

© А.Л.Арьев, Н.А.Овсянникова, Г.Т.Арьева, Н.М.Жулев, 2010
УДК 616.831:616.611]-053.9(470.23-2):947.085

А.Л. Арьев¹, Н.А. Овсянникова¹, Г.Т. Арьева¹, Н.М. Жулев¹

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ПЕРЕЖИВШИХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ БЛОКАДУ ЛЕНИНГРАДА

A.L. Ariev, N.A. Ovsiannikova, G.T. Arieva, N.M. Gzulev

GLOMERULAR FILTRATION RATE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY, SURVIVORS OF THE SIEGE OF LENINGRAD

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительный анализ информативности расчетных методов определения скорости клубочковой фильтрации у людей пожилого и старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 138 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии в возрасте от 65 до 92 лет. Анализ подверглись 2 группы: 100 пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, и 38 пациентов, которые не подвергались в детском возрасте многофакторному стрессу («не блокадники»). Средний возраст составил – $74,63 \pm 5,25$ и $74,71 \pm 6,9$ года соответственно. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась двумя расчетными методами: по Cockcroft & Gault (CG) [1] и по формуле MDRD [2,3]. У 17 пациентов (блокадников) – средний возраст – $75,08 \pm 2,3$ и у 24 пациентов (не блокадников) – средний возраст $74,5 \pm 6,25$ исследовалась концентрация мелатонина в слюне. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** СКФ при использовании методики CG и MDRD у блокадников была достоверно ниже, чем у группы сопоставления, причем более низкие показатели регистрировались при использовании формулы Cockcroft & Gault. В исследовании определялись стадии хронической болезни почек. У блокадников были выявлены тесные прямые корреляционные зависимости между концентрацией мелатонина в слюне, возрастом и СКФ при использовании методики по CG. В то время как у «не блокадников» регистрировалась тесная корреляционная зависимость лишь между возрастом пациентов и СКФ по методике CG. Достоверная корреляционная зависимость по возрасту и СКФ по формуле MDRD была получена лишь в группе «блокадников». **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более информативном расчетном скрининговом определении СКФ с использованием формулы Коккрафта–Гальта у пациентов пожилого и старческого возраста с ДЭ, а также у специального контингента – пациентов, переживших блокаду Ленинграда. Гипофильтрация, регистрируемая у блокадников, является специфическим феноменом, а не эквивалентом более высокой степени ХБП. Данный феномен, скорее всего, обусловлен морфофункциональными особенностями почек после перенесенного многофакторного стресса в детстве – блокада Ленинграда.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, дисциркуляторная энцефалопатия, пожилой и старческий возраст, долгожители, блокада Ленинграда.

ABSTRACT

THE AIM. The comparative analysis of informativeness of calculated methods of evaluation of glomerular filtration rate in the people of elderly and senile age, survivors of the Siege of Leningrad with discirculatory encephalopathy (DE). **PATIENTS AND METHODS:** the investigation was performed on 138 patients (age 65-92) with DE of stage 2. 2 groups have undergone to the analysis: 100 patients – survivors of the Siege of Leningrad and 38 patients who were not exposed at child's age to multifactorial stress («not residents of the Siege»). Middle age was $74,63 \pm 5,25$ and $74,71 \pm 6,9$ years accordingly. Glomerular filtration rate (GFR) was defined by two settlement methods: – Cockcroft and Gault equation and MDRD. At 17 patients (residents of the Siege) – middle age – $75,08 \pm 2,3$, and at 24 patients («not resident of the Siege») – middle age $74,5 \pm 6,25$ concentration of melatonin in a saliva was investigated. **RESULTS.** GFR at technique use on Cockcroft and Gault and MDRD at «residents of the Siege» was authentically more low, than at comparison group, lower levels at use of Cockcroft and Gault equation. Stages of chronic kidney disease (CKD) were defined in research. At residents of the Siege close direct correlation dependences between concentration of saliva melatonin, age and a technique of definition of GFR by Kokroft-Galt equation have been revealed. While at «not residents of the Siege» close correlation dependence was registered only between age of patients and of Kokroft-Galt equation. Authentic correlation dependence on age and a technique of calculation GFR under formula MDRD has been received only in «residents of the Siege» group. **CONCLUSION.** Results of the research testify on more informative settlement of GFR screening definition with use of the Kokraft-Galt equation at patients of elderly and senile age with DE, and also at a special contingent – patients endured the Siege of Leningrad. The hypofiltration registered at «residents of the Siege» is a specific phenomenon, instead of an equivalent of higher degree CKD. The given phenomenon, most likely, is caused by morphofunctional features of kidneys after the transferred multifactorial stress in the childhood – the Siege of Leningrad.

