

Оценка скорости клубочковой фильтрации по уровню цистатина С в крови у космонавтов после полетов различной продолжительности на Международной космической станции

О.А.Журавлева, А.А.Маркин, Б.В.Моруков, Д.С.Кузичкин, И.В.Заболотская, Л.В.Вострикова

Институт медико-биологических проблем РАН, лаборатория метаболизма и иммунитета, Москва
(зав. лабораторией — чл.-кор. РАМН, проф. Б.В.Моруков)

В плазме крови 35 членов экипажей, совершивших экспедиции на Международную космическую станцию, определяли концентрацию цистатина С в до- и послеполетном периоде. Используя формулу Хоука, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). После кратковременных полетов продолжительностью от 9 до 13 сут у космонавтов (1-я группа) не выявлено изменений уровня цистатина С в плазме крови и величины СКФ. У космонавтов в возрасте 35–48 лет после полетов продолжительностью от 134 до 215 сут (2-я группа) на 14-е сутки периода восстановления уровень цистатина С повышался на 8%, а величина СКФ пропорционально снижалась по сравнению с предполетными значениями ($p < 0,05$). У членов экипажей в возрасте старше 50 лет, участвовавших в экспедициях длительностью от 134 до 198 сут (3-я группа), достоверное увеличение концентрации цистатина С в плазме крови и снижение СКФ наблюдалось во все сроки обследования, начиная с 1-х суток периода восстановления, причем в динамике реадаптации эти изменения носили более выраженный характер, чем у космонавтов моложе 50 лет.

Ключевые слова: космические полеты, космонавты, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации

Assessment of Glomerular Filtration Rate on the Level of Cystatin C in Cosmonauts' Blood after Flights of Different Duration on the International Space Station

О.А.Журавлева, А.А.Маркин, Б.В.Моруков, Д.С.Кузичкин, И.В.Заболотская,
Л.В.Вострикова

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences,
Laboratory of Metabolism and Immunity, Moscow
(Head of the Laboratory — Corr. Member of RAMS, Prof. B.V.Morukov)

In the blood plasma of 35 crew members, who completed expeditions to the International space station cystatin C concentration was investigated in pre- and postflight periods. Applying Hawk's formula, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated. After short-term flights (from 9 to 13 days) the cosmonauts (group 1) revealed no changes in the level of cystatin C in the blood plasma and magnitude of GFR. In cosmonauts aged 35–48 years after the flights with duration from 134 to 215 days (group 2), on the 14th day of the recovery period the level of cystatin C increased by 8%, and GFR decreased proportionally compared to the preflight values ($p < 0.05$). In the members of the crew over the age of 50 years who participated in expeditions lasting from 134 to 198 days (group 3) a significant increase in the concentration of cystatin C in plasma and a reduced GFR was observed in all survey periods, beginning from the 1st day of the recovery period, and in the dynamics of the re-adaptation those changes were more pronounced than in the cosmonauts under 50 years of age.

Key words: space flights, cosmonauts, cystatin C, glomerular filtration rate

Под воздействием факторов орбитального полета происходят изменения скорости и направленности метаболических реакций в организме космонавтов, которые

Для корреспонденции:

Маркин Андрей Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории метаболизма и иммунитета Института медико-биологических проблем РАН

Адрес: 115569, Москва, Хорошевское ш., 76 А

Телефон: (499) 195-6820

E-mail: andre_markine@mail.ru

Статья поступила 12.02.2013, принята к печати 04.09.2013

способны, в частности, приводить к гиперкальциурии, гиперфосфатурии, гиперурикузурии, гипероксалурии, что на фоне изменения осмоляльности мочи создает предпосылки к формированию конкрементов в мочевыделительной системе. Известны факты развития нефролитиаза у трех космонавтов, проработавших на околоземной орбите длительные периоды времени. Кроме того, описан случай приступа почечной колики у одного из членов экипажа в полете [1]. В связи с высоким риском развития урологической патологии у космонавтов вопросам профилактики мочекаменной болезни необходимо уделять первостепен-

ное внимание, поскольку во время орбитальной экспедиции членам экипажей наземными медицинскими службами может быть оказана лишь консультативная помощь. Важной составляющей превентивных мер по предотвращению развития заболеваний различного генеза у космонавтов должен быть тщательный мониторинг состояния почек, а также мочевыводящих путей на всех этапах подготовки к полету, во время полета и после него.

