

Определение конечных продуктов гликирования у больных стабильной ишемической болезнью сердца в рамках комплексной оценки остаточного сердечно-сосудистого риска

Объедкова Н.Ю., Маль Г.С.

Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (КГМУ Минздрава России), 305005, Российская Федерация, Курск, ул. Карла Маркса, 3

Аннотация

Актуальность. Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют остаточный (резидуальный) риск наступления неблагоприятных сосудистых событий. Мультифакторность и гетерогенность его природы требует интегративного подхода к оценке, что является актуальной проблемой кардиологии. Доказана роль липопротеина (а) (Лп(а)) как маркера остаточного риска. В данной статье исследуется роль конечных продуктов гликирования (КПГ) в прогрессировании остаточного риска у пациентов с ИБС.

Цель: оценить взаимосвязь индекса аутофлуоресценции КПГ и уровня Лп(а) для определения резидуального риска у пациентов со стабильной ИБС и дислипидемией, получающих интенсивную гиполипидемическую терапию.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 87 мужчин от 55 до 75 лет с ИБС и коморбидной патологией. Используются стандартные лабораторные, включая уровень Лп(а), и инструментальные методы в соответствии с клиническими рекомендациями, а также определено накопление КПГ с помощью вычисления индекса аутофлуоресценции портативным прибором AGE Reader. Проведена коррекция дислипидемии фиксированной комбинацией розувастатина и эзетимиба, по показаниям – алирокумаб. Медиана наблюдения – 12 нед. Статистическая обработка выполнена в программе StatTech 4.9.4 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты. Участников исследования разделили на подгруппы по значению Лп(а) > 0,5 г/л ($n = 41$) и < 0,5 г/л ($n = 46$) в формате определения остаточного риска. Достижение целевых параметров липидограммы фиксированной комбинацией розувастатина и эзетимиба отмечено у 78,2% пациентов ($n = 68$), на тройной терапии – у 21,8% ($n = 19$), из них 17,2% ($n = 15$) принадлежат к подгруппе 1, 4,6% ($n = 4$) – к подгруппе 2. Индекс аутофлуоресценции на старте составлял 2,8 [2,20; 4,07]. Через 6 нед. на фоне интенсивной гиполипидемической терапии и адекватной терапии коморбидной патологии индекс аутофлуоресценции был равен 2,79 [2,12; 4,00]; через 12 нед. – 2,75 [2,02; 3,88]. По цветовой идентификации прибора индекс аутофлуоресценции красного цвета (очень высокий риск) наблюдался у 54% пациентов на старте исследования ($n = 47$), через 12 нед. – у 35,6% ($n = 31$). Исследование показало сильную прямую корреляционную связь с уровнем КПГ на старте и через 12 нед. для подгруппы с значением параметра Лп(а) > 0,5 г/л. ROC-анализ продемонстрировал, что повышение индекса аутофлуоресценции КПГ является статистически значимым предиктором повышенного резидуального риска (AUC = 0,976; 95% ДИ: 0,918–1,000; $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность прогностической модели оценены в 93,3%.

Выводы. Индекс аутофлуоресценции КПГ является перспективным маркером комплексной неинвазивной оценки остаточного риска у пациентов со стабильной ИБС и гиперлипидемией (а), что свидетельствует о накоплении КПГ как фактора, повышающего остаточный риск.

Ключевые слова:	резидуальный риск; конечные продукты гликирования; гиперлипидемия (а); ишемическая болезнь сердца.
Ресурсное обеспечение:	портативный анализатор конечных продуктов гликирования AGE Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Нидерланды).
Финансирование:	авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Для цитирования:	Объедкова Н.Ю., Маль Г.С. Определение конечных продуктов гликирования у больных стабильной ишемической болезнью сердца в рамках комплексной оценки остаточного сердечно-сосудистого риска. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):97–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2895

Determination of advanced glycation end products in patients with stable coronary heart disease as a part of a comprehensive assessment of residual cardiovascular risk

Obedkova N.Yu., Mal G.S.

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (KSMU), 3 building, Karl Marx str., Kursk, 305005

Abstract

Introduction. Patients with coronary artery disease (CAD) have a residual risk of adverse vascular events. The multifactorial and heterogeneous nature of this risk requires an integrative approach to assessment, which is a pressing issue in cardiology. The role of lipoprotein (a) (Lp(a)) as a marker of residual risk has been demonstrated. In this article the role of advanced glycation end products (AGEs) is being investigated in the progression of residual risk in patients with CAD.

Aim: To evaluate the relationship between the autofluorescence index of advanced glycation end products and lipoprotein (a) levels to determine residual risk in patients with stable coronary artery disease and dyslipidemia receiving intensive lipid-lowering therapy.

Materials and Methods. A single-center prospective study was conducted involving 87 men aged 55 to 75 years with CAD and comorbidities. Standard laboratory tests, including Lp(a) levels, and instrumental methods in accordance with clinical guidelines were used. AGEs accumulation was also determined by calculating the autofluorescence index using the portable AGE Reader device. Dyslipidemia was corrected with a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe; alirocumab when indicated. The median follow-up was 12 weeks. Statistical processing was performed using StatTech 4.9.4 (StatTech LLC, Russia).

Results. Study participants were divided into subgroups based on Lp(a) levels >0.5 g/L ($n = 41$) and <0.5 g/L ($n = 46$) assessing residual risk. Lipid profile target parameters were achieved in 78.2% of patients ($n = 68$) with the fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe and in 21.8% ($n = 19$) with triple therapy, of which 17.2% ($n = 15$) belonged to subgroup 1 and 4.6% ($n = 4$) to subgroup 2. Autofluorescence index at baseline: 2.8 [2.20; 4.07]. After 6 weeks of intensive lipid-lowering therapy and adequate treatment of comorbid pathology, the autofluorescence index was 2.79 [2.12; 4.00]; after 12 weeks – 2.75 [2.02; 3.88]. According to the color identification of the device, the red autofluorescence index (very high risk) was observed in 54% of patients at the start of the study ($n = 47$), and after 12 weeks – in 35.6% ($n = 31$). The study showed a strong direct correlation with the level of AGEs at the start and after 12 weeks for the group with the Lp(a) >0.5 g/l. ROC analysis demonstrated that an increase in the autofluorescence index is a statistically significant predictor of increased residual risk (AUC = 0.976; 95% CI: 0.918–1.000, $p < 0.001$). The sensitivity and specificity of the predictive model were estimated at 93.3%.

