

# Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях

А.О. Чечеткин, Л.Д. Друина, А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская, С.И. Скрылев, М.М. Танашиян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Использование контрастных препаратов при ультразвуковом исследовании сосудов стало новым направлением в неинвазивной оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ), к важнейшим из которых относится характер ее неоваскуляризации. Однако остаются нерешенными вопросы, касающиеся точности методов количественной оценки неоваскуляризации бляшки.

**Цель исследования.** Оценить признаки нестабильности АСБ в сонных артериях по данным дуплексного сканирования с контрастным усилением с разработкой собственного подхода к количественной оценке неоваскуляризации.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 26 больных с каротидным атеросклерозом, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия ( $n=27$ ) с последующей морфологической верификацией бляшек. Всем пациентам выполнялось стандартное дуплексное сканирование и сканирование с введением контрастного вещества «Соновью».

**Результаты.** Неоваскуляризация выявлена во всех 27 АСБ по данным патоморфологического и ультразвукового исследования с контрастированием. Общее количество сосудов на  $1\text{ см}^2$  бляшки по результатам ультразвукового исследования составило  $6-51 [21\pm 14/\text{см}^2]$ , по результатам патоморфологического исследования –  $19-1224 [236\pm 249/\text{см}^2]$ . Согласно результатам ультразвукового исследования, абсолютные значения находились вблизи величины плотности сосудов диаметром  $\geq 30$  мкм в бляшке, определенной при патоморфологическом исследовании, и значимо от нее не отличались ( $p=0,67$ ). Сосуды диаметром  $<20$  мкм, составлявшие до 96% от всех микрососудов АСБ по морфологическим данным, при ультразвуковом исследовании не определяются. В одном случае изъязвление поверхности АСБ удалось выявить только после введения контрастного вещества. Наибольшие сложности при ультразвуковой оценке неоваскуляризации представляли бляшки с включением кальция различной степени выраженности.

**Заключение.** Ультразвуковое исследование с контрастированием может быть использовано как информативный метод неинвазивного определения признаков нестабильности АСБ, позволяющий достаточно точно оценивать неоваскуляризацию при диаметре микрососудов  $\geq 30$  мкм. Наличие кальция в АСБ может значительно влиять на результаты исследований.

**Ключевые слова:** атеросклероз сонных артерий, атеросклеротическая бляшка, неоваскуляризация, ультразвуковое исследование сосудов с контрастным усилением.

## Novel approaches to assessing the signs of atherosclerotic plaque instability in the carotid arteries

Andrey O. Chechetkin, Lyudmila D. Druina, Anna N. Evdokimenko, Tatyana S. Gulevskaya, Sergey I. Skrylev, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Application of contrast agents in vascular untrasonography has become a new direction in noninvasive assessment of signs of atherosclerotic plaque (ASP) instability; the type of plaque neovascularization being the major sign. However, questions regarding the accuracy of the methods for quantitative evaluation of plaque neovascularization are still to be answered.

**Objective.** To evaluate signs of ASP instability in the carotid arteries according to the contrast-enhanced duplex scanning data and to elaborate our own approach to quantitative evaluation of neovascularization.

**Materials and methods.** Twenty-six patients with carotid atherosclerosis who had been subjected to carotid endarterectomy ( $n=27$ ) followed by morphological plaque verification were enrolled in this study. All patients underwent standard duplex scanning and scanning using contrast agent SonoVue.

**Results.** Neovascularization was revealed in all 27 patients with ASP according to the pathomorphological and contrast-enhanced ultrasonography data. The total number of vessels per  $\text{cm}^2$  of plaque was  $6-51 [21\pm 14/\text{cm}^2]$  according to the ultrasonography data and  $19-1224 [236\pm 249/\text{cm}^2]$  according to the pathomorphological examination. According to the ultrasonography data, the absolute values were close to the density of plaque vessels  $\geq 30\text{ }\mu\text{m}$  in diameter determined during pathomorphological examination and did not differ significantly from this value ( $p = 0.67$ ). The morphology data show that vessels  $<20\text{ }\mu\text{m}$  in diameter, which constituted up to 96% of all microvessels in ASP, cannot be detected by ultrasonography. In one case, ulceration of the ASP surface was detected only by contrast medium injection. Calcified plaques with different degrees of calcination imposed the greatest difficulties when performing ultrasonic assessment of neovascularization.

