

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

УДК 616.13–004.6–06:612.67 (045)

Авторское мнение

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СТАРЕНИЯ: ЕСТЬ ЛИ МЕСТО ДЛЯ ДИСКУССИЙ?

Т. П. Денисова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии и гериатрии ИДПО, профессор, доктор медицинских наук; *Т. Е. Липатова* — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии и гериатрии ИДПО, профессор, доктор медицинских наук; *Л. Н. Алипова* — ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», заместитель главного врача по лечебной работе; *А. В. Егорова* — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры гистологии.

INTERACTION OF ATHEROSCLEROSIS AND AGEING: IS THERE ANY DISCUSSION QUESTIONABLE?

T. P. Denisova — Saratov State Medical University, Department of Therapy and Gerontology, Professor, Doctor of Medical Science; *T. E. Lipatova* — Saratov State Medical University, Head of the Department of Therapy and Gerontology, Professor, Doctor of Medical Science; *L. N. Alipova* — Saratov Regional Hospital for Veterans of Wars, Chief Deputy, *A. V. Yegorova* — Saratov State Medical University, Department of Histology, Assistant Professor.

Дата поступления — 10.05.2018 г.

Дата принятия в печать — 24.05.2018 г.

Денисова Т. П., Липатова Т. Е., Алипова Л. Н., Егорова А. В. Взаимовлияние атеросклероза и старения: есть ли место для дискуссий? Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (2): 322–327.

Статья посвящена важным проблемам современной медицины: широкому распространению возрастзависимых заболеваний и их связи с инволюционными процессами. Обсуждаются наиболее общие механизмы атерогенеза и старения, их сходство и различие. Оба процесса взаимно отягощают друг друга, приближая увядание организма.

Ключевые слова: атеросклероз, старение.

Denisova TP, Lipatova TE, Alipova LN, Yegorova AV. Interaction of atherosclerosis and ageing: is there any discussion questionable? Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (2): 322–327.

Age-related diseases and their link to involutionary processes in human organism remain as one of the burning problems in internal medicine. The article focuses on the discussable questions of the most common mechanisms of atherogenesis and ageing, their similarity and difference. Both processes mutually burdens each other, bringing the “fading” of the organism closer.

Key words: atherosclerosis, ageing.

Введение. С незапамятных времен человечество ищет причины старения человека и возможность управления этим процессом, однако и сейчас нельзя утверждать, что удалось далеко продвинуться в решении этих вопросов. Полученные знания о фундаментальных основах мироустройства отчасти объяснили, почему «ничто не вечно под луною»: законы термодинамики несут в себе запреты, ограничивающие во времени существование любой системы, включая организм человека.

Общее представление о процессе старения позволяет выделить три уровня: главные механизмы старения, синдромы старения и возрастзависимые заболевания [1]. В ходе естественного старения развиваются общие для большинства заболеваний синдромы: дистрофии, гипоксии и склероза тканей,

интоксикации, оксидативного стресса, иммунопатологии, тромбофилии. Коррекция процесса естественного старения требует прежде всего коррекции типичных патологических синдромов.

Тем более злободневным становится вопрос о возрастзависимых заболеваниях, их месте в старении системы человеческого организма, адекватной персонализированной коррекции складывающихся нарушений [2, 3].

Выражение И. В. Давыдовского «атеросклероз — осень человечества» вызывает много вопросов и делит исследователей на две группы: одни всецело поддерживают это мнение, другие принципиально не согласны [4].

Соотношение возрастных изменений сосудистых стенок в процессе старения и доклинических форм атеросклероза до сих пор остается неясным [5, 6]. Многие клиницисты рассматривают атеросклероз как один из определяющих факторов темпа и характера процесса старения. Атеросклероз является патогене-

Ответственный автор — Денисова Татьяна Петровна
Тел.: +7 (903) 3285911
E-mail: t.p.denisova@gmail.com

нетической основой развития кардиоваскулярных заболеваний [7]. Все больше внимание уделяется изучению ранних стадий сосудистой патологии (артериосклероза), часто ассоциированной с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в молодом возрасте [8]. В настоящее время развивается концепция синдрома раннего сосудистого старения (early vascular ageing, EVA) [9, 10]. Изучаются его генетические аспекты, биология теломер, процессы системного воспаления, жесткости сосудистой стенки [8, 11, 12].