Conclusions: The AGEs autofluorescence index is a promising marker for a comprehensive noninvasive assessment of residual risk in patients with stable coronary artery disease and hyperlipoproteinemia (a), indicating that AGEs accumulation is a factor that increases residual risk.

Keywords:	residual risk, advanced glycation end products, hyperlipoproteinemia (a), coronary artery disease.
Resource Support:	portable analyzer of advanced glycation end products AGE Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Netherlands).
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Obedkova N.Yu., Mal G.S. Determination of advanced glycation end products in patients with stable coronary heart disease as a part of a comprehensive assessment of residual cardiovascular risk. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):97–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2895

Введение

В свете современных медико-социальных тенденций совершенствование терапевтических подходов к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) является приоритетным направлением развития кардиологии. Стратегия интенсивного снижения уровня атерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) принята как один из основополагающих

принципов гиполипидемической терапии у больных ИБС. Однако на практике зачастую достижение целевого диапазона атерогенных липопротеинов не всегда возможно, что подтверждают результаты известных многоцентровых исследований [1–3]. Кроме того, приближение к целевому уровню параметров липидограммы вопреки ожиданиям не устраняет полностью так называемый остаточный риск наступления нежелательных сердечно-сосудистых

событий, именуемый также резидуальным, который напрямую обуславливает возникновение повторных случаев инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, тромбоза стента и др. Мультифакториальность и гетерогенность природы остаточного риска требует интегративного подхода к оценке с учетом отсутствия общепризнанных валидированных шкал, учитывающих возможные факторы риска, влияющие на его значение [4]. Так, в мировом научном сообществе широко обсуждается роль ремнантов холестерина, гипертриглицеридемии, липопротеина (а) ((Лп(а)), а также курения, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа как факторов, потенциально способных увеличивать остаточный риск, однако в настоящий момент отсутствует единый подход к комплексной оценке их синергического действия [5]. В то же время оперативное определение резидуального риска и проведение комплексных корректирующих мероприятий в дальнейшем позволит снизить летальность больных ИБС, увеличить качество и продолжительность жизни пациентов с данной патологией, что непосредственно связано с выполнением целей и задач Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь», Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», направленных на достижение одного из ключевых показателей: увеличение на 10% числа лиц с болезнями системы кровообращения, проживших предыдущий год без острых сердечно-сосудистых событий [6].

Считается, что одним из важнейших компонентов патогенеза резидуального риска, наряду с воспалительным и тромботическим, выступает именно липидный ввиду доминирующей роли избытка циркулирующих проатерогенных триглицерид-богатых частиц – ремнантов холестерина, липопротеинов промежуточной и очень низкой плотности. Существенный вклад в формирование остаточного кардиоваскулярного риска вносит и такой независимый, генетически детерминированный маркер, как гиперлипопротеинемия (а), – каузальный фактор возможного раннего начала и более злокачественного течения атеросклероза [7]. Концентрация Лп(а) подлежит однократному измерению в течение жизни человека по причине минимальной вариабельности в рамках генетически обусловленного уровня. Важно подчеркнуть, что традиционные терапевтические схемы гиполипидемической терапии не обеспечивают значимого изменения его уровня, а накопленные данные мировой науки на текущий момент свидетельствуют о значимой роли Лп(а) в патогенезе острых коронарных событий у молодых пациентов с субклиническими формами атеросклероза, что может быть детерминировано его выраженными атерогенными и протромботическими свойствами [8–10]. Рутинное измерение уровня Лп(а), к сожалению, до сих пор не вошло в клиническую практику, что потенциально ведет к недостаточной оценке всего комплекса причин возможного повышения уровня остаточного риска, а значит, и вероятности наступления сосудистых катастроф с позиции персонализированного подхода у конкретного пациента [11].

Согласно актуальным данным, наиболее перспективным режимом гиполипидемической терапии считается применение комбинированных схем с использованием фиксированных комбинаций статина и ингибитора всасывания холестерина, а также ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин / кексина типа 9 (иPCSK9), которые, наряду с мощным гиполипидемическим действием,

демонстрируют и потенциал к умеренному дозозависимому снижению уровня Лп(а), что в целом выражается в положительном влиянии на морфологическую структуру атеросклеротических бляшек, способствует их стабилизации [12].

С точки зрения актуальных научных знаний также активно разрабатывается проблема определения роли и места конечных продуктов гликирования (КПГ) в прогрессировании широкого спектра внутренней патологии. Данные вещества синтезируются в ходе каскадных многоступенчатых неферментативных реакций гликирования белков, липидов и других веществ с образованием прочных ковалентных связей, интегрирующих тканевые элементы в единые пласты с измененным функционалом: к примеру, волокна эластина связываются ригидными поперечными сшивками, что способствует увеличению жесткости сосудистой стенки, ее ремоделированию, а также усугубляет эндотелиальную дисфункцию, в конечном итоге, усиливая процесс асептического воспаления сосудистой стенки, инфильтрации атерогенными липопротеинами и агрегацию тромбоцитов [13]. Указанные процессы взаимно интегрируют патогенетические детерминанты резидуального риска (липидный, воспалительный, тромботический компоненты), что обуславливает прогрессирование атеросклероза, увеличение частоты макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также нарастание диастолической дисфункции в самом миокарде, что напрямую ведет к возникновению сосудистых катастроф у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями [14]. В настоящий момент широко обсуждается корреляция содержания КПГ в тканях организма и коже, а накопленные данные убедительно доказывают перспективность неинвазивного способа определения уровня КПГ методом аутофлуоресценции с помощью компактных ридеров, что нашло отражение в предикции ряда заболеваний и состояний: так, по уровню КПГ можно стратифицировать абсолютный суммарный сердечно-сосудистый риск, но не резидуальный риск у пациента с ИБС, что впервые рассматривается именно в настоящем исследовании [15].