**Conclusions.** Contrast-enhanced untrasonography can be used as an informative method to noninvasively detect signs of ASP instability enabling rather accurate assessment of neovascularization at microvessel diameter  $\geq 30\text{ }\mu\text{m}$ . Calcification of ASPs may significantly affect the study results.

**Keywords:** atherosclerosis of carotid arteries, atherosclerotic plaque, neovascularization, contrast-enhanced vascular ultrasonography.

## Введение

Атеросклеротическое поражение сонных артерий является одной из ведущих причин ишемического инсульта [1, 2]. На сегодняшний день, помимо наличия или отсутствия очаговой неврологической симптоматики, степень стеноза брахиоцефальных артерий остается главным показателем, на основании которого оценивается риск развития острого нарушения мозгового кровообращения и определяется дальнейшая тактика лечения [3]. Однако значимую роль при определении показаний к реконструктивному хирургическому вмешательству, равно как к выбору метода его выполнения, кроме степени стеноза артерий, играют признаки нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ).

В настоящее время к таким признакам, помимо структурных особенностей и состояния поверхности бляшки, стали относить неоваскуляризацию. До 80% новообразованных сосудов в бляшках различной локализации характеризуются структурными особенностями, включающими нарушение целостности эндотелиального пласта, неполноценные межэндотелиальные контакты и отсутствие слоя перицитов, что обуславливает их сниженную механическую прочность и склонность к разрыву, повышенную проницаемость для клеток крови и повторные кровоизлияния в бляшку, стимулирующие воспаление, окислительный стресс и дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса [4–7]. Указанные процессы также повышают риск развития изъязвления покрышки бляшки и, как следствие, инсульта вследствие обтурирующего атеротромбоза внутренней сонной артерии или эмболии дистально расположенных артерий головного мозга фрагментами тромба или бляшки.

На связь повышенной неоваскуляризации АСБ с развитием кровоизлияния в бляшку и острых ишемических церебральных событий указывает целый ряд работ. Так, V. Dunmore et al. [7], обследовав 91 больного после каротидной эндартерэктомии (КЭЭ), показали, что распространенность неоваскуляризации и кровоизлияние в АСБ с вовлечением более 50% ее объема обнаружено в основном у симптомных больных. R. Mofidi et al. [8] также показали значительно более высокую плотность микрососудов (МС) в АСБ со стенозом более 50% и кровоизлиянием, а также в нестабильных АСБ с неровной поверхностью у 73 больных после КЭЭ. W. Hellings et al. [9] представили результаты исследования 818 больных после КЭЭ. Плотность МС и кровоизлияния в АСБ были связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (инсульт, инфаркт миокарда), тогда как, вопреки традиционным взглядам, АСБ, состоящие из липидов, гладкомышечных клеток, коллагеновых волокон и кальцификатов, не были связаны с неблагоприятными клиническими событиями. В другом недавнем исследовании, проведенном D. Howard et al. [10], при анализе 1640 АСБ у симптомных больных была отмечена связь между характером неоваскуляризации бляшки и риском развития инсульта. Высокая плотность неоваскуляризации четко коррелировала с прогнозируемым одно- и пятилетним риском развития инсульта (OR 1,49 и OR 1,57;  $p=0,03$ ). К тому же наличие неоваскуляризации ассоциировалось с повышенным риском кровоизлияния в АСБ.