Key words: glomerular filtration rate, discirculatory encephalopathy, elderly and senile age, long-livers, Siege of Leningrad.

Арьев А.Л. E-mail: ariev_al@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста. В ближайшее время ожидается дальнейший рост числа больных с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Это связано как с процессом старения населения, так и увеличением частоты распространенности факторов риска, к которым относятся, прежде всего, артериальная гипертензия, дислипидемия и атеросклероз, метаболический синдром и сахарный диабет. Нарушение функции почек также является фактором риска развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний. До настоящего времени верификации и прогностической значимости хронической болезни почек (ХБП) в невропатологической практике уделяется недостаточное внимание.

С другой стороны – отсутствуют и достоверные критерии для использования различных скрининговых расчетных методов определения скорости клубочковой фильтрации у людей пожилого и старческого возраста и, в частности, для специальных контингентов, в данном случае – пациенты, пережившие в детском возрасте блокаду Ленинграда («блокадники»).

Цель исследования – проведение сравнительного анализа информативности скрининговых расчетных методов определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у людей пожилого и старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 138 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии. Возраст больных составил от 65 до 92 лет. Анализ подверглись 2 группы: 100 пациентов с ДЭ, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, и 38 пациентов с ДЭ, которые не подвергались в детском возрасте многофакторному стрессу («не блокадники»). Средний возраст составил $74,63 \pm 5,25$ и $74,71 \pm 6,9$ года соответственно. Таким образом, различий в ведущей патологии и ее степени выраженности, так же как и в возрастном аспекте, не было. Имеющаяся сопутствующая патология была представлена компенсированными стадиями заболеваний. В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, онкологической патологией.

Скорость клубочковой фильтрации определялась двумя расчетными методами:

по Cockcroft & Gault (CG): $СКФ = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)} / Crp \times E$, где

$E = 1,23$ для мужчин, $1,04$ – для женщин

и по формуле MDRD: $СКФ = 186 \times (Crp)^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203}$

Стадия ХБП устанавливалась по классификации хронической болезни почек -NKF, K/DOQI [4].

У 17 пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда (средний возраст – $75,08 \pm 2,3$), и у 24 пациента с ДЭ, не подвергавшихся данному стрессу (средний возраст – $74,5 \pm 6,25$), было проведено исследование концентрации мелатонина в слюне (МТ).

Забор материала (слюны) осуществлялся у всех пациентов в строго фиксированное время – 11.00 – 12.00 ч, при условии строгого соблюдения «Протокола» определения экскреции 6-COMT. Материал представлял собой смешанную нестимулированную слюну (слюна «покоя») и собирался в капсулу Эппендорфа в объеме 1,0 мл, которую немедленно замораживали и хранили до лиофилизации при температуре -20°C . Пробы транспортировались в Центр биомедицинских исследований Тюбингенского университета, Германия для проведения радиоиммунологического анализа экскреции 6-COMT.

Статистическая обработка материала выполнялась на IBM PC с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0, Statgraphics v.7.0, Statistix v.3.15 и др.). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторного влияния) принимали равным – 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении величин скорости клубочковой фильтрации при использовании расчетных методов по CG и краткой формуле MDRD было выявлено, что у блокадников данный показатель был достоверно ниже, чем у пациентов группы сопоставления. Кроме того, были получены достоверные различия в полученных величинах при сопоставлении двух методов расчета. Более низкие показатели получены при использовании формулы CG (табл. 1, рис. 1).