Сложность и спорность этой проблемы сопряжены с несколькими положениями. Во-первых, морфологические признаки и атеросклероза и старения в различных комбинациях и разной степени выраженности имеются практически у каждого человека на завершающих этапах бытия. Во-вторых, большинство механизмов атерогенеза совпадают с известными механизмами старения, однако атеросклероз может быть клинически значимым в детском и раннем молодом возрасте [13]. Поздновозрастные изменения стенки артерий и атеросклеротические патологические нарушения возникают не одновременно и прогрессируют с различной скоростью в разных сосудистых бассейнах [14].

Предлагается рассматривать атеросклероз как частное проявление универсального поражения сосудов, связанного с различными формами патологии и с инволюционными изменениями, — артериосклероза. Выделяют артериосклероз метаболический (атеросклероз), воспалительный, аллергический, гипертензивный (гиалиноз), первичный кальциноз средней оболочки артерий (медиакальциноз Менкеберга) и возрастной (старческий), что также не бесспорно.

Атеросклероз как клинко-патогенетическая проблема. В настоящее время под атеросклерозом понимают хроническое системное поражение артерий волнообразного течения с очагами отложения и накопления во внутренней оболочке сосуда липопротеидов и транспортируемого ими холестерина, сопровождающееся воспалительной модификацией и разрастанием соединительной ткани с образованием атеросклеротических бляшек, которые суживают просвет артерии и провоцируют хроническое нарушение гемоперфузии органа [14, 15].

Типичные жалобы на снижение работоспособности, быструю утомляемость, трудность сосредоточения внимания, ослабление памяти, затруднения при переключении с одного вида деятельности на другой, раздражительность, изменчивость настроения, слабодушие, ипохондрические явления одинаково часто встречаются при преждевременном старении и при атеросклерозе мозговых артерий.

При первичных атеросклеротических изменениях сосудов мозга клинические, физиологические и биохимические исследования обнаруживают, что механизм преждевременного старения связан с хронической недостаточностью кровообращения сосудов мозга и кислородным голоданием клеток мозга. Преждевременное старение проявляется ранним и прогрессирующим развитием атеросклероза [16].

Длительное время наибольшее внимание привлекала к себе инфильтрационная теория патогенеза атеросклероза Н. Н. Аничкова. Согласно этой теории энергетические потребности артериальной стенки восполняются за счет липидов плазмы крови. В норме плазменные липиды поступают в сосудистую стенку путем просачивания в направлении от эндо-

телия к адвентиции. Неиспользованные липиды без задержки проходят во внешнюю оболочку артерий и удаляются через систему лимфатических сосудов.

Ситуация меняется в случае повреждения эндотелия, которое возникает при механическом воздействии на эндотелий турбулентного потока крови, особенно в местах разветвления артерий, при артериальной гипертензии. Кроме того, повреждению эндотелия способствуют увеличение количества атерогенных ЛПНП и липопротеина (а). Особую роль при этом играют их модифицированные формы как итог перекисного окисления липидов или их гликозилирования, гиперактивация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, хроническая гипоксия и гипоксемия вне зависимости от этиологии, гипергомоцистеинемия, хроническое воспаление в сосудистой стенке вирусной или хламидийной природы [15].

Повреждение эндотелия сопровождается эндотелиальной дисфункцией, которая ведет к снижению продукции вазодилатирующих факторов (простациклин, окись азота), и увеличением образования вазоконстрикторных веществ (эндотелинов, АII, тромбосана А2), усугубляющих повреждение эндотелия и повышающих его проницаемость [17].

Моноциты, проникшие в интиму, трансформируются в макрофаги, которые с помощью так называемых скэвенджер-рецепторов поглощают модифицированные ЛПНП и накапливают свободный и эстерифицированный холестерин, превращаясь в «пенистые клетки».

Проникающие в интиму макрофаги и также тромбоциты начинают секретировать разнообразные биологически активные вещества: факторы роста и митогены, акцепторами которых являются в том числе сосудистые гладкомышечные клетки. Таким образом стимулируется продукция коллагена, эластина и гликозамингликанов, используемых в дальнейшем для построения фиброзного каркаса атеросклеротической бляшки. Впоследствии пенистые клетки апоптозируются, и накопленные липиды попадают во внеклеточное пространство.