На современном этапе весьма важным направлением в оценке нестабильности АСБ, а следовательно, в коррекции стратегии профилактики инсульта, является разработка

методов выявления МС в структуре АСБ. Единственным неинвазивным методом исследования в режиме реального времени является ультразвуковое исследование (УЗИ) с введением контрастного вещества. Микропузырьковые контрастные вещества не оказывают токсического воздействия на почки и могут применяться независимо от степени снижения функции почек у пациента. В настоящее время наиболее широко применяемым во всем мире и единственным официально зарегистрированным в России препаратом является «Соноvue». Он представляет собой суспензию микропузырьков диаметром 2,5 мкм, окруженных упругой мембраной фосфолипидов и наполненных высокомолекулярным инертным газом гексафторидом серы. При внутривенном введении микропузырьки проходят по капиллярам легких и попадают в артериальную систему, где с током крови распределяются в организме так же, как эритроциты, а их размеры препятствуют выходу препарата за пределы сосудистого русла, поэтому «Соноvue» контрастирует исключительно сосуды. Под воздействием ультразвуковой волны микропузырьки демонстрируют особые акустические свойства: дают сильное отражение ультразвукового сигнала в отличие от эритроцитов и тканей. Таким образом, удается достичь примерно 1000-кратного усиления ультразвукового сигнала [11], что позволяет увидеть МС в структуре АСБ.

S. Feinstein [12] был первым, кто в 2004 г. сообщил о возможности определения неоваскуляризации АСБ сонной артерии при УЗИ с введением контрастного препарата. В последующие годы появилось достаточно большое количество работ, в которых проводилась ультразвуковая оценка неоваскуляризации АСБ в сравнении с морфологическими данными. Тем не менее на данный момент отсутствует единая схема и критерии оценки результатов УЗИ с контрастным усилением. Как правило, применяются качественный метод оценки степени неоваскуляризации по шкале от 0 до 3 и полуколичественный метод, основанный на анализе повышения интенсивности ультразвукового сигнала [13]. Оба метода имеют свои недостатки и не позволяют сделать вывод об эффективности и полноценности визуализации сосудистой сети бляшки. Кроме того, использование контрастов в УЗИ позволило не только определять микроваскуляризацию в бляшке, но и точнее оценивать состояние ее поверхности и степень стеноза [13, 14].

**Целью работы** стала оценка признаков нестабильности АСБ сонных артерий ультразвуковым методом с введением контрастного вещества с применением нового подхода к количественному анализу неоваскуляризации.

## Материалы и методы

В исследование вошло 26 пациентов (17 мужчин и 9 женщин; средний возраст  $62 \pm 10$  лет) с атеросклеротическими стенозами каротидного синуса  $\geq 60\%$ , которым было выполнено 27 операций КЭЭ (у одного больного – с двух сторон) с последующим патоморфологическим исследованием биоптатов бляшек. Оперированные стенозы имели симптомное течение в 7 случаях (26%) и асимптомное – в 21 случае (74%). Клинические симптомы ишемии головного мозга у 2 больных проявлялись транзиторными ишемическими атаками, у 2 – «малым» инсультом и у 3 – инсультом со стойкой неврологической симптоматикой.

Всем пациентам до операции выполнили стандартное цветное дуплексное сканирование (ДС) ветвей дуги аорты

и ДС с контрастным усилением сонных артерий со стороны проведенной операции на приборе iU22 (Philips) линейным датчиком L9-3. При стандартном УЗИ определяли следующие характеристики АСБ: эхогенность, наличие кальциноза, состояние поверхности, степень стеноза.

Все пациенты и лечащий врач перед проведением УЗИ с контрастным усилением подписывали информированное согласие, одобренное местным этическим комитетом. Для оценки неоваскуляризации АСБ внутривенно болюсно вводили 2,4 мл эхоконтрастного препарата «Соноvue» (Вгассо, Италия), растворенного в 5 мл 0,9% физиологического раствора. Сразу после этого через тот же внутривенный катетер болюсно вводили 5 мл физиологического раствора. Осложнений во время проведения процедуры и в ближайший послеоперационный период отмечено не было.

ДС проводили с помощью специализированного режима ("contrast general") получения изображений при низком механическом индексе (MI 0,06). Диагностика МС велась на основании визуализации в структуре АСБ отдельных мелкоочечных, подвижных («мерцающих»), гиперэхогенных сигналов, получаемых от микропузырьков введенного контрастного препарата.