Таким образом, ввиду ограниченности интегрированных персонализированных подходов к оценке остаточного риска у пациентов с ИБС и критической необходимости отдалить возможные нежелательные кардиоваскулярные события, поиск новых маркеров комплексной его оценки является крайне актуальной проблемой медицины, а использование КПГ в аспекте стратификации остаточного риска у пациентов с ИБС создает потенциальные перспективы для совершенствования помощи больным сердечно-сосудистой патологией.

Цель: оценить взаимосвязь индекса аутофлуоресценции КПГ и уровня ЛП(а) для определения резидуального риска у пациентов со стабильной ИБС и дислипидемией, получающих интенсивную гиполипидемическую терапию.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 87 мужчин – пациентов кардиологического кабинета Курской городской больницы № 6 за период с июля 2023 г. по июнь 2025 г., страдающих стабильной ИБС и нетяжелой коморбидной патологией на фоне дислипидемии. Исследование проведено под наблюдением регионального этического комитета (протокол № 3 от 15.03.2023 г.), осуществлено в полном соответствии

с принципами Good Clinical Practice (GCP) и Хельсинкской декларации. Процедура включения в исследование предполагала наличие письменного информированного согласия на участие от каждого из пациентов. Критериями включения стали: мужской пол, возраст от 55 до 75 лет, наличие стабильных форм ИБС, дислипидемии, сопутствующей патологии в стадии компенсации (метаболический синдром, сахарный диабет без множественных осложнений, артериальная гипертензия). Критерии невключения: женский пол, возраст менее 55 и более 75 лет, тяжелая коморбидная патология в стадии декомпенсации, выраженная гипертриглицеридемия свыше 5 ммоль/л.

На старте каждому участнику выполнили полный объем лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями: оценку общего анализа крови и мочи, липидного профиля, показателей углеводного, азотистого, пуринового обмена в Централизованной клинико-диагностической лаборатории на базе ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», а также измерение уровня Лп(а) турбидиметрическим методом в частной клинико-диагностической лаборатории на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-620M (Китай) на личные средства пациентов. Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак. Из инструментальных методов обследования, помимо рутинных (электрокардиография, эхокардиография), проводили оценку накопления КПГ методом аутофлуоресценции с помощью специального портативного ридера AGE Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Нидерланды) трехкратно на коже внутренней поверхности средней трети предплечья с определением среднего значения полученного индекса аутофлуоресценции: данный аппаратно-программный комплекс по уровню КПГ в коже пациента и его возрасту автоматически присваивает полученному числовому значению индекса аутофлуоресценции градацию цвета – от зеленого до красного. Наивысшую степень риска можно интерпретировать при числовом значении искомого параметра выше 3 в соответствии с инструкцией прибора.

Дизайн исследования предполагал распределение общего пула пациентов на подгруппы по детерминирующему признаку – наличию уровня Лп(а) с пограничным значением более 0,5 г/л, который в контексте исследования принимали за ведущий маркер повышенного резидуального риска: подгруппа 1 с гиперлипопротеинемией (а) (Лп(а)+) включала 41 пациента (повышенный остаточный риск). При отсутствии гиперлипопротеинемии (а) (Лп(а)-) в подгруппу 2 (умеренный остаточный риск) включили 46 участников исследования. Медиана наблюдения составила 12 нед. с 3 контрольными точками – визитами, на которых повторно оценивали липидограмму и КПГ.

Всем больным была назначена адекватная терапия основного заболевания и коморбидной патологии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, в том числе была инициирована интенсивная комбинированная статинотерапия в объеме розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг в виде фиксированной комбинации, а при отсутствии положительной динамики достижения целевого уровня ХС-ЛПНП через 6 нед. к искомой терапии добавляли иРКСК9 алирокумаб 150 мг подкожно 1 раз в 14 дней.

Статистическую обработку проводили с помощью от-

ечественного программного обеспечения – программы StatTech 4.9.4 (ООО «Статтех», Россия). Распределение количественных показателей проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка. Далее количественные показатели описывали в зависимости от полученного результата с помощью средних значений (M) и стандартных отклонений (SD), $M \pm SD$, а в случае отсутствия нормального распределения, – медианой (Me) и межквартильным промежутком [$Q1$; $Q3$], $Me [Q1; Q3]$. Сравнение количественных показателей в двух независимых подгруппах проводили по критерию Стьюдента или по критерию Манна – Уитни, категориальные показатели с помощью точного критерия Фишера. Корреляционные связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Построены однофакторные модели линейной и логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Проведена интегративная оценка клинико-анамнестических характеристик исследуемого пула пациентов. Медиана среднего возраста участников составила 66,50 [64,00; 70,75] года; средние значения окружности талии – $97,73 \pm 12,68$ см, индекса массы тела – $29,38 \pm 3,99$ кг/м². Структурированный анализ анамнестических факторов изучаемых подгрупп в зависимости от наличия гиперлипопротеинемии (а) отражен в таблице 1.