В атерогенезе особое значение придается не столько самой гиперхолестеринемии, сколько нарушению обмена липопротеидов, ведущему к проатерогенной дислипидемии: преобладание липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП, ЛОНП) и низкой плотности (ЛПНП, ЛНП) над липопротеидами высокой плотности (ЛПВП, ЛВП).

Транспорт липопротеидов во внутреннюю оболочку артерий осуществляется как через межклеточные каналы эндотелиального монослоя, так и через неповрежденные эндотелиальные клетки путем специфического эндоцитоза. Последний путь направлен на обеспечение клеток холестерином, при достаточном его поступлении срабатывают механизмы обратной связи, и поэтому поступления холестерина и липопротеидов в субэндотелиальное пространство останавливается.

Мембраны гладкомышечных клеток, входящих в состав атеросклеротических бляшек, обогащены молекулами межклеточных взаимодействий, эти молекулы появляются на гладкомышечных клетках уже на самых ранних этапах гиперхолестеринемии.

Экспрессия молекул адгезии усиливается на эндотелии сосудов при снижении скорости кровотока и снижении напряжения сдвига на эндотелии, что индуцирует атерогенез, объясняя частое скопление атеросклеротических бляшек в местах бифуркации артерий [18].

Фактором усиления экспрессии молекул адгезии, а именно интегринов, на эндотелии является гипергликемия. Предполагается, что это один из начальных механизмов патогенеза атеросклеротического поражения сосудов [19]. Гипергликемия имеет четко выраженный возрастзависимый характер, отражающий энергетический дефицит стареющего организма.

Считается, что повышение глюкозы крови, связанное с возрастом, является мощным фактором атерогенеза, а в то же время маркером старения. Известное выражение врачей древности: «Чем дольше жизнь, тем слаще кровь», являясь глубоко прочувствованным и логичным, стало афоризмом.

Специального обсуждения требует вопрос гликозилирования белков и ЛПНП, в результате которого повышается атерогенность последних за счет повышения способности макрофагов захватывать их и превращаться в пенистые клетки. С годами продукты гликозилирования и окисления накапливаются в соединительной ткани, определяя тканевые и органные структурные изменения, весьма напоминающие в одних случаях атеросклеротический процесс, в других — инволюционные изменения сосудистых стенок, в третьих — сочетание того и другого [20].

Способностью блокировать адгезию нейтрофилов на сосудистой эндотелии обладает оксид азота [21], образование которого ингибирует гипергликемию, а кроме того, в данный процесс вносят определенный вклад неферментативные реакции с участием глюкозы, сопровождающиеся образованием свободных радикалов [22].

В пораженных атеросклерозом артериях человека всегда присутствуют перекиси липидов, легко образующиеся при неферментативном аутоокислении непредельных жирных кислот, входящих в состав триглицеридов и фосфолипидов, а также при окислении холестерина. Это послужило базой для обоснования перекисной теории атерогенеза.

Согласно данной теории образование перекисей липидов в стенке сосуда может вызывать первичное повреждение интимы, инициировать и ускорять течение атеросклеротического процесса. Допускается, что окисленные липиды и продукты окислительной деструкции липоперекисей, вступая в реакцию с аминокислотами апопротеинов, образуют прочные межмолекулярные «сшивки», что приводит к появлению модифицированных липопропротеидов, обладающих мощными атерогенными свойствами.

Механизмы старения как физиологического процесса и атерогенез. Свободнорадикальная теория старения и перекисная теория атерогенеза — разные названия одного и того же процесса формирования oxidative stress, который вызывает образование из липидов и углеводов высокоактивных карбонилсодержащих промежуточных продуктов [20]. Они и вызывают наиболее значимые повреждения белков [23], включая молекулы адгезии. Поскольку первичные и вторичные продукты перекисного окисления липидов оказывают выраженное повреждающее действие, в организме существуют механизмы, ограничивающие накопление высокотоксичных продуктов. Ведущую роль в регуляции процессов перекисного окисления липидов в организме играют «антиоксидантные» ферменты, способные утилизировать O_2 , H_2O_2 [20, 24]. Атерогенные ЛПНП весьма подвержены перекисному окислению, в то же время антиатерогенные ЛПВП не только резистентны к окислению, но и способны ингибировать перекисное окисление ЛПНП [25, 26].