Распределение исследуемых пациентов по стадиям ХБП в зависимости от методики определения СКФ выглядело следующим образом: у «блокадников» 1 стадия ХБП выявлялась с использованием методики подсчета по MDRD у 2%, 2

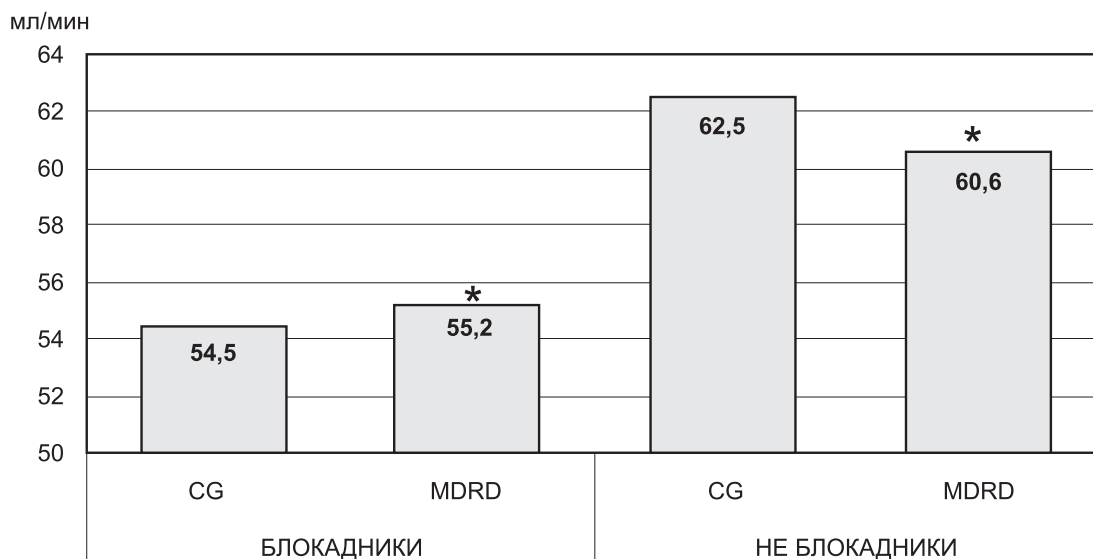


Рис. 1. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ДЭ, перенесших и не перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда.

Таблица 1
Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ДЭ, перенесших и не перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда

Группы	n	Расчетная формула	СКФ (мл/мин/1,73м²), X±m
Блокадники	100	Cockcroft & Gault	54,51±18,77
		MDRD	55,19±16,28*
Не блокадники	38	Cockcroft & Gault	62,5±13,05
		MDRD	60,6±12,01*

* p<0,01.

стадия – у 32%, 3 стадия – у 64% и 4 стадия – у 2% пациентов. Приблизительно схожие результаты были получены при использовании методики CG, однако 4 стадия ХБП выявлялась у 4% пациентов. При аналогичном анализе у «не блокадников» различия были более выраженными. Так, при использовании методики MDRD 1 стадия вообще не регистрировалась, 2 стадия была выявлена у 47% пациентов, 3 стадия – у 53% и 4 стадия выявлена не была. В то время как при использовании формулы Cockcroft & Gault 1 стадия была выявлена у 5%, 2 стадия – у 47%, 3 стадия – у 47% и 4 стадия также выявлена не была.

Учитывая наличие специального контингента – пациенты, пережившие в детском возрасте блокаду Ленинграда, представилось интересным проведение сопоставительного анализа между показателями концентрации мелатонина в слюне, возрастом и методиками определения скорости клубочковой фильтрации (рис. 2).