Разработанная нами методика (заявка на изобретение № 201612440 от 13.07.2016) заключалась в том, что во время исследования записывали видеоклип на протяжении 3 мин от начала введения эхоконтрастного препарата. После окончания обследования сохраненные данные переносили с ультразвукового прибора через сетевой кабель на персональный компьютер, оснащенный рабочей станцией с программным обеспечением QLAB, где в специализированном режиме VPQ (количественный анализ сосудистых бляшек) с покадровой записью видеоклипа производили количественный подсчет МС в структуре АСБ (разработанный авторами метод). Для оценки плотности расположения сосудов в бляшке при ДС использовали 20 изображений из покадровой записи исследования, расположенных на одинаковом расстоянии друг от друга. На каждом изображении обводили площадь бляшки и подсчитывали количество сосудов в пределах обведенной площади. Плотность сосудов на 1 см<sup>2</sup> бляшки рассчитывали путем деления суммы всех сосудов на 20-ти изображениях на сумму площадей бляшек на этих изображениях. Для того чтобы отличить МС от включений кальция, имеющих сходную с МС интенсивность свечения при ультразвуковом исследовании с контрастированием, использовали соседние кадры: сосуд ветвится, в то время как кальций постоянно находится на одном месте.

Обработка выделенных при КЭЭ бляшек проводилась стандартным способом, срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по методу ван Гизона, после чего препараты сканировали с использованием сканера Aregio AT2 при 400-кратном увеличении изображения. На полученных изображениях обводили площадь АСБ, определяли диаметр всех расположенных в бляшке сосудов, подсчитывали их количество, в т.ч. сосудов различного диаметра на 1 см<sup>2</sup> бляшки. Полученные результаты сравнивали с данными УЗИ с контрастированием.

Статистический анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена и критерия Манна-Уитни. Критерии считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты работы

При стандартном ультразвуковом исследовании были определены характеристики АСБ, которые представлены в табл. 1. Средняя степень стеноза сонных артерий составила  $83 \pm 10\%$ .

Как видно из табл. 1, у подавляющего большинства больных были выявлены гетерогенные по структуре АСБ (93%), а бляшки, в которых доминировал гипозохогенный компонент, составили 59%. Эти находки нашли свое подтверждение при патоморфологическом исследовании биоптатов АСБ: в подавляющем большинстве бляшек (24 бляшки, 89%) присутствовали очаги атероматоза различного размера, при этом в 63% случаев (17 бляшек) атероматоз являлся преобладающим компонентом бляшки. В 7 наблюдениях (26%) выявлены крупные очаги кровоизлияния в бляшку.

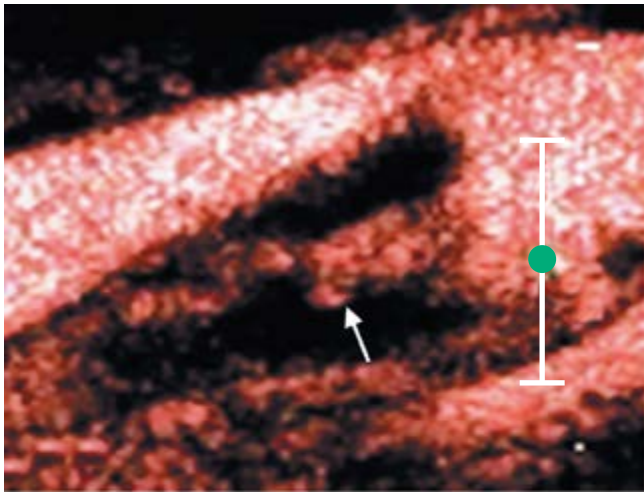
Кальциноз различной степени выраженности, по данным ДС, в АСБ встречался почти в половине случаев (44%). По данным патоморфологического исследования, в большинстве бляшек (20 бляшек, 74%) обнаруживались отложения кальция в виде очагов пылевидного обызвествления или кальцификатов разного размера, хотя обызвествление, как преобладающий компонент бляшки, отмечено лишь в 7 случаях (26%). Это указывает на недостаточную разрешающую способность ультразвукового метода для оценки мелких кальцификатов.