Перекисная и гиперинсулинемическая теории атерогенеза [26, 27] перекликаются с тромботической. Перекиси липидов ингибируют в эндотелиальных клетках синтез простаглицина, в результате развивается локальная недостаточность простаглицина при достаточном содержании в тромбоцитах тромбоксана, способствуя агрегации тромбоцитов на поверхности эндотелия, и ускоряет развитие атеросклероза. Повреждение эндотелия усиливает проникновение в артериальную стенку липопропротеидов, возникает впечатление об одновременной активации тромбогенеза и липопротеидной инфильтрации сосудов. Получены данные о том, что некоторые нарушения в фибринолитической системе (the fibrinolytic system capacity) предшествуют прогрессированию атеросклероза [28] и имеют наследственный характер.

Современное представление об атеротромбозе, характерном для пациентов гериатрического профиля [17], еще раз подчеркивает сложность и высокую вероятность патогенетической взаимосвязи атерогенеза и старения [29].

Моноклональная теория перекликается с гипотезой R.L. Jackson и A.M. Gotto, получившей название «мембранной» [30]. За основу этой гипотезы взят тот факт, что физическое состояние мембраны животных клеток зависит от дополнительного поступления в клетку холестерина. Для поддержания физиологического агрегатного состояния мембраны интенсифицируется внутриклеточный синтез жирных кислот и с их помощью клетка «нивелирует» избыток холестерина. Если по тем или иным причинам этот механизм истощен, то запускается пролиферация гладкомышечных клеток, чтобы утилизировать избыток холестерина на построение клеточных мембран новых клеток [14].

Выделение из крови человека при развитии атеросклероза аутоиммунных комплексов «ЛП — антитело» легло в основу создания аутоиммунной теории патогенеза атеросклероза [31–34]. Согласно этой теории аутоиммунные комплексы обладают выраженной атерогенностью, превышающей аналогичные свойства нативных липопропротеидов, и поэтому образование их в организме ведет к инициации и/или усугублению атеросклеротического процесса. Антитела к липопропротеидам образуются в двух случаях: в ответ на появление измененных липопропротеидов, приобретших аутоантигенные свойства, и в ответ на воздействие патогенных или других факторов, когда клетки иммунокомпетентной системы синтезируют антитела, образующие иммунные комплексы с нативными плазменными ЛП.

Это может быть связано с недостаточностью Т-супрессоров в условиях гиперлипидемии. С возрастом формируется сенильная иммунодепрессия, которая искажает иммунный ответ и влияет на текущий к этому времени атерогенез.

В молодом возрасте образование аутоиммунных комплексов при атеросклерозе следует рассматривать как положительный фактор, приводящий к быстрому удалению из организма модифицированных липопропротеидов. Однако это существенно меняется у пожилых и старых пациентов. Во-первых, аутоиммунный комплекс ЛПНП-IgG вызывает повреждение эндотелия и интенсивное проникновение в интиму свободных ЛП и связанных в иммунном комплексе. Во-вторых, происходит формирование иммунного комплекса *in situ* в субэндотелиальном слое. Именно здесь, в сосудистой стенке, рецептор-обусловленный захват макрофагами иммунного комплекса приводит

к образованию пенистых клеток, причем значительно быстрее, чем в случае взаимодействия клеток со свободными ЛП.

Особого внимания заслуживает гиперинсулинемическая теория атерогенеза, в основе которой лежат многочисленные обнаружения базальной гиперинсулинемии у больных с агрессивным коронарным атеросклерозом [35–38] и неблагоприятным клиническим прогнозом, но нет полной уверенности в том, что уровень инсулина плазмы крови является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, тем более что экзогенный инсулин не обладает атерогенными свойствами [39]. Одна из гипотез атерогенного влияния нарушений углеводного обмена заключается в следующем: гиперинсулинизм возникает в ответ на повышенное потребление энергоносителей, переполнение энергетического депо запасами, снижение числа рецепторов инсулина на поверхности клеток и невозможность дальнейшего создания внутриклеточных энергетических запасов, отложение липидов в инсулинчувствительной сосудистой стенке в связи с необходимостью сохранения гомеостаза (нормальные депо) [40, 41].