Таблица 1. Интегративная характеристика исследуемой субпопуляции в зависимости от критерия наличия гиперлипопротеинемии (а)

Table 1. Integrative characteristics of the studied subpopulation depending on the criterion of the presence of hyperlipoproteinemia (a)

Факторы	87 пациентов		p
	Подгруппа 1 Лп(а)+, n = 41	Подгруппа 2 Лп(а)-, n = 46	
Возраст	65,93 ± 6,13	66,80 ± 5,95	0,698
Индекс массы тела	30,40 ± 3,36	28,36 ± 4,40	0,164
Окружность талии	104,67 ± 11,18	90,80 ± 10,24	0,001
Курение, абс. (%)	15 (36,6)	13 (28,2)	0,106
Инфаркт миокарда, абс. (%)	25 (61)	18 (39)	0,032
Неконтролируемая артериальная гипертензия, абс. (%)	19 (46,3)	24 (52,1)	0,128
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	19 (46,3)	17 (37)	0,027
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	6 (14,6)	5 (10,8)	0,561
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	11 (26,8)	6 (13)	0,047
Избыточная масса тела, абс. (%)	19 (46,3)	23 (50)	0,678
Ожирение 1–2-й степени, абс. (%)	11 (26,8)	10 (21,7)	0,325
Наличие хронической болезни почек, абс. (%)	2 (4,8)	3 (6,5)	0,089

Примечание: статистически значимый уровень $p < 0,05$.

В ходе анализа исследуемой субпопуляции статистически значимыми стали следующие анамнестические характеристики: объем талии, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, сахарного диабета 2-го типа, а также мультифокального атеросклероза, где регистрировалось статистически значимое различие у пациентов в подгруппе с гиперлипопротеинемией (а).

В рамках определения липидного профиля в составе общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС-ЛПНП и уровня триглицеридов (ТГ) на старте исследования достижение целевого значения менее 1,4 ммоль/л по параметру ХС-ЛПНП зарегистрировано не было. В дополнение были проанализированы и сопоставлены численные значения индекса аутофлуоресценции по ведущему фактору гиперлипидотеинемии (а), определяющего повышение значения остаточного риска. Анализ продемонстрировал статистически значимое различие для уровня индекса аутофлуоресценции КПГ; в свою очередь при оценке параметров липидного спектра статистически значимых различий между подгруппами зафиксировано не было (табл. 2).

Таблица 2. Результаты сравнения средних значений показателей липидограммы и конечных продуктов гликирования зависимости от гиперлипидотеинемии (а) на старте исследования

Table 2. Comparison results of the average values of lipidogram and AGE indicators depending on hyperlipoproteinemia (a) at the start of the study

Показатели на старте исследования	87 пациентов		p
	Подгруппа 1 Лп(а)+, n = 41	Подгруппа 2 Лп(а)-, n = 46	
ОХ	5,27 ± 1,18	4,73 ± 1,47	0,277
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,33 ± 1,01	2,90 ± 1,33	0,325
ТГ	1,86 ± 0,88	1,36 ± 0,56	0,073
ХС-ЛПВП	1,17 ± 0,37	1,10 ± 0,16	0,480
КПГ	4,00 [3,05; 4,90]	2,20 [1,85; 2,45]	< 0,001

Примечание: ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ХС-ЛПНП – липопротеины низкой плотности. КПГ – конечные продукты гликирования. Статистически значимый уровень $p < 0,05$.

В ходе проведения коррекции дислипидемии фиксированной комбинацией статина и эзетимиба уже ко 2-му визиту через 6 нед. от начала терапии 78,2% пациентов ($n = 68$) достигли целевого значения ХС-ЛПНП, из них 29,9% ($n = 26$) принадлежат к подгруппе 1 с гиперлипидотеинемией (а), 48,3% ($n = 42$) к подгруппе 2 без диагностированной гиперлипидотеинемии (а). Оставшиеся 21,8% пациентов ($n = 19$), не достигшие целевого значения ХС-ЛПНП, были переведены на тройную терапию и к 3-му визиту через 12 нед. от начала исследования достигли целевого уровня ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, из них 17,2% ($n = 15$) принадлежат к подгруппе 1, 4,6% ($n = 4$) – к подгруппе 2. В стартовой фазе исследования среднее значение ХС-ЛПНП по всем участникам исследования составило $2,97 \pm 1,15$ ммоль/л, через 6 нед. терапии фиксированной комбинацией розувастатина с эзетимибом – $2,35 \pm 0,71$ ммоль/л, через 12 нед. наблюдения – $1,4 \pm 0,24$ ммоль/л. Динамика достижения целевых значений ХС-ЛПНП на фоне назначения комбинированных схем по визитам представлена на рисунке 1.

Характерно, что среднее значение параметра Лп(а) у когорты пациентов, не достигших целевого значения ХС-ЛПНП с помощью стандартной двухкомпонентной схемы, отличалось от такового у пациентов, достигших целевого уровня только на тройном режиме терапии с добавлением иPCSK9: $0,5 \pm 0,096$ против $0,4 \pm 0,137$ г/л.

В ходе регистрации индекса аутофлуоресценции как главного параметра, отражающего процессы биосинтеза КПГ в коже пациента, с помощью ридера AGE Reader на старте исследования данный индекс составил 2,8 [2,20; 4,07]. Через 6 нед. на фоне комбинированной гиполипидемической терапии, а также адекватной терапии комор-