Ранние стадии ренальной патологии клинически не проявляются и диагностируются только по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой с помощью ее экзогенных маркеров: инулина, иогексола, иоталамата, радионуклидов, таких как ^{51}Cr -ЭДТА и ^{99m}Tc -диэтиленаминпентауксусная кислота. Измерение концентраций этих маркеров признано «золотым стандартом» при расчете СКФ. Однако в связи с трудоемкостью и высокой стоимостью подобных исследований более удобным, хотя и менее точным, считается определение эндогенных маркеров фильтрации, позволяющее вычислить СКФ по специальным формулам [2].

В настоящее время является общепризнанным следующий факт: наиболее точным эндогенным маркером СКФ служит уровень цистатина С, который по своим диагностическим характеристикам значительно превосходит креатинин [3]. Цистатин С — белок, ингибирующий активность цистеиновых протеиназ, его функционирование жизненно необходимо для предотвращения деградации внеклеточного матрикса. Этот белок с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками организма, содержащими ядра, свободно фильтруется через гломерулярную мембрану и не секретируется проксимальными почечными канальцами. Сывороточные уровни цистатина С определяются постоянной скоростью его синтеза, не зависящей от возраста, пола, массы тела человека, и обусловлены постоянной скоростью его выведения из организма, зависящей только от функционального состояния почек [4]. Однократное измерение концентрации цистатина С в крови человека позволяет вычислить величину СКФ с помощью предложенных разными исследователями формул, самой распространенной из которых является формула Хоука [5].

Цель настоящей работы — изучение изменений уровня цистатина С и рассчитанной с его помощью СКФ у космонавтов после экспедиций различной продолжительности на Международную космическую станцию (МКС).

Пациенты и методы

Материалом для исследований служила гепаринизированная плазма крови космонавтов. Всего обследовано 35 членов экипажей, 8 из которых совершили экспедиции продолжительностью от 9 до 13 сут (1-я группа), а 27 участвовали в полетах продолжительностью от 134 до 215 сут на МКС (2-я и 3-я группы). Согласно утвержденной программе клинико-физиологического обследования космонавтов, исследование у участников кратковременных полетов проводится только на 1-е сутки после приземления, у членов экипажей длительных экспедиций — на 1-е и 7-е сутки. Исследование на 14-е сутки восстановительного периода назначается медицинской комиссией в случаях,

когда измененные во время пребывания на околоземной орбите биохимические показатели крови у космонавтов в течение первой недели периода восстановления не достигают уровня предстартовых величин.

Измерение концентрации цистатина С в плазме крови космонавтов проводили с помощью коммерческих наборов фирмы DiaSys (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Targa 3000» (Biotechnica Instruments SPA, Италия). Величину СКФ вычисляли с помощью формулы Хоука [6].

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ «Statistica for Windows, Kernel Release 5.5 A» (StatSoft Inc., США). Экстремальные значения из генеральной совокупности исключали с помощью критерия Диксона [7]. Достоверность различий между средними арифметическими в группах вычисляли с помощью *t*-критерия Стьюдента, принимая выявленные различия значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследуемые космонавты были разделены на группы в зависимости от продолжительности орбитальных экспедиций. В основу разделения участников длительных полетов был положен также возраст. К группе 2 отнесены космонавты в возрасте от 35 до 48 лет, к группе 3 — в возрасте старше 50 лет. Основанием для учета возрастного критерия послужили результаты широкомасштабного исследования, включавшего 7596 человек общей популяции, в котором было показано, что уровень цистатина С положительно коррелирует с возрастом [8]. У лиц старше 50 лет референтный интервал величин этого показателя имеет более высокие значения. Так, в ряде исследований установлено, что концентрация цистатина С составляет 0,53–0,92 мг/л у лиц общей популяции в возрасте 19–49 лет и 0,58–1,02 мг/л у лиц старше 50 лет (1-й и 99-й перцентили) [5, 9]. Поскольку космонавты являются особой профессиональной группой, референтные интервалы цистатина С у них могут отличаться от среднепопуляционных.

Результаты исследований представлены в таблице. Согласно полученным данным, у космонавтов в возрасте от 30 до 49 лет, совершивших полеты продолжительностью от 9 до 13 сут на МКС (1-я группа), на следующий день после приземления не выявлено отклонений уровня цистатина С и скорости гломерулярной фильтрации от предполетных величин. Полученные значения СКФ согласуются с данными, рассчитанными на основе экскреции креатинина у космонавтов, совершивших полеты продолжительностью до 13 сут на орбитальном научно-исследовательском комплексе «Салют-6–Союз», а также на орбитальной станции «Мир» продолжительностью до 21 сут [10, 11]. Таким образом, кратковременное пребывание в условиях невесомости не оказывает влияния на скорость гломерулярной фильтрации участников космических экспедиций.