Важно, что одна из современных теорий старения предусматривает нейрогормональную модуляцию, существо которой сводится к гиперинсулинемии и периферической инсулинорезистентности [27].

Уже на самых ранних этапах молекулярно-клеточного атерогенеза в каскад метаболических нарушений оказываются втянутыми важнейшие системы гомеостаза: иммунная, углеводная и липидная; определить первичность одной из них в настоящее время не представляется возможным [27, 42].

Значение гормональных факторов в развитии атеросклероза несомненно [27]. Доказано, что сахарный диабет и гипотиреоз способствуют, а гипертиреоз и эстрогены препятствуют развитию атеросклероза. С возрастом клиническая значимость первых увеличивается, а вторых снижается.

По мере прогрессирования патологического процесса в участках отложения липидов разрастается молодая соединительная ткань, что ведет к образованию фиброзных бляшек, в центре которых формируется так называемое липидное ядро. Этому способствует увеличение количества липидов, высвобождающихся в результате гибели (апоптоза) гладкомышечных клеток, макрофагов и пенистых клеток, перегруженных липидами. Экстрацеллюлярно расположенные липиды пропитывают интиму, образуя липидное ядро, которое представляет собой скопление атероматозных масс (липидно-белкового детрита). Вокруг липидного ядра возникает зона соединительной ткани, которая на начальном этапе богата клеточными элементами (макрофагами, пенистыми и гладкомышечными клетками, Т-лимфоцитами), коллагеном и эластическими волокнами [43].

Одновременно происходит васкуляризация очага атеросклеротического поражения. Вновь образующиеся сосуды отличаются повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов и разрывам сосудистой стенки. По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, а коллагеновые волокна утолщаются, формируя соединительнотканый каркас атеросклеротической бляшки, который отделяет липидное ядро от просвета сосуда («покрышка»). Формируется типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда и нарушающая кровотоки в нем.

Клиническое и прогностическое значение сформировавшейся атеросклеротической бляшки во многом зависит именно от структуры ее фиброзной покрышки и размеров липидного ядра. В некоторых случаях (в том числе на относительно ранних стадиях формирования бляшки) ее липидное ядро хорошо выражено, а соединительнотканная капсула сравнительно тонкая и может легко повреждаться под действием высокого артериального давления, ускорения кровотока в артерии и других факторов. Различают два типа бляшек: «желтые» и «белые». Первые мало суживают просвет сосуда, но ассоциируются с высоким риском возникновения повреждений и разрывов фиброзной капсулы, т.е. с формированием так называемой «осложненной» атеросклеротической бляшки, вторые значительно выступают в просвет артерии и вызывают гемодинамически значимое ее сужение, которое в некоторых случаях может осложняться возникновением пристеночного тромба. На данном этапе течения атеросклероза он приобретает все критерии нозологии, требует патогенетического лечения и построения прогностических программ.

Существующие теории причины и развития атеросклероза многочисленны, большое значение имеет наследственная предрасположенность [44]. Согласно современным представлениям, атеросклероз — мультифакториальное заболевание [45], в развитии которого играют роль как средовые, так и генетические факторы. Наблюдения и генетический анализ нескольких сот семей больных атеросклерозом отчетливо показывают, что в семьях больных атеросклерозом, перенесших инфаркт миокарда, обнаруживается накопление сосудистых форм патологии атеросклеротической природы.

Согласно мутагенной теории сначала происходит мутация одной из клеток мышечного слоя сосудистой стенки. Для атеросклероза характерны пролиферация гладкомышечных клеток и рост самой бляшки. Гладкомышечные клетки атеросклеротической бляшки образуются из одной клетки, подвергшейся мутации, подобно клеткам доброкачественной опухоли [4]. Считается, что под влиянием мутагенов часть гладкомышечных клеток подвергается мутации и характеризуется как «подпороговое неопластическое состояние». В условиях сенильных изменений иммунной системы, инволютивных ангиопатий, дислипидемий может начаться пролиферативный процесс с большой скоростью.