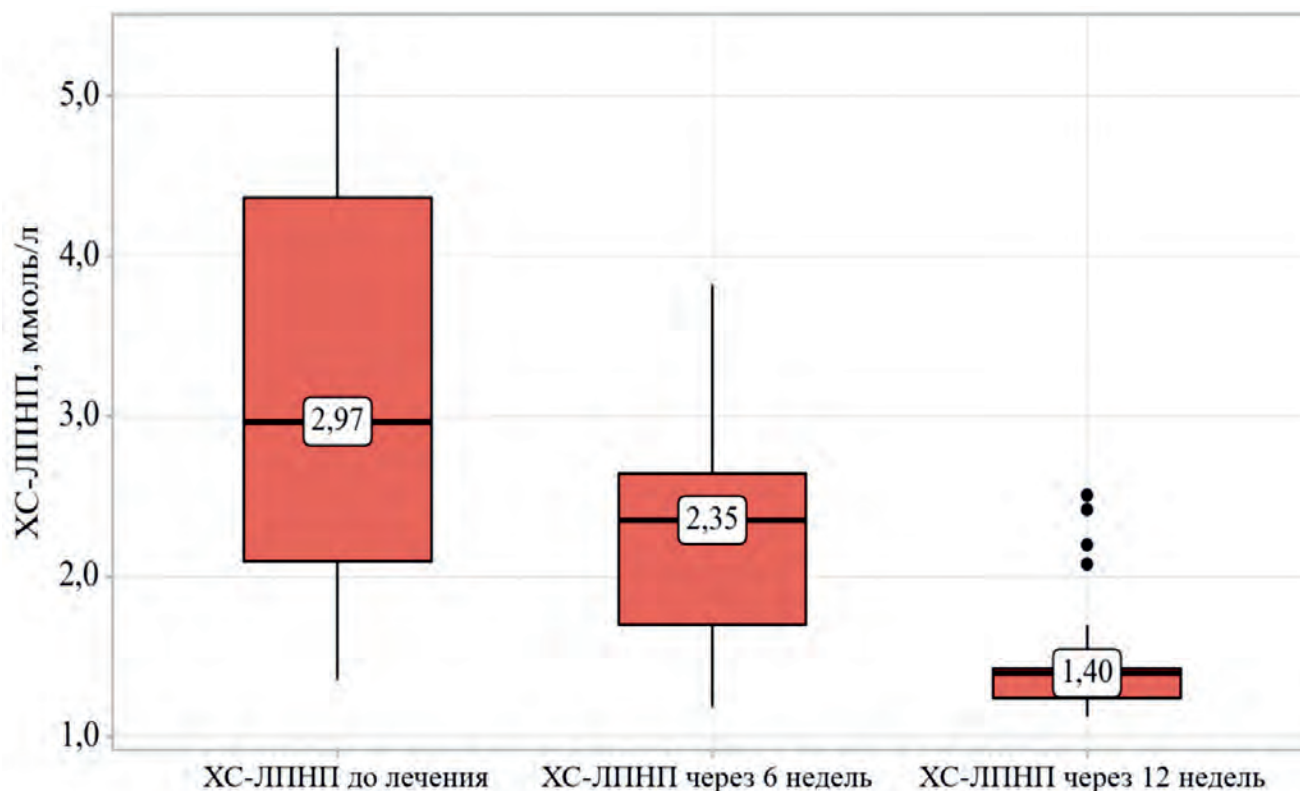


Рис. 1. Позитивная динамика достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у общей исследуемой субпопуляции
Fig. 1. Positive dynamics of achieving the target level of LDL-C in the common studied subpopulation

бидной патологии индекс аутофлуоресценции составил 2,79 [2,12; 4,00], через 12 нед. – 2,75 [2,02; 3,88], что демонстрирует более выраженное снижение при применении более интенсивных схем. Изменения уровня КПГ в подгруппах отражены в таблице 3.

Таблица 3. Динамика определения индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования в изучаемых подгруппах

Table 3. Dynamics of determination of the autofluorescence index of advanced glycation end products in the studied subgroups

Показатели	Подгруппа 1 Лп(а)+, n = 41	Подгруппа 2 Лп(а)-, n = 46	p
КПГ до лечения, Me [IQR]	4,00 [3,05; 4,90]	2,20 [1,85; 2,45]	< 0,001
КПГ через 6 недель, Me [IQR]	4,00 [3,00; 4,70]	2,10 [1,85; 2,40]	< 0,001
КПГ через 12 недель, Me [IQR]	3,80 [2,90; 4,55]	2,00 [1,80; 2,40]	< 0,001

Примечание: статистически значимый уровень $p < 0,05$.

На основе показаний данного аппаратно-программно-го комплекса по уровню КПГ и возрасту пациента с автоматическим присвоением градации индексу аутофлуоресценции резидуальный риск можно интерпретировать как очень высокий при значении искомого параметра выше 3. Очевидно, исходя из данных таблицы 3, что более высокие значения индекса аутофлуоресценции зафиксированы в подгруппе 1 у пациентов с гиперлиппротеинемией (а) на всех этапах исследования. С учетом цветовой идентификации прибора индекс аутофлуоресценции в диапазоне красного цвета (очень высокий риск) наблюдался у 54% пациентов на старте исследования ($n = 47$), после проведения коррекции дислипидемии и сопутствующей патологии – у 35,6% ($n = 31$) Регистрируемое снижение данного параметра на фоне проводимой терапевтической стратегии коррекции гиперхолестеринемии свидетельствует о перспективности тактики комплексного воздействия для возможной коррекции остаточного риска.

С целью оценки взаимосвязей зарегистрированных изменений уровня КПГ и Лп(а) на старте и финише клинического испытания в зависимости от достижения уровня ХС-ЛПНП на различных режимах терапии определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, описывалась сила связи по шкале Чеддока (табл. 4).

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи липопротеина (а) и индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования у испытуемых на момент входа в исследование и через 12 недель

Table 4. Correlations between Lp(a) and the autofluorescence index of AGEs in subjects at entry into the study and after 12 weeks

Показатель для подгруппы	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Лп(а)+ / КПГ до лечения	0,739	Высокая	< 0,001
Лп(а)+ / КПГ через 12 недель	0,762	Высокая	< 0,001
Лп(а)- / КПГ до лечения	0,795	Высокая	< 0,001
Лп(а)- / КПГ через 12 недель	0,774	Высокая	< 0,001

Примечание: Лп(а) – липопротеин (а), КПГ – конечные продукты гликирования, ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.
Note: Lp(a) – lipoprotein (a), AGEs – advanced glycation end products, ρ – Spearman's rank correlation coefficient.