При исследовании корреляционных зависимостей между концентрацией мелатонина в слюне, воз-

растом и методикой определения СКФ были получены весьма интересные данные. Так, при использовании Spearman Rank Order Correlations было показано, что у блокадников имеются тесные прямые корреляционные зависимости между концентрацией мелатонина в слюне, возрастом и СКФ, определяемой по методике CG (табл. 2). В то время как у «не блокадников» регистрировалась тесная корреляционная зависимость лишь между возрастом пациентов и СКФ, определяемой по методике CG (табл. 3).

Необходимо подчеркнуть, что достоверная корреляционная зависимость по возрасту и методикой подсчета СКФ по формуле MDRD была получена лишь в группе «блокадников» (см. табл. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка функции почек у людей пожилого, старческого возраста и долгожителей является до настоящего времени крайне актуальной проблемой и не разрешенной. Важность проблемы определяется, с одной стороны, выявлением истинного состояния функции почек, а с другой – спецификой подбора и дозирования фармакологических препаратов вследствие двуединости этой проблемы – фармакокинетика и функция почек.

Что затрудняет точное определение функционального состояния почек у этого контингента? Первое – это естественное старение почки, которое само по себе приводит к гипофильтрации и соответственно не может рассматриваться с позиции патологического состояния или хронической болезни почек. Второе – расово, этнически и национально детермини-

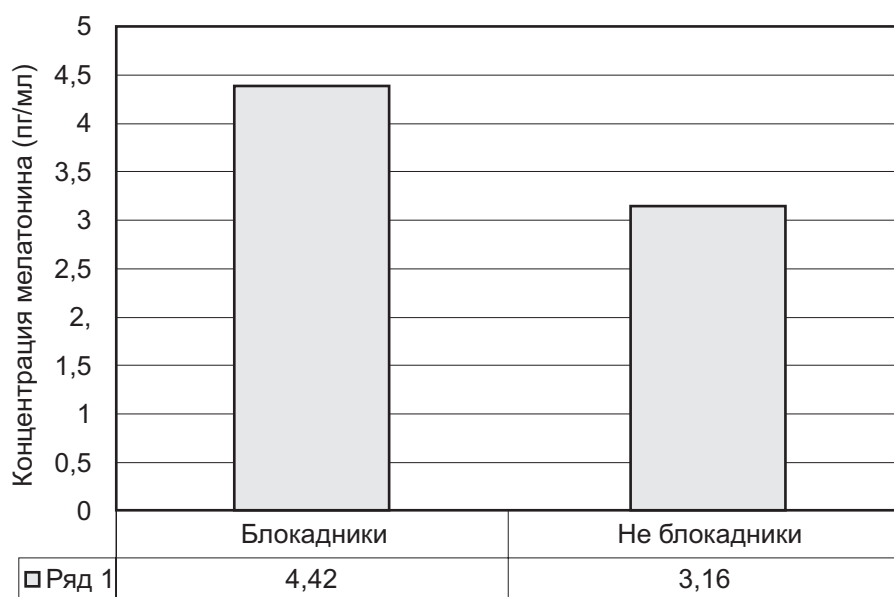


Рис. 2. Концентрация мелатонина в слюне у пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, и группой сопоставления. Группа «блокадников» по показателю исходной концентрации МТ достоверно отличалась от группы «не блокадников» ($p < 0,003$).

Зависимость концентрации мелатонина в слюне от возраста и методики определения скорости клубочковой фильтрации у пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда (Spearman Rank Order Correlations)

Сравниваемые показатели	N	Spearman	t(N-2)	p-level
Возраст – Cockcroft & Gault	26	0,619523	3,866384	0,000738
Возраст – MDRD	26	0,623239	3,904231	0,000671
Возраст – МТ	26	0,421804	2,279074	0,031848

Зависимость концентрации мелатонина в слюне от возраста и методики определения скорости клубочковой фильтрации у пациентов группы сопоставления, не подвергавшихся многофакторному стрессу в детском возрасте (Spearman Rank Order Correlations)