Заключение. До сих пор не ясны все стадии и причины развития атеросклероза. Остается не выясненной хронологическая последовательность перечисленных механизмов старения и атерогенеза, не установлены факторы, их инициирующие, в одном и другом случае. Одним из важнейших вопросов формирования атеросклероза является этиология. При убедительном доказательстве инфекционной этиологии атеросклероза вопрос его гериатрической принадлежности окончательно закрывается, а пока он остается открытым. Таким образом, перечисленные теории атерогенеза и старения не противоречат друг другу и вполне согласуются между собой, свидетельствуя о чрезвычайной сложности процесса, лежащего в основе атерогенеза и старения, о вовлечении в этот процесс ведущих систем гомеостаза: энергетической, иммунной, гемостатической — в различных сочетаниях количественных и качественных нарушений. В итоге они определяют гормонально-метаболический статус увядания, т.е. «осени» человека.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — Т.П. Денисова, Т.Е. Липатова, Л.Н. Алипова, А.В. Егорова; утверждение рукописи для публикации — Т.П. Денисова, Т.Е. Липатова.

References (Литература)

- Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 29–49.
- Tolmunen T, Lehto SM, Laukkanen J, et al. Somatic concerns, depressive traits, atherosclerosis and the incidence of cardiovascular disease in ageing Finnish men. *J Psychosom Res* 2015; 79: 207–13.
- Miedema MD, Lopez FL, Blaha MJ, et al. Implications of the Eighth Joint National Committee Guidelines for the Management of High Blood Pressure for Aging Adults: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 2015; 66: 474–80.
- Vikhert AM, Zhdanov VS. The role of age-related and adaptive changes in the vascular wall in atherogenesis in light of the theory of Academician I.V. Davydovskii on atherosclerosis. *Arkhiv patologii* 1988; 50: 8–16. Russian (Вихерт А.М., Жданов В.С. Роль возрастных и приспособительных изменений сосудистой стенки в атерогенезе в свете учения академика И.В. Давыдовского об атеросклерозе. *Архив патологии* 1988; 50: 8–16).
- Costopoulos C, Liew TV, Bennett M. Ageing and atherosclerosis: Mechanisms and therapeutic options. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 1251–61.
- Iurciuc S, Cimpean AM, Mitu F, et al. Vascular aging and subclinical atherosclerosis: why such a “never ending” and challenging story in cardiology? *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1339–45.
- Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov SA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular therapy and prevention* 2012; 11: 82–6. Russian (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11: 82–6).
- Kitada M, Ogura Y, Koya D. The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 2290–2307.
- Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Current hypertension reviews* 2017; 13: 8–15.
- Kotsis V, Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S. Markers of Early Vascular Ageing. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 3200–4.
- Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 616–27.
- Sadzhaya LA, Tikhonova LA, Malinova LI. Age-dependent dynamics of the intima-media complex thickness in elderly and senile patients with arterial hypertension. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2011; 7: 611–4. Russian (Саджая Л.А., Тихонова Л.А., Малинова Л.И. Возрастная динамика толщины комплекса интима-медиа у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7: 611–4).
- Pursnani S, Diener-West M, Sharrett AR. The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: an analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Atherosclerosis* 2014; 233: 441–6.
- Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ. The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Frontiers in genetics* 2017; 8: 216.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Atherosclerosis and dyslipidemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *M: OOO PatiSS*, 2017; 140 p. Russian (Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. *M: OOO «ПатиСС», 2017; 140 с.*)
- Pristrom MS, Prystrom SL, Semenenkov II. Aging is physiological and premature: A modern view of the problem. *International Reviews: Clinical Practice and Health* 2017: 40–64. Russian (Пристром М.С., Пристром С.Л., Семенов И.И. Старение физиологическое и преждевременное: современный взгляд на проблему. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье* 2017: 40–64).
- Giacconi R, Cipriano C, Albanese F, et al. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp Gerontol* 2004; 39: 621–8.
- Fomkina OA, Ivanov DV, Kirillova IV, Nikolenko VN. Biomechanical modelling of cerebral arteries at different variants of configuration of intracranial arteries of vertebrobasilar system. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2016; 12 (2): 118–27. Russian (Фомкина О.А., Иванов Д.В., Кириллова И.В., Николенько В.Н. Биомеханическое моделирование артерий головного мозга при разных вариантах конструкции внутричерепных артерий вертебробазилярной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016; 12 (2): 118–27).
- Altabas V, Altabas K, Kirigin L. Endothelial progenitor cells (EPCs) in ageing and age-related diseases: How currently available treatment modalities affect EPC biology, atherosclerosis, and cardiovascular outcomes. *Mech Ageing Dev* 2016; 159: 49–62.
- Alique M, Luna C, Carracedo J, Ramirez R. LDL biochemical modifications: a link between atherosclerosis and aging. *Food & nutrition research* 2015; 59: 29240.
- Kubes P. Nitric oxide-induced microvascular permeability alterations: a regulatory role for cGMP. *Am J Physiol* 1993; 265: H1909–15.
- Graier WF, Wascher TC, Lackner L, et al. Exposure to elevated D-glucose concentrations modulates vascular endothelial cell vasodilatory response. *Diabetes* 1993; 42: 1497–505.
- Lyons TJ, Jenkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 174–80.
- Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S14–8.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ. Low density lipoproteins (LDL) are carriers for lipid peroxides and inhibit prostacyclin (PGI₂) biosynthesis in arteries. *Artery* 1980; 7: 488–95.
- Dorighele GG, Paim BA, Leite AC, et al. Spontaneous experimental atherosclerosis in hypercholesterolemic mice advances with ageing and correlates with mitochondrial reactive oxygen species. *Exp Gerontol* 2017.
- Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, et al. Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging. *Frontiers of hormone research* 2014; 43: 107–24.
- Schneider DJ, Absher PM, Neimane D, et al. Fibrinolysis and atherogenesis in the JCR:LA-cp rat in relation to insulin and triglyceride concentrations in blood. *Diabetologia* 1998; 41: 141–7.
- Wang M, Kim SH, Monticone RE, Lakatta EG. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension* 2015; 65: 698–703.
- Jackson RL, Morrisett JD, Gotto AM, Jr. Lipoprotein structure and metabolism. *Physiol Rev* 1976; 56: 259–316.
- Klimov AN. On the participation of lipoprotein-antibody immune complexes in atherogenesis. *Angiologie* 1991; 43: 95–102.
- Klein RL, Carter RE, Jenkins AJ, et al. LDL-containing immune complexes in the DCCT/EDIC cohort: associations with lipoprotein subclasses. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 73–82.
- Sobenin IA, Salonen JT, Zhelankin AV, et al. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes: role in atherosclerosis and diagnostic value. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 205697.
- Virella G, Munoz JF, Galbraith GM, et al. Activation of human monocyte-derived macrophages by immune complexes containing low-density lipoprotein. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 75: 179–89.
- Stout RW. Insulin and atheroma — an update. *Lancet* 1987; 1: 1077–9.
- Standl E. Hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Clin Invest Med* 1995; 18: 261–6.
- Despres P, Flaman M, Ceccaldi PE, Deubel V. Human isolates of dengue type 1 virus induce apoptosis in mouse neuroblastoma cells. *J Virol* 1996; 70: 4090–6.
- DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med* 1997; 50: 191–7.
- Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittrup HH, et al. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency: frequency in the gener-