При оценке взаимозависимости данных параметров была установлена прямая линейная связь уровня КПГ со значением Лп(а) как до, так и после лечения, именно для подгруппы с значением параметра Лп(а) более 0,5 г/л. Линейная связь получена в случае достижения целевого уровня ХС-ЛПНП вне зависимости от режима гиполипидемической терапии. Наблюдаемая зависимость КПГ от Лп(а) до лечения описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{КПГ до лечения}} = 3,398 \times X_{\text{Лп(а)}} + 1,271$, после лечения – $Y_{\text{КПГ через 12 нед.}} = 3,355 \times X_{\text{Лп(а)}} + 1,065$. Повышение уровня Лп(а) выше порогового сопровождается повышением показателя индекса аутофлуоресценции КПГ, что в совокупности можно интерпретировать как увеличение остаточного риска. Описанные корреляционные взаимосвязи на финише исследования в подгруппе с Лп(а) более 0,5 г/л можно проиллюстрировать диаграммой рассеивания (рис. 2).

При проведении дальнейшей интегральной оценки вклада показателя индекса аутофлуоресценции КПГ в предикцию высокого резидуального риска у пациентов был выполнен ROC-анализ модели однофакторной логистической регрессии прогнозирования высокого резидуального риска (рис. 3).

Повышение индекса аутофлуоресценции КПГ является прогностически значимым предиктором повышенного резидуального риска (AUC = 0,976; 95% ДИ: 0,918–1,000; $p < 0,001$). Пороговая вероятность в точке cut-off, определенная по критерию Юдена, составила 0,670. Чувствительность и специфичность прогностической модели оценены одинаково – в 93,3%.

Обсуждение

В исследуемой субпопуляции пациентов комплексный анализ анамнестических факторов выявил высокую статистическую значимость ассоциации распространенности инфаркта миокарда, сахарного диабета и мультифокального атеросклероза с гиперлиппротеинемией (а) как важного параметра остаточного риска, что объясняется высокими атерогенными и протромботическими свойствами данной частицы [7, 8]. Следует отметить, что интенсивность синтеза КПГ на биомолекулярном уровне также была выше у пациентов с гиперлиппротеинемией (а), что в общей связи детерминирует более высокий остаточный риск и согласуется с последними научными данными по изучению проблемы резидуального риска [11, 16].

Анализ корреляционной взаимосвязи гиперлиппротеинемии (а) и высокого значения индекса аутофлуоресценции КПГ у испытуемых на момент входа в исследование и через 12 нед. после достижения целевого значения ХС-ЛПНП демонстрирует высокую тесноту связи по шкале Чеддока. Это подтверждает перспективность неинвазивного динамического определения КПГ, в том числе как интегрального маркера именно остаточного риска, в то время как апробированные методики стратификации суммарного сердечно-сосудистого риска по индексу аутофлуоресценции известны уже длительное время [15]. Отметим важность комплексного определения и других возможных маркеров остаточного риска для данной субпопуляции, поскольку интеграция различных параметров создает персонализированный подход к ведению пациента. Фактически индекс аутофлуоресценции отражает накопление связанных фракций КПГ, образовавших прочные ковалентные связи с эластинами и коллагеном

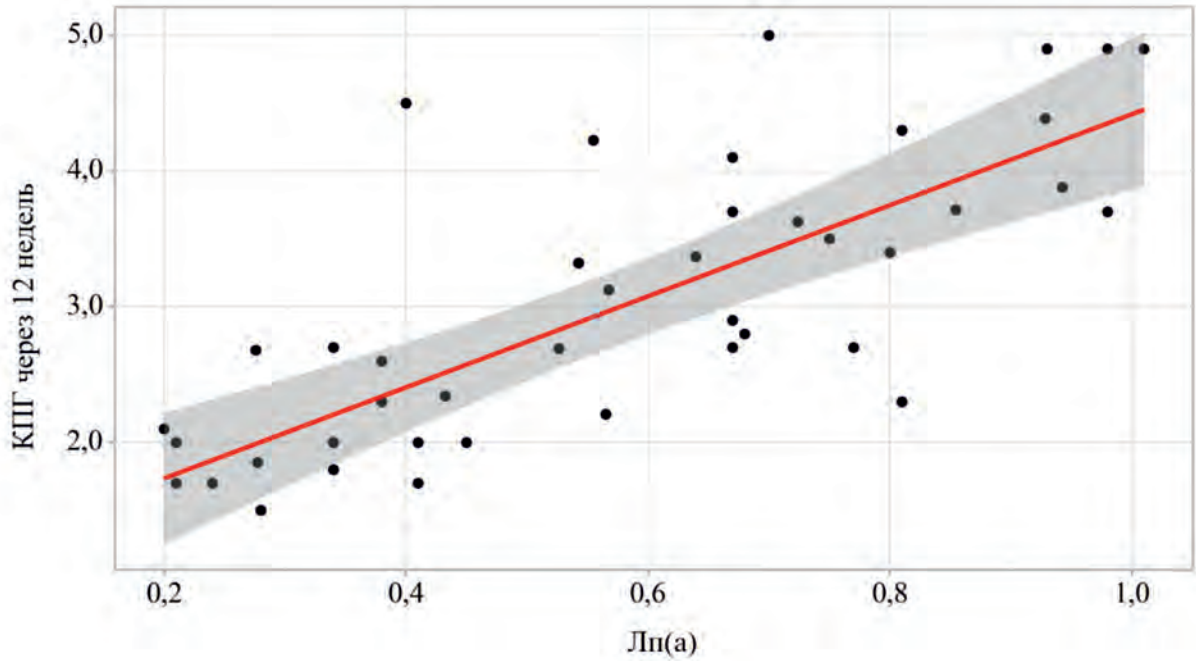


Рис. 2. График линейной зависимости конечных продуктов гликирования через 12 недель от уровня липопротеина (а) в подгруппе 1
 Fig. 2. Graph of the linear regression dependence of AGEs after 12 weeks on the level of Lp(a) in the phenotype of combined hypercholesterolemia in the subgroup 1