Сравниваемые показатели	N	Spearman	t(N-2)	p-level
Возраст – Cockcroft & Gault	33	0,359518	2,14514	0,039887

рованно сниженные показатели функции почек. Третье – мультиморбидная патология у пожилых и стариков, которая снижает показатели функции почек и обуславливает постоянные колебания ведущего и определяющего показателя при расчетах СКФ – креатинина плазмы в течение суток. Четвертое – снижение мышечной массы у старых людей, что приводит к снижению креатинина плазмы. И наконец, пятое – завуалированная патология почек у пожилых и, в первую очередь, это тубулоинтерстициальная патология.

Возникают следующие два вопроса: как дифференцировать естественные иволютивные изменения в почке от патологических, и второе – каким скрининговым методом можно рассчитать функциональное состояние почек.

На первый вопрос в настоящее время ответа нет. Даже нефробиопсия в большинстве случаев не является диагностически значимым методом.

Что касается второго вопроса, то в настоящее время золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует

в плазме, физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретируется, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Однако определение клиренса инулина, так же как и клиренсов экзогенных радиоактивных меток (^{125}I -иоталамата и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), и определение СКФ с применением цистатина С являются дорогостоящими и труднодоступными в рутинной практике и соответственно крайне редко используются [5]. Таким образом, методами выбора считаются два скрининговых расчетных способа определения функционального состояния почек – определение СКФ по CG и MDRD.

Насколько информативны скрининговые расчетные методики определения СКФ у пожилых и стариков и какой метод является предпочтительным?

Подавляющее число исследователей при сопоставлении этих двух методик го-

ворят о значительном завышении показателей СКФ при использовании формулы MDRD по сравнению с формулой CG [6–10]. По данным J. Gill и соавт. [11], разница показателей расчетной СКФ при использовании формул CG и MDRD у пожилых превышает 60%.

Аналогичные данные были получены в исследовании [12], выполненном на пациентах гериатрического возраста кардиологического профиля, подвергшихся эндоваскулярному хирургическому вмешательству, было показано, что полная формула

MDRD явно завышала показатели СКФ, а в ряде случаев давала значения на грани запредельных. При подсчете СКФ сокращенной формулой MDRD достоверных отличий между группами получено не было. И только при использовании формулы CG были получены закономерные и согласующиеся с литературными данными величины, достоверно отражающие как отличия СКФ в возрастных группах, так и их величины. В работе делается вывод, что для скринингового определения СКФ у людей пожилого и старческого возраста, в частности, у больных ишемической болезнью сердца, при подготовке к рентгеноэндоваскулярным вмешательствам лучше использовать формулу CG.

Тем не менее, ни один из перечисленных исследователей не дает безоговорочное предпочтение формуле CG. Делается вывод о том, что до настоящего времени нет пролонгированных исследований с достаточным количеством пациентов пожилого и старческого возраста и долгожителей для валидации какого-либо скринингового метода определения СКФ. В имеющихся работах либо малочисленная выборка, либо отсутствует строгая градация возрастных групп, либо не учитываются характер и степень функционального состояния жизнеобеспечивающих систем организма, коморбидные состояния, применяемая фармакотерапия и др.

Так, в исследовании J.-C. Lee и соавт. [10] было показано, что различия в показаниях СКФ с использованием формул CG и MDRD связаны не только с возрастным цензом, индексом массы тела и креатинином плазмы, но и с характером артериальной гипертензии, диабетом и полом обследуемых.

Интересным представляется исследование N.P. Singh и соавт. [13] и O. Viktorsdottir и соавт. [14], в которых делается заключение, что уравнения CG и MDRD не могут быть использованы в эпидемиологических исследованиях и необходимы дополнительные пролонгированные исследования для валидации методов определения СКФ в зависимости от места проживания, национальности, этноса, характера питания, антропологических особенностей и возраста.