Несмотря на то, что, по данным ДС, бляшки с неровной поверхностью диагностировали несколько чаще (59%), чем с ровной (41%), не было выявлено ни одного случая с изъязвленной поверхностью (табл. 1). Введение контрастного вещества позволило выявить одну бляшку с изъязвленной поверхностью (рис. 1). При этом проведенное патоморфологическое исследование продемонстрировало наличие изъязвления покрывки в 2 АСБ.

Контрастный препарат заполнял просвет сонных артерий на 4–14 сек (медиана 11 сек) от момента введения, МС в АСБ начинали определяться на 8–34 сек (медиана 19 сек), а интервал времени между появлением контраста в сонных артериях и визуализацией МС составил от 4 до 14 сек (медиана 8 сек).

Таблица 1. Ультразвуковые характеристики АСБ в сонных артериях

Характеристики АСБ	Количество АСБ (%)
<b>Структура бляшки</b> (классификация Gray-Wealy [15]):	
• гомогенная гипозохогенная	2 (7%)
• гетерогенная с преобладанием гипозохогенного компонента	14 (52%)
• гетерогенная с преобладанием гиперэхогенного компонента	11 (41%)
• гомогенная гиперэхогенная	0 (0%)
<b>Наличие кальция в структуре бляшки:</b>	
• нет	15 (56%)
• небольшие включения	9 (33%)
• значительное количество	3 (11%)
<b>Поверхность бляшки:</b>	
• ровная	11 (41%)
• неровная	16 (59%)
• с изъязвлением	0 (0%)



А



В

Рис. 1. Изъязвление покрышки бляшки в области атероматоза. А – ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Бляшка с неровной поверхностью и областью изъязвления (указана стрелкой); В – очаги деструкции покрышки бляшки (указаны стрелками) с массивным организующимся кровоизлиянием в бляшку, окраска гематоксилином и эозином. Микропланар

Fig. 1. Ulceration of the fibrous cap of a plaque in the atheromatous focus. А – contrast-enhanced ultrasonography. A plaque with non-smooth surface and the ulcerated area (shown with an arrow); В – lytic lesions of the fibrous cap of the plaque (shown with arrows) with a massive hemorrhage into the plaque; hematoxylin and eosin staining. Microplanar lens

При ультразвуковом исследовании с контрастированием и патоморфологическом исследовании новообразованные сосуды были выявлены во всех 27 бляшках. Общее количество сосудов на 1 см<sup>2</sup> бляшки по результатам ДС с контрастированием составило 6–51 [21±14/см<sup>2</sup>], по результатам патоморфологического исследования – 19–1224 [236±249/см<sup>2</sup>].

При этом результаты ДС с контрастированием высоко коррелировали с данными патоморфологического исследования бляшки, касающимися плотности сосудов различного диаметра (табл. 2). Кроме того, абсолютные значения УЗИ находились вблизи значения плотности сосудов диа-

метром ≥ 30 мкм в бляшке, определенной при патоморфологическом исследовании, и значимо от нее не отличались (p=0,77).

Не было выявлено достоверных различий в количестве МС по данным УЗИ и патоморфологического исследования при сравнении подгрупп больных с симптомным и асимптомным течением стеноза. Однако следует отметить, что недавние клинические проявления острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне стенозированных сонных артерий (1 и 2 мес от проведения ДС) были лишь у 2 из 7 больных. У оставшихся 5 больных этот срок составил от 1 года до 10 лет (медиана 2,5 лет). Также не было выявлено различий между количеством МС и процентом стеноза сонных артерий.

В табл. 3 представлены данные о характере расположения и локализации МС в АСБ, по данным УЗИ с контрастным усилением.

Результаты УЗИ с контрастным усилением в целом хорошо совпадали с результатами патоморфологического исследования в отношении расположения сосудов в бляшке. Отмечен различный характер распределения, количе-

Таблица 2. Корреляция между плотностью микрососудов в бляшке, по результатам ультразвукового исследования с введением контрастного препарата, и плотностью микрососудов различного диаметра, по результатам патоморфологического исследования (коэффициент корреляции Спирмена)