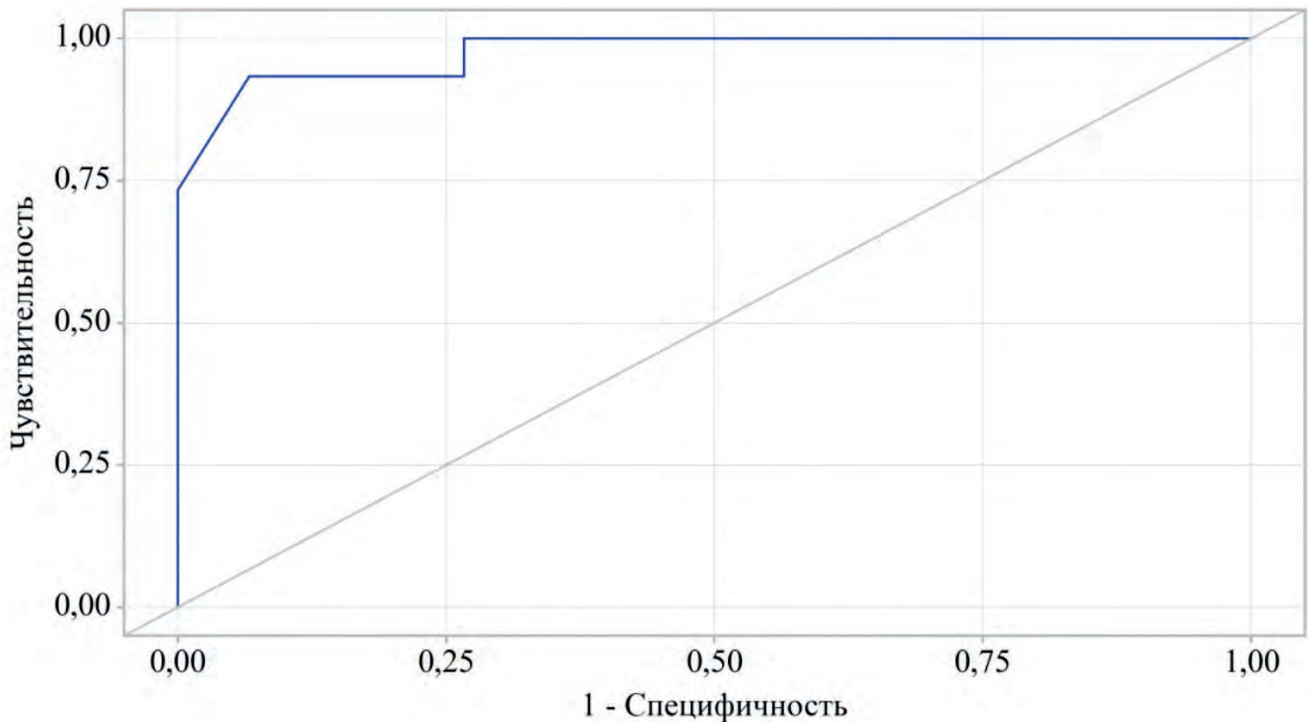


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования при прогнозировании очень высокого резидуального риска
 Fig. 3. ROC curve characterizing the discriminatory ability of advanced glycation end product autofluorescence index in predicting very high residual risk

кожи, что находится в прямой корреляции с количеством КПГ в стенке артериолы, т. к. КПГ способствуют усугублению эндотелиальной дисфункции и запуску фибротических процессов ремоделирования стенки сосуда. Отсюда на фоне оксидативного стресса и персистирующего низкоинтенсивного воспаления возникают микроповреждения комплекса интима медиа, инфильтрация стенки сосуда атерогенными липопротеинами и повышенная адгезия тромбоцитов; таким образом можно объяснить про-

грессирование атеросклероза и наличие потенциальной возможности наступления сосудистых катастроф [19]. Следовательно, три ведущих патогенетических звена остаточного риска (липидный, воспалительный, тромбоцитический компоненты) сходятся воедино в интегральном маркере накопления КПГ [17].

Потенциальная возможность по снижению значения данного показателя может быть объяснена за счет преимущественной оси действия: КПГ – рецептор к КПГ,

который может быть представлен трансмембранной или растворимой формой, притом за счет трансмембранной формы осуществляются проатерогенные эффекты, за счет растворимой – индукция провоспалительных факторов; таким образом, существует возможность связывания определенной фракции КППГ и их модуляции на фоне различных воздействий [18].

Статистически значимые корреляционные взаимосвязи, полученные при определении индекса аутофлуоресценции КППГ в ходе исследования, демонстрируют добавочную прогностическую ценность данного показателя при оценке остаточного риска. Преимуществом данной методики является некоторая динамичность показателя, которая была обнаружена в данном исследовании: при постоянном уровне Лп(а) и малой склонности его уровня к изменениям индекс аутофлуоресценции может меняться в ответ на проведение комплексной адекватной терапии ИБС и сопутствующей патологии, удержание целевого диапазона липидограммы, артериального давления, глюкозы и т. д.

Ограничения исследования: в проведенном исследовании не было выявлено статистически значимых взаимосвязей в отношении режима терапии (двойная или тройная комбинация) как определяющего фактора изменения значения индекса аутофлуоресценции, важен лишь факт достижения целевого значения ХС-ЛПНП. Однако существуют данные о потенциальной способности препаратов группы иРСК9 несколько снижать уровень Лп(а) [10]. Возможно, статистически значимые взаимосвязи не были получены в связи с небольшим объемом выборки и недостаточным количеством времени, что создает необходимость продолжать дальнейшие клинические исследования. Кроме того, ограничения исследования могут быть связаны с возможными изменениями кожи пациента (тургор, влажность, возможные повреждения, волосяной покров), которые механически могут препятствовать правильному определению КППГ.