Указаний в литературе (за исключением работы Г.Т. Арьевой, 2005, 2007, 2006) на связь концентрации мелатонина с функциональным состоянием почек нам не встретилось.

В исследованиях Г.Т. Арьевой [15–17] была показана взаимосвязь скорости репаративных процессов и концентрации мелатонина в слюне у пациентов пожилого и старческого возраста с одонтогенным периоститом челюсти, переживших в детстве блокаду Ленинграда – чем выше концентрация мелатонина, тем быстрее скорость репа-

рации. Также впервые Г.Т. Арьевой было показано, что концентрация мелатонина в слюне у пациентов, переживших в детстве блокаду Ленинграда, выше, чем у пациентов в аналогичной возрастной популяции (см. рис. 2), что свидетельствует о более высоких адаптивных способностях данного контингента. Хорошо известно, что мелатонин является ведущим гормоном гомеостаза организма.

Циркадианная амплитуда концентрации мелатонина в крови и слюне, составляющая 200–300% мезора в зрелом возрасте, становится едва различимой после 80 лет и уже заметно снижена на шестом десятке жизни человека [18].

С возрастом количество рецепторов (MEL1-A, MEL1-B, MEL1-C) к мелатонину в органах и тканях (эндотелий, сердце, головной мозг, почки и др.) снижается, что имеет значение в процессах нарушения гомеостатического при старении [19–22]. Не случайно пациенты пожилого и старческого возраста рассматриваются через призму цереброкардиоренального континуума [23, 24].

Однако во многих работах было показано, что концентрация мелатонина в слюне и крови у ряда людей пожилого и старческого возраста и, особенно у долгожителей, выше среднестатистических значений, что и предопределяет, по их мнению, долгую и здоровую старость [25]. Ключевым патогенетическим механизмом этого феномена является мощная антиоксидантная защита, опосредованная высокой концентрацией мелатонина [26].

Можно полагать, что наличие высокой концентрации мелатонина у пациентов гериатрического возраста свидетельствует о более сохранном гомеостазе организма и, в частности, функционального состояния почек.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о более информативном расчетном скрининговом определении СКФ с использованием формулы Коккрофта–Гальта у пациентов пожилого и старческого возраста с ДЭ, а также у специального контингента – пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда. У последних регистрируются достоверно более низкие показатели СКФ, однако вряд ли это можно объяснить более выраженной стадией ХБП. Более того, наличие высокой концентрации МТ и, как следствие, мощная антиоксидантная активность у блокадников предполагает его естественное участие в защите от свободнорадикальных атак и является предиктором более сохранной функции почек.

Нам представляется, что феномен более выраженной гипофилтрации, скорее всего, обусловлен морфофункциональными особенностями почек

после перенесенного многофакторного стресса в детстве – блокады Ленинграда. Необходимо проведение дальнейшего исследования для подтверждения данной гипотезы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У всех больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии регистрируется хроническая болезнь почек на разных стадиях, причем у большинства из них III стадии.

2. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда, 3 стадия ХБП регистрируется чаще (65–64% по сравнению с 47–53%).

3. Наличие ХБП у больных с ДЭ обусловлено как прогрессирующими инволютивными процессами в почках, коморбидной патологией, так и многофакторным стрессорным воздействием – блокада Ленинграда в детском возрасте.

4. При определении скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD имеет место завышение показателей функционального состояния почек.

5. Формулой выбора при скрининговых расчетах методах определения скорости клубочковой фильтрации у людей пожилого и старческого возраста, включая пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, является уравнение Cockcroft & Gault.

6. Можно предполагать, что отличие уровня концентрации мелатонина в слюне у пациентов, перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда, обусловлено влиянием перенесенного многофакторного стрессорного воздействия (голод, холод, бомбежки, психоэмоциональный стресс и др.), вызвавшего перестройку адаптационных процессов в организме либо исходно было генетически детерминировано.

7. Несмотря на более низкие функциональные показатели почек у пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, можно предполагать наличие более высоких компенсаторных возможностей почки вследствие произошедшей адаптации к гипофильтрации либо отсутствие или минимизацию воздействия феномена гиперфильтрации на почку в период онтогенеза, либо же генетически детерминированными особенностями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70

3. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828
4. Foundation NK: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-S000
5. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6), Приложение 3
6. Laroche M-L, Charmes J-P, Marcheix A, Bouthier F, Merle L. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: Cockcroft-Gault formula versus Modification of Diet in Renal Disease formula. *Pharmacotherapy* 2006;26(7):1041–1046
7. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft–Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763–773
8. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. 2005 *Ann Clin Biochem*; 42: 321–345
9. Garcia-Naveiro R, Rodriguez-Carmona A, Perez-Fontan M. Agreement between two routine methods of estimation of glomerular filtration rate in patients with advanced and terminal chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2005; 64:271–280
10. J-C Lee, I-M Kang, C-Y Chou, Y-H Tseng, C-C Huang, C-M Shih, W Chen. Difference between estimated glomerulofiltration rate by Modification of Diet in Renal Diseases and Cockcroft-Gault formula in general population. *J Ann intern med* 2009; 20,148-154
11. Gill J, Malyuk R, O, Djurdjev, A. Levin Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group – a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(10):2894-2899
12. Стоякина ЕВ, Арьев АЛ. Сопоставительный анализ расчетных методов определения скорости клубочковой фильтрации у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. *Клиническая геронтология*, 2008; 9(14):51
13. Singh NP, Ingle GK, Saini VK, Jami A, Beniwal P, Lal M, Meena GS. Prevalence of low glomerular filtration rate, proteinuria and associated risk factors in North India using Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equation: an observational, cross-sectional study *BMC Nephrology* 2009, 10:4
14. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund TV, Gudnason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9):1799-1807
15. Арьева ГТ, Арьев АЛ. Взаимосвязи концентрации мелатонина в слюне и рядом клинических характеристик пациентов старших возрастных групп амбулаторного хирургического стоматологического профиля. I международная науч.-практ. конф. «Пушковские чтения». *Сборник трудов*. СПб., 2005:135-137
16. Arieва GT, Arieval AL, Kvetnaia, TV, Kvetnoy IM. Melatonin, siege of Leningrad, comorbidity, dental pathology *Advances in Gerontology/ VI European congress 5-8 July, 2007//Abstract book* 2007; 3(20): 83-84
17. Арьева ГТ. Мелатонин в клиническом обосновании эффективности ксефокама при одонтогенном периостите у пациентов пожилого и старческого возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006
18. Iguchi H, Kato KL, Ibayashi H et al. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J Clin Endocrine Metab* 1982; 55: 287-297
19. Arendt J. *Melatonin and the mammalian pineal gland*. London, 1995; 331
20. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T et al. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediated reproductive and circadian responses. *Neuron* 1994; 13:1177-1185
21. Steinhilber D, Brungs M, Werz O et al. The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase expression

in human B lymphocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 7073-7040

22. Pevet P. Melatonin and biological rhythms. *Therapie* 1998; 53: 411-420

23. Овсянникова НА, Арьев АЛ. Новое понятие – цереброкардиоренальный континуум. *Клиническая геронтология* 2009; 15(8-9): 72-73

24. Зайцев ЕЮ, Арьев АЛ. Кардиоренальный континуум у жителей блокадного Ленинграда, ретроспектива и современность. Особенности диагностики и лечения соматической патологии и ассоциированных болезней у жителей блокадного Ленинграда, их потомков и лиц пожилого воз-

раста. *Материалы науч.-практ. конф.*. СПб, 2010: 58-64

25. Zhao F, Liu Z.-Q, Wu D. Antioxidative effect of melatonin on DNA and erythrocytes against free radical-induced oxidation. *Chem Phys Lipids* 2008; 151: 77-84

26. Reiter RJ. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and the data. *Exp Gerontol* 1995; 30: 199-212

Поступила в редакцию 28.06.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.