У космонавтов в возрасте от 35 до 48 лет, совершивших полеты продолжительностью от 134 до 215 сут на МКС (2-я группа), на 1-е сутки периода восстановления концентрация цистатина С в плазме крови и величина

Таблица. Содержание в плазме крови цистатина С и скорость клубочковой фильтрации у космонавтов после полетов различной продолжительности ($M \pm m$)

Группа космонавтов	Показатель	до полета, сут	Срок обследования			
			30	1	7	14
1-я группа (n = 8)	Цистатин С, мкмоль/л	0,923 ± 0,088	0,921 ± 0,079	-	-	-
	СКФ, мл/мин	150,7 ± 14,2	149,9 ± 11,7	-	-	-
2-я группа (n = 19)	Цистатин С, мкмоль/л	0,924 ± 0,018	0,931 ± 0,019	0,986 ± 0,025	0,999 ± 0,026*(5)	
	СКФ, мл/мин	143,9 ± 3,1	142,9 ± 2,9	135,0 ± 3,4	131,8 ± 3,6* (5)	
3-я группа (n = 8)	Цистатин С, мкмоль/л	0,870 ± 0,024	1,003 ± 0,034**	1,055 ± 0,051**	-	
	СКФ, мл/мин	155,4 ± 4,6	132,2 ± 4,7**	126,4 ± 6,0**	-	

* — достоверное различие с предполетными величинами, $p < 0,05$; ** — достоверное различие с предполетными величинами, $p < 0,01$.
В скобках указано число обследуемых в выборке, отличное от n

СКФ практически не отличались от фоновых значений (см. таблицу). На 7-е сутки восстановительного периода содержание цистатина С в плазме крови членов экипажей имело выраженную тенденцию к увеличению, тогда как на 14-е сутки послеполетного периода отмечалось повышение на 8% уровня цистатина С ($p < 0,05$), а также снижение на 8% скорости гломерулярной фильтрации относительно предполетных значений ($p < 0,05$). Анализируя полученные данные, можно предположить, что изменения концентрации цистатина С в плазме крови и СКФ у космонавтов 2-й группы возникают не во время пребывания на околоземной орбите, а развиваются в течение периода восстановления и обусловлены, вероятно, стрессом реадаптации к условиям земной гравитации.

Действительно, известно, что деятельность органов и систем человека после длительного пребывания в невесомости направлена на восстановление гомеостаза до уровня предполетных величин [12]. После продолжительных орбитальных экспедиций организм стремится восполнить развивающийся во время космического полета дефицит жидкости и нормализовать ионный баланс. В условиях повышенных энергозатрат острого периода реадаптации к земным условиям осуществляется перераспределение путей метаболизма, возрастает интенсивность клеточного обмена [12]. Имеются данные, свидетельствующие о существовании положительной корреляционной связи между уровнем цистатина С и скоростью метаболических реакций в организме человека. Иными словами, с увеличением интенсивности клеточного обмена возрастает концентрация цистатина С в крови [13].

У космонавтов в возрасте от 50 до 54 лет, совершивших полеты продолжительностью от 134 до 198 сут на МКС (3-я группа), содержание цистатина С в плазме крови уже на 1-е сутки после приземления превышало фоновые значения на 15% ($p < 0,01$), а на 7-е сутки — на 21% (см. таблицу). При этом в указанные выше сроки обследования наблюдалось пропорциональное снижение СКФ.

Можно предположить, что у космонавтов, возраст которых на момент длительных экспедиций превышал 50 лет, снижение скорости гломерулярной фильтрации происходит еще во время их пребывания на околоземной орбите, поскольку величина изменения этого показателя на 1-е сутки восстановительного периода довольно высока.

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что в течение периода восстановления наблюдалось прогрессирование изменений СКФ. Американскими специалистами при проведении исследований по программе «Скайлэб» установлено, что во время длительных полетов у членов экипажей устанавливался отрицательный азотистый баланс с увеличением содержания в крови креатинина и повышением его экскреции с мочой. Однако, по данным представителей NASA, эти изменения практически нивелировались к началу четвертого месяца полета [14]. Обнаруженный факт может косвенно свидетельствовать о том, что снижение величины СКФ развивается во время пребывания космонавтов 3-й группы на околоземной орбите, а данных в пользу того, что к концу полета изменения скорости гломерулярной фильтрации возвращаются к нормальному значениям, явно недостаточно.

Полученные нами результаты показывают, что для возвращения величины СКФ на дополетный уровень у космонавтов, участвующих в длительных экспедициях, необходимо время, превышающее 14 дней восстановительного периода. Однако для однозначного ответа на вопрос о начале изменений в содержании в крови космонавтов цистатина С и СКФ и о времени, достаточном для нормализации этих показателей, требуется проведение дальнейших целенаправленных исследований.