Количество сосудов на 1 см <sup>2</sup> бляшки	R	p
Все сосуды	0,46	0,015
Сосуды диаметром <20 мкм	0,41	0,033
Сосуды диаметром ≥20 мкм	0,70	0,00005
Сосуды диаметром ≥30 мкм	0,76	0,000005
Сосуды диаметром ≥40 мкм	0,75	0,000008
Сосуды диаметром ≥50 мкм	0,69	0,00006
Сосуды диаметром ≥60 мкм	0,70	0,00005
Сосуды диаметром ≥70 мкм	0,68	0,00009
Сосуды диаметром ≥80 мкм	0,65	0,0002

Таблица 3. Локализация и характер расположения микрососудов в бляшке

Неоваскуляризация	Количество АСБ (%)
Преимущественная локализация в АСБ:	
• вблизи адвентиции сосуда	2 (7,5%)
• в толще бляшки	3 (11%)
• вблизи просвета сосуда	6 (22%)
• равномерное расположение по всей бляшке	1 (4%)
• вблизи адвентиции сосуда и в толще бляшки	10 (37%)
• вблизи адвентиции и просвета сосуда в толще бляшки и вблизи просвета сосуда	2 (7,5%)
• просвета сосуда	3 (11%)
Характер расположения в АСБ:	
• отдельно расположенные сосуды	13 (48%)
• групповые скопления сосудов	9 (33%)
• отдельно расположенные и групповые скопления сосудов (смешанный)	5 (19%)