al population, effect on plasma lipid levels, and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 96: 1737–44.

40. Davidenkova EF, Lieberman IS, Stroevev Jul, et al. Indicators of lipid metabolism and peroxidation of blood lipids in men, taking into account the hereditary predisposition to atherosclerotic vascular pathology. *Cardiology* 1991; 31: 41–5. Russian (Давиденкова Е. Ф., Либберман И. С., Строев Ю. И. и др. Показатели липидного обмена и перекисного окисления липидов крови у мужчин с учетом наследственной предрасположенности к атеросклеротической сосудистой патологии. *Кардиология* 1991; 31: 41–5).

41. Denisova TP. Atherosclerosis and diabetes mellitus. *Saratov: Slovo*, 1998: 128 p. Russian (Денисова Т. П. Атеросклероз и сахарный диабет. Саратов: Слово, 1998; 128 с.).

42. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286–92.

43. Sobenin IA, Zhelankin AV, Sinyov VV, et al. Mitochondrial Aging: Focus on Mitochondrial DNA Damage in Atherosclerosis: A Mini-Review. *Gerontology* 2015; 61: 343–9.

44. McCully KS. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging. *Comprehensive Physiology* 2015; 6: 471–505.

45. Kurabayashi M, Yazaki Y. Molecular biology of heart disease. Synopsis of the pathophysiological basis of cardiac hypertrophy, familial hypertrophic cardiomyopathy, long QT syndrome and Marfan syndrome. *Intern Med* 1996; 35: 243–8.

УДК 616–071:369.06 (045)

Авторское мнение

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ В УСЛОВИЯХ СТРАХОВОЙ МЕДИЦИНЫ

Т. П. Денисова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии и гериатрии ИДПО, профессор, доктор медицинских наук; **Т. Е. Липатова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии и гериатрии ИДПО, профессор, доктор медицинского наук; **Л. И. Малинова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии и гериатрии ИДПО, доктор медицинских наук; **Л. А. Тюльтяева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии и геронтологии ИДПО, доктор медицинских наук; **Е. П. Ковалев** — ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», главный врач; **Л. Н. Алипова** — ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», зам. главного врача по лечебной работе; **О. Г. Вахлюева** — ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», зам. главного врача по клинико-экспертной работе.

CLINICAL DIAGNOSIS IN TERMS OF INSURANCE MEDICINE

T. P. Denisova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Therapy and Gerontology, Professor, Doctor of Medical Science; **T. E. Lipatova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy and Gerontology, Professor, Doctor of Medical Science; **L. I. Malinova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Therapy and Gerontology, Professor, Doctor of Medical Science; **L. A. Tyulytyaeva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Therapy and Gerontology, Doctor of Medical Sciences; **E. P. Kovalev** — Head Physician of the Saratov Regional Clinical Hospital for Veterans of Wars; **L. N. Alipova** — Saratov Regional Clinical Hospital for Veterans of Wars, Chief Deputy; **O. G. Vakhlyueva** — Saratov Regional Clinical Hospital for Veterans of Wars, Deputy Chief Physician for Clinical Expertise.

Дата поступления — 10.05.2018 г.

Дата принятия в печать — 24.05.2018 г.

Денисова Т. П., Липатова Т. Е., Малинова Л. И., Тюльтяева Л. А., Ковалев Е. П., Алипова Л. Н., Вахлюева О. Г. Клинический диагноз в условиях страховой медицины. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (2): 327–330.

Работая в условиях страховой медицины, лечебные учреждения сталкиваются с тем, что страховые компании не всегда обоснованно вмешиваются в структуру диагноза, диагностический процесс и нарушают суть понятий клинических классификаций и статистического кодирования диагнозов, предусмотренного МКБ-10. Подобная ситуация в конечном итоге вредит больному и обществу, затрудняет как контроль за адекватностью проводимых лечебных мероприятий, так и защиту прав пациента на получение квалифицированной медицинской помощи и защиту прав врача.

Ключевые слова: диагноз, виды диагноза, построение диагноза, страховая медицина.

Denisova TP, Lipatova TE, Malinova LI, Tyulytyaeva LA, Kovalev EP, Alipova LN, Vakhlyueva OG. Clinical diagnosis in terms of insurance medicine. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (2): 327–330.

Medical institutions in the conditions of insurance medicine are faced with not always justified interference of insurance companies in the structure of diagnosis and diagnostic process, whose violate the essence of the concepts of clinical classifications and statistical coding of diagnoses provided by ICD-10. Such a situation ultimately harms the patient and society, makes it difficult both to monitor the adequacy of the ongoing treatment activities, and to protect the patient's rights to receive qualified medical care and doctor's rights.

Key words: diagnosis, diagnostic nomenclature, clinical classifications, insurance medicine.

Введение. Термин «диагноз» имеет тысячелетнюю историю. Однако до настоящего времени построение врачебного заключения вызывает неоднозначные оценки и суждения. Особую остроту эта проблема приобрела с внедрением в клиническую практику страховой медицины. Поставив суть

диагностической работы под прицел коммерческих амбиций, «эксперты» страховых компаний далеко не всегда обоснованно вмешиваются в структуру клинического диагноза, тем самым и в собственно диагностический процесс, нарушают суть понятий клинических классификаций и статистического кодирования диагнозов, предусмотренного МКБ-10. Подобная ситуация в конечном итоге вредит больному и обществу, затрудняет как контроль за адек-

Ответственный автор — Денисова Татьяна Петровна
Тел.: +7 (903) 3285911
E-mail: t.p.denisova@gmail.com