Заключение

Таким образом, определение КППГ можно считать перспективным маркером комплексной неинвазивной оценки остаточного риска у пациентов со стабильной ИБС. Получены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между значением индекса аутофлуоресценции КППГ и повышенным уровнем Лп(а) на фоне достижения целевых параметров ХС-ЛПНП. Повышение искомого параметра Лп(а) ассоциировано с меньшей частотой достижения целевых значений атерогенных липопротеинов на стандартной двойной терапии. Исследование показало, что накопление КППГ на фоне гиперлипотеинемии (а) – комбинация факторов, которая в совокупности повышает остаточный риск, это позволяет использовать индекс аутофлуоресценции КППГ в качестве прогностического инструмента оценки остаточного риска, наряду с повышенным уровнем Лп(а) более 0,5 г/л. Таким образом, проблема остаточного риска порождает уникальные диагностические и терапевтические вызовы, требующие комплексного подхода к совершенствованию алгоритмов помощи больным ИБС.

Литература / References

- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Wadström B.N., Pedersen K.M., Wulff A.B., Nordestgaard B.G. Elevated remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes: a population-based prospective cohort study. *Diabetologia*. 2023;66(12):2238–2249. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06016-0>
- Brown T.M., Bittner V., Colantonio L.D., Deng L., Farkouh M.E., Limdi N. et al. Residual risk for coronary heart disease events and mortality despite intensive medical management after myocardial infarction. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14:260–270. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.004>
- Mach F., Visseren F.L.J., Cater N.B., Salhi N., Soronen J., Ray K.K. et al. Addressing residual risk beyond statin therapy: New targets in the management of dyslipidaemias—A report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *J. Clin. Lipidol.* 2024;18(5):e685–e700. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.07.001>
- Toso A., Leoncini M., Maioli M., Villani S., Bellandi F. Biomarkers of residual risk and all-cause mortality after acute coronary syndrome. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2025;21:100934. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.100934>
- Аверин А.Н., Понеделков А.В., Вакула И.М. Значение национальных проектов «Продолжительная и активная жизнь» и «Молодежь и дети» для достижения национальных целей развития России. *Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки*. 2025;7:13–18. <https://doi.org/10.24412/2220-2404-2025-7-1>
- Averin A.N., Ponedelkov A.V., Vakula I.M. The importance of the national projects “Long and active life” and “Youth and children” for the achievement of Russia’s national development goals. *Humanities, socio-economic and social sciences*. 2025;7:13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2220-2404-2025-7-1>
- Farukhi Z.M., Mora S. Lipoprotein(a) association with residual risk: what has inflammation got to do with it? *Eur. Heart J.* 2024;45(12):1055–1057. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae045>
- Shah N.P., Pajidipati N.J., McGarrath R.W., Navar A.M., Vemulapalli S., Blazing M.A. et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am. J. Cardiol.* 2020;126:94–102. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.043>
- Deshotel M.R., Sun C., Nambi V., Virani S.S., Matsushita K., Yu B. et al. Temporal Trends in Lipoprotein(a) Concentrations: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(21):e026762. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026762>
- Bittner V.A., Szarek M., Aylward P.E., Bhatt D.L., Diaz R., Edelberg J.M. et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(2):133–144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>
- Melita H., Manolis A.A., Manolis T.A., Manolis A.S. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: A Missing Link for Premature Atherosclerotic Heart Disease and/or Residual Risk. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022;79(1):e18–e35. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001160>
- Schwartz G.G., Giugliano R.P. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition after acute coronary syndrome or prior myocardial infarction. *Curr. Opin. Lipidol.* 2022;33(3):147–159. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000830>
- Perrone A., Giovino A., Benny J., Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. 18:3818196. <https://doi.org/10.1155/2020/3818196>
- Arshi B., Chen J., Ikram M.A., Kavousi M. Advanced glycation end-products, cardiac function and heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Diabetologia*. 2023;66:472–481. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05821-3>
- Chen C.Y., Zhang J.Q., Li L., Guo M.M., He Y.F., Dong Y.M. et al. Advanced glycation end products in the skin: molecular mechanisms, methods of measurement, and inhibitory pathways. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:837222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837222>
- Noothi S.K., Ahmed M.R., Agrawal D.K. Residual risks and evolving atherosclerotic plaques. *Mol. Cell. Biochem.* 2023;478:2629–2643. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04689-0>
- Diaz R., Li Q.H., Bhatt D.L., Bittner V.A., Baccara-Dinet M.T., Goodman S.G. et al. Intensity of statin treatment after acute coronary

- syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;28(1):33–43. <https://doi.org/10.1177/2047487320941987>
18. Shen C.Y., Lu C.H., Wu C.H., Li K.J., Kuo Y.M., Hsieh S.C. et al. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Molecules.* 2020;25(23):5591. <https://doi.org/10.3390/molecules25235591>
19. Атамась О.В., Антонюк М.В. Цитокиновый статус у больных с obstructивным коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(2):114–121. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121>
Atamas O.V., Antonyuk M.V. Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(2):114–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121>

Информация о вкладе авторов

Объедкова Н.Ю. осуществляла сбор, анализ данных, проводила статистическую обработку, подготовку текста рукописи; Маль Г.С. разработала концепцию и дизайн исследования, осуществляла редакцию текста и утверждение окончательного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Объедкова Наталья Юрьевна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия, e-mail: lewis77@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>.

Маль Галина Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия, e-mail: malgs@kursksmu.net; <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>.

Поступила 22.12.2025;
рецензия получена 22.01.2026;
принята к публикации 28.01.2026.

Information on author contributions

Obedkova N.Yu. - data collection and analysis, statistical processing, and manuscript preparation; Mal G.S. - study concept and design, text editing and approval of the final version of the manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Natalya Yu. Ob'edkova, Assistant, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, KSMU, Kursk, Russia, e-mail: lewis77@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>.

Galina S. Mal, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russia, e-mail: malgs@kursksmu.net; <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>.

Received 22.12.2025;
review received 22.01.2026;
accepted for publication 28.01.2026.