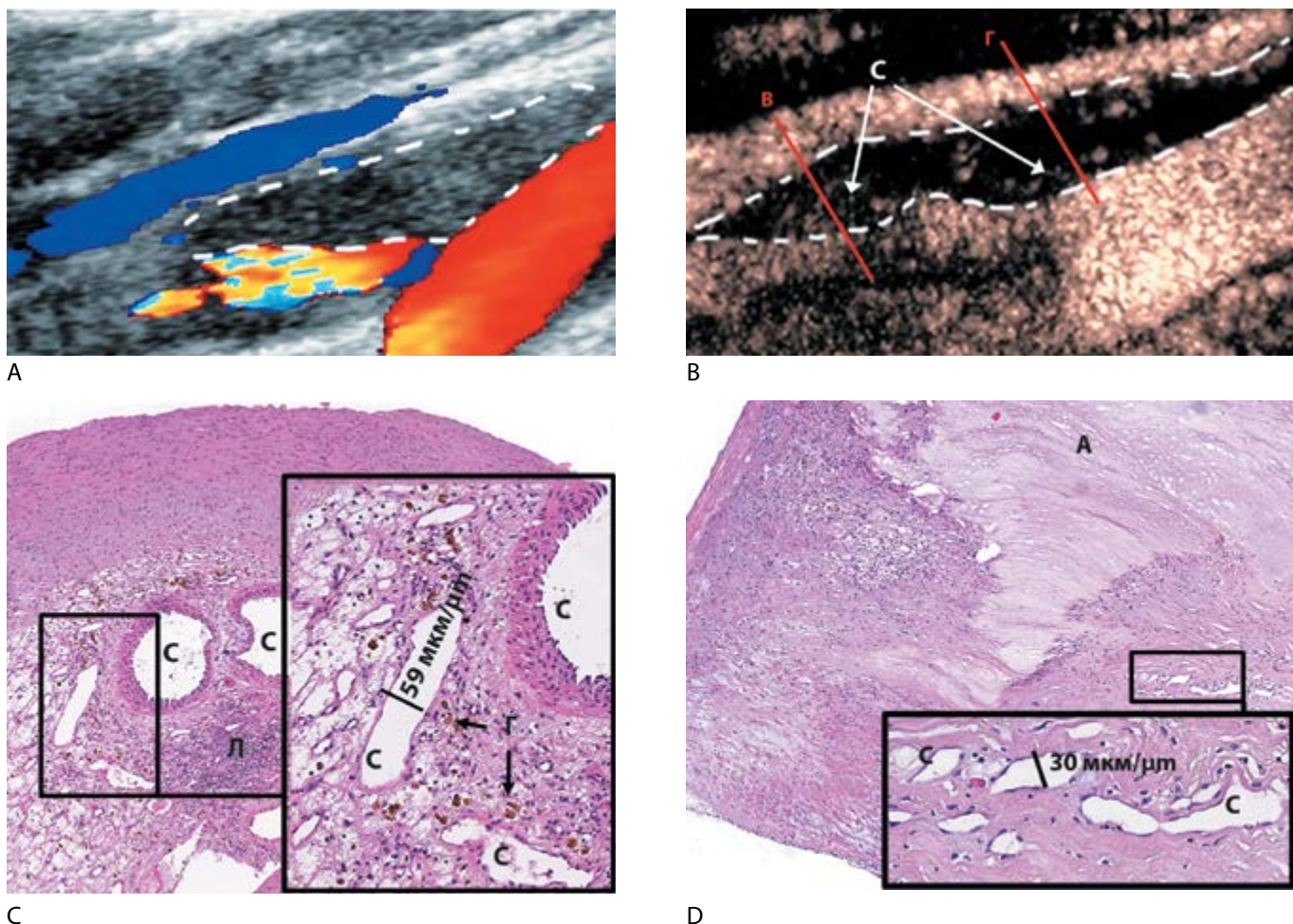


Рис. 2. Новообразованные сосуды в атеросклеротической бляшке сонной артерии по данным морфологического и ультразвукового исследований. А – преимущественно гипозоногенная бляшка (обозначена пунктирной линией) в режиме цветового доплеровского картирования; В – умеренно васкуляризованная бляшка (обозначена пунктирной линией) при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением (красными линиями указаны участки, соответствующие нижеприведенным поперечным срезам бляшки; С – сосуды); С – организованный васкуляризованный пристеночный тромб, представленный рыхлой соединительной тканью с многочисленными сосудами разного диаметра (С), глыбками гемосидерина (D) и лимфоцитарным инфильтратом (Л) (окраска гематоксилином и эозином); D – бляшка с крупным очагом атероматоза (А) и расположенными по его периферии сосудами (С) (окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 2. Neovascularity in an atherosclerotic plaque of the carotid artery according to the morphological and ultrasonography data. А – a predominantly hypoechoic plaque (shown with a dashed line) imaged by color flow Doppler mapping; В – moderately vascularized plaque (shown with a dashed line) imaged by contrast-enhanced ultrasonography (the regions corresponding to the transverse cross-sections of the plaque presented below are shown with red lines, V – vessels); С – an organized vascularized mural thrombus consisting of connective tissue with multiple vessels of different diameter (V), hemosiderin aggregates (H) and lymphocytic infiltrate (L) (hematoxylin and eosin staining); D – a plaque with a large atheromatous focus (A) and vessels (V) located at its periphery (hematoxylin and eosin staining)

ства и размера МС в различных по эхогенности участках (рис. 2А, В). В пределах гипозоногенных областей, соответствующих атероматозу по морфологическим данным, МС, как правило, отсутствовали или были единичными. МС обычно располагались вокруг таких областей (рис. 2D), были отчетливо видны из-за большого диаметра и малого количества. В области ряда гипозоногенных участков при УЗИ наблюдалось относительно равномерное распределение мелких МС. Морфологическое исследование продемонстрировало плотное скопление липофагов в данных областях, расположенных, как правило, по периферии атероматоза, с хорошо развитой «сосудистой сетью».

Относительно равномерное распределение мелких МС при УЗИ также отмечалось в зонах средней эхогенности, соответствующих, по морфологическим данным, фиброзной ткани с относительно рыхло расположенными коллаген-

новыми волокнами. В ряде таких областей в дополнение к тонкой «сосудистой сети» также выявлялись крупные отдельно расположенные сосуды (рис. 2В). Морфологический анализ указанных областей выявил наличие организованных васкуляризованных пристеночных тромбов (рис. 2С). Тем не менее в участках средней эхогенности бляшки МС, как правило, отсутствовали или были единичными. Такого рода участки в большинстве случаев соответствовали плотно упакованным коллагеновым волокнам с расположенными в их пределах мелкими сосудами диаметром <20 мкм.

Наибольшие трудности при подсчете количества МС при УЗИ представляли бляшки с включением кальция различной степени выраженности. По патоморфологическим данным, кальцификаты часто наблюдались в преимущественно фиброