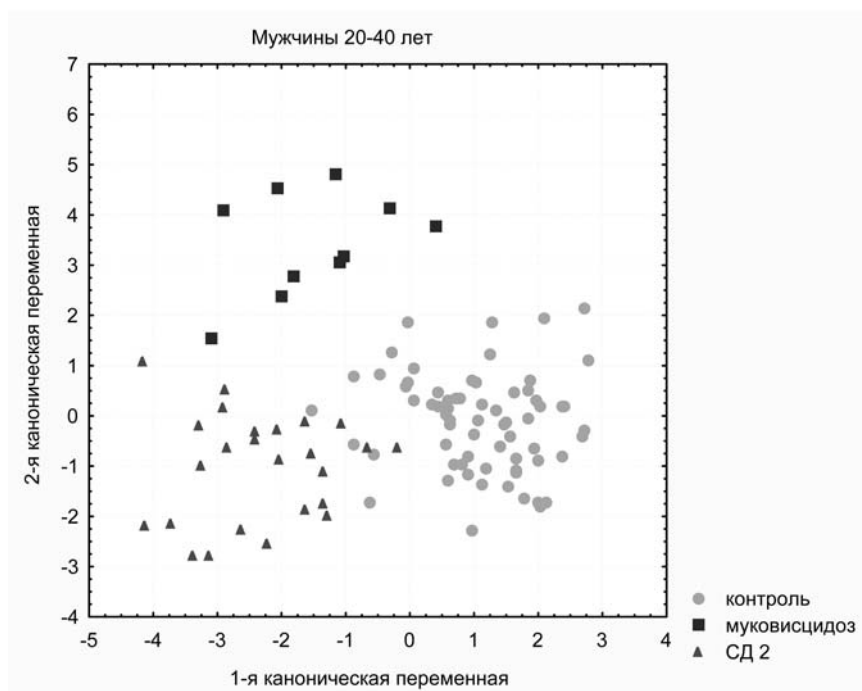


Рис. 2. График средних значений двух канонических переменных в трех группах обследованных по антропометрическим признакам

имосвязь с некоторыми генетическими и биохимическими факторами заболевания.

По комплексу антропометрических признаков можно диагностировать тип заболевания и разделить норму и патологию более чем в 93% случаев. При этом выявлены признаки, обладающие наибольшей диагностической ценностью: длина руки, тазовый диаметр и показатель массивности костяка.

Антропологические подходы к изучению проблемы муковисцидоза открывают новые возможности для диагностики и определения некоторых особенностей лечения, направленных на поддержание соматического статуса больных на одном уровне со здоровыми людьми.

Благодарность

Авторы выражают благодарность директору НИИ пульмонологии ФМБА России, академику РАМН, профессору А.Г. Чучалину за предоставленную возможность сбора материала.

Библиография

- Алексеева Т.И.* Проблемы биологической адаптации и охрана здоровья населения // Антропология – медицине. М.: Изд-во Московского университета, 1989. С. 16–36.
- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г.* Муковисцидоз взрослых: особенности ведения // Пульмонология, 2006. Приложение по муковисцидозу. С. 30–35.
- Аметов А.С.* Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения. // Русский медицинский журнал, 2003. № 27. С. 1477–1479.
- Бец Л.В., Щуплова И.С., Анохина Е.В. и др.* Характеристика компонентного состава массы тела студентов и студенток Российского университета дружбы народов // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология, 2013. № 3 С. 74–87.
- Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю.* Генетические основы сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет, 2013. № 4. С. 11–16.
- Капранов Н.И.* Муковисцидоз – современное состояние проблемы // Пульмонология, 2006. Приложение по муковисцидозу. С. 5–11.
- Красовский С.А., Баранова И.А., Самойленко В.А. и др.* Значение определения уровня маркеров костного метаболизма и витамина D у взрослых больных муковисцидозом // Пульмонология, 2011. № 6. С. 103–110.
- Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др.* Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области // Вопросы современной педиатрии, 2013. Т. 12. № 1. С. 17–23.
- Красовский С.А., Самойленко В.А., Амелина Е.Л.* Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2013. № 1. С. 42–46.
- Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы): Метод. рекомендации / Под ред. Капранова Н.И., Каширской Н.Ю. М.: Медпрактика, 2011. 92 с.
- Самойленко В.А., Бабаджанова Г.Ю., Нагорный А.Б., Красовский С.А.* Муковисцидоз и сахарный диабет // Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2013. № 2. С. 32–36.
- Самойленко В.А., Бабаджанова Г.Ю., Нагорный А.Б., Красовский С.А., Чикина С.Ю.* Генетические маркеры нарушений углеводного обмена у взрослых больных муковисцидозом и влияние данных нарушений на течение муковисцидоза // Вестник современной клинической медицины, 2014. Т. 7. Вып. 3. С. 24–31.
- Черняк А.В., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г.* Нутритивный статус и выживаемость у взрослых больных муковисцидозом // 6-й Национального конгресса по муковисцидозу : Сб. статей и тезисов. Санкт-Петербург, 11–12 сентября 2003 г. СПб, 2003. С. 58.
- Щуплова И.С., Бец Л.В.* Антропологические подходы к изучению проблемы сахарного диабета // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология, 2014. № 2. С. 56–64.
- Щуплова И.С., Михайлова И.Ю., Бец Л.В.* Сравнительная характеристика антропометрических и клинических маркеров у больных классическим I и II типом сахарного диабета // Актуальные вопросы антропологии: матер. междунар. науч. конф., посвящ. памяти Т.И. Алексеевой. Минск, 2008. Вып. 3. С. 122–128.
- Arrigo T., Cucinotta D., Conti Nibali S. et al.* Longitudinal evaluation of glucose tolerance and insulin secretion in non-diabetic children and adolescents with cystic fibrosis: results of a two-year follow-up // Acta Paediatr., 1993. Vol. 82. P. 249–253.
- Bell S.C.* Optimising nutrition in cystic fibrosis. // J. Cyst. Fibros., 2002. Vol. 1. P. 47–50.
- Casas L., Berry D.R., Logan K., Copeland K.C., Royall J.A.* Cystic fibrosis related diabetes in an extremely young patient // J. Cyst. Fibros., 2007. Vol. 6. P. 247–249.
- Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H., Dina C., Kremler F., Weitgasser R. et al.* TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis // J. Mol. Med. (Berl), 2007. Vol. 85 (7). P. 777–782.
- Derbel S., Doumaguet C., Hubert D., Mosnier-Pudar H., Grabar S., Chelly J., Bienvenu T.* Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis // J. Cyst. Fibros., 2006. Vol. 5. P. 47–51.
- Du Bois D., Du Bois E.F.* A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 // Nutrition, 1989. Vol. 5. N 5. P. 303–311.
- Enright S., Chatham K., Ionescu A.A., Unnithan V.B., Shale D.J.* The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis // J. Cyst. Fibros., 2007. Vol. 6. P. 384–390.
- Hammana I., Potvin S., Tardif A., Berthiaume Y., Coderre L., Rabasa-Lhoret R.* Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis patients // J. Cyst. Fibros., 2009. Vol. 8. P. 378–381.
- Hart N., Younian A., Clement A., Boule M., Polkey, Lofanso F.* Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 80. P. 1201–1206.
- Ionescu A.A., Nixon L.S., Evans W.D., Stone M.D., Lewis-Jenkins V., Chatham K. et al.* Bone density, body composition