Сопоставляя полученные данные, можно с большой долей вероятности полагать, что космонавты старше 50 лет, участвующие в длительных орбитальных экспедициях, имеют повышенный риск развития урологических заболеваний как во время полета, так и после него. В связи с этим представляется целесообразным тщательный отбор участников планируемых в будущем межпланетных миссий с учетом возрастного критерия.

Литература

1. Гончаров И.Б., Ковачевич И.В., Жернаков А.Ф. Анализ заболеваемости в космическом полете // Космическая биология и медицина. Совместное российско-американское издание в 5 томах. Т. 4. Здоровье, работоспособность, безопасность космических экипажей / Пестов И.Д., Дитлайн Л.Ф. (ред.). М.: Наука, 2001. Гл.5. С. 145–164.
2. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // Am J Kidney Dis. 2002. V.39 (2 Suppl 1). P.S1–S266.

**Оценка скорости клубочковой фильтрации по уровню цистатина С в крови у космонавтов
после полетов различной продолжительности на Международной космической станции**

3. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H. et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD // Am J Kidney Dis. 2008. V.51 (3). P.395–406.
4. Вельков В.В. Цистатин С — новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1 // Клинико-лабораторный консилиум. 2010. №5 (36). С.23–31.
5. Finney H., Newman D.J., Price C.P. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance // Ann Clin Biochem. 2000. V.37 (Pt 1). P.49–59.
6. Hoek F.J., Kempermann F.W., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // Nephrol Dial Transplant. 2003. V.18 (10). P.2024–2031.
7. Закс Л. Статистическое оценивание / Пер. с нем. Под ред. Ю.П.Адлера, В.Г.Горского. М.: Статистика, 1976. 598 с.
8. Köttgen A., Selvin E., Stevens L.A. et al. Serum cystatin C in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // Am J Kidney Dis. 2008. V.51 (3). P.385–394.
9. Ognibene A., Mannucci E., Caldini A. et al. Cystatin C reference values and aging // Clin Biochem. 2006. V.39 (6). P.658–661.
10. Григорьев А.И., Дорохова Б.Р., Семенов В.Ю., Моруков Б.В. Водно-солевой обмен и функция почек // Результаты медицинских исследований, выполненных на орбитальном научно-исследовательском комплексе «Салют-6–Союз». М.: Наука, 1986. С.328–334.
11. Носков В.Б. Водно-солевой гомеостаз и система гормональной волюморегуляции при космических полетах на ОС «Мир» // Орбитальная станция «Мир». М.: ГНЦ РФ ИМБП РАН, 2002. Т.2. С.121–136.
12. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Длительные космические полеты//Космическая биология и медицина. Совместное российско-американское издание в 5 томах. Т.3, Кн.2. Человек в космическом полете/Антипов В.В., Григорьев А.И., Лич Хантун К. (ред.). М.: Наука, 1997. Гл.7. С.368–447.
13. Manetti L., Pardini E., Genovesi M. et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations // J Endocrinol Invest. 2005. V.28 (4). P.346–349.
14. Leach H.S., Johnson P.S., Cintron N.M. Hematology, immunology, endocrinology and biochemistry // Space Physiology and Medicine. 2nd ed. Philadelphia; L.: Lea and Febiger, 1989. P.222–239.

Информация об авторах:

Журавлева Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболизма и иммунитета Института медико-биологических проблем РАН
Адрес: 115569, Москва, Хорошевское ш., 76 А
Телефон: (499) 195-6820
E-mail: juravlyovabc@mail.ru

Моруков Борис Владимирович, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией метаболизма и иммунитета, заместитель директора Института медико-биологических проблем РАН
Адрес: 115569, Москва, Хорошевское ш., 76 А
Телефон: (499) 195-0463
E-mail: chernova@imbp.ru

Кузичкин Дмитрий Сергеевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории метаболизма и иммунитета Института медико-биологических проблем РАН
Адрес: 115569, Москва, Хорошевское ш., 76 А
Телефон: (499) 195-6820
E-mail: dsk1685@gmail.com

Заболотская Ирина Владимировна, научный сотрудник лаборатории метаболизма и иммунитета Института медико-биологических проблем РАН
Адрес: 115569, Москва, Хорошевское ш., 76 А
Телефон: (499) 195-6820
E-mail: i.v.zabolotskaya@yandex.ru

Вострикова Лариса Васильевна, научный сотрудник лаборатории метаболизма и иммунитета Института медико-биологических проблем РАН
Адрес: 115569, Москва, Хорошевское ш., 76 А
Телефон: (499) 195-6820
E-mail: l.v.vostrikova@yandex.ru