- and inflammatory status in cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000. Vol. 162. P. 789–794.
- Lanng S., Thorteinsson B., Nerup J., Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis // *Eur. J. Pediatr.*, 1992. Vol. 151. P. 684–687.
- Lohr M., Goertchen P., Nizze H. et al. Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunocytochemical and morphometrical study // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 1989. Vol. 414. P. 179–185.
- Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., del Guerra S., Orholm-Melander M., Almgren P. et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes // *J. Clin. Invest.*, 2007. Vol. 117 (8). P. 2155–2163.
- Mackie A.D., Thornton S.J., Edenborough F.P. Cystic fibrosis-related diabetes // *Diabet. Med.*, 2003. Vol. 20. P. 425–436.
- Matiegka J. The testing of physical efficiency // *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1921. Vol. 4. N 3. P. 223–230.
- Moran A., Hardin D., Rodman D., Allen H.F., Beall R.J., Borowitz D. et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report // *Diabetes Res. Clin. Pract.* Aug., 1999. Vol. 45 (1). P. 61–73.
- Parker C.M., Nolan R., Loughheed M.D. Catamenial hemoptysis and pneumothorax in a patient with cystic fibrosis // *Can. Respir. J.*, 2007. Vol. 14 (5). P. 295–297.
- Shima Y., Nakanishi K., Odawara M., Kobayashi T., Ohta H. Association of the SNP-19 genotype 22 in the calpain-10 gene with elevated body mass index and hemoglobin Alc levels in Japanese // *Clin. Chim. Acta.*, 2003. Vol. 336. P. 89–96.
- Snell G.I., Bennetts K., Bartolo J. et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation // *J. Heart Lung Transpl.*, 1998. –Vol. 17. P. 1097–1103.
- Stephenson A., Hux J., Tullis E., Peter C. Austin, Corey M., Ray J. Higher risk of hospitalization among females with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.*, 2011. Vol. 10. P. 93–99.
- Sweezey N.B., Smith D., Corey M., Ellis L., Carpenter S., Tullis E. et al. Amiloride-insensitive nasal potential difference varies with the menstrual cycle in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.*, 2007. Vol. 42. P. 519–524.
- White H., Pollard K., Etherington C., Clifton I., Morton A.M., Owen D. et al. Nutritional decline in cystic fibrosis related diabetes: The effect of intensive nutritional intervention // *J. Cyst. Fibros.*, 2009. Vol. 8. P. 179–185.
- Yung B., Noormohamed F.H., Kemp M., Hooper J., Lant A.F., Hodson M.E. Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction // *Diabet. Med.* Mar., 2002. Vol. 19 (3). P. 221–226.

Контактная информация:

Щуплова Ирина Сергеевна: e-mail: irishansky100@yandex.ru;
Бец Лариса Валериановна: e-mail: larisa-bez@yandex.ru;
Чтецов Владимир Павлович: тел. (495) 939-43-17.

ANTHROPOLOGICAL APPROACHES TO THE INVESTIGATION OF THE PROBLEM OF CYSTIC FIBROSIS

I.S. Schuplova, L.V. Bets, V.P. Chtetsov

Lomonosov Moscow State University Biological Faculty, Department of Anthropology, Moscow

This work is devoted to the investigation of men and women from 20 to 40 years old that are ill with cystic fibrosis (29 individuals: 19 women and 10 men) in comparison to healthy people (123 individuals: 56 women and 67 men) and patients with Type 2 diabetes mellitus (63 individuals : 37 women and 26 men) of the same age interval. This work first presents data on the anthropometrical characteristics and distribution of body mass components of patients with cystic fibrosis in comparison to healthy people and individuals that are ill with Type 2 diabetes mellitus. All patients with cystic fibrosis are characterized by relatively gracile body type with low values of fat, bony and muscle components. With the help of the anthropometrical investigation we found markers that characterize the type of pathology: the length of an arm, pelvic diameter and indicator of solidity of skeleton. It is necessary to pay attention not only on the biochemical parameters, but also on the morphologic type of patients that will most accurately assess the nature of disorders, understand their reasons and will open new opportunities to diagnose the type of disease and to understand some peculiarities of treatment.

Keywords: *cystic fibrosis, diabetes mellitus, body mass components, the length of an arm, pelvic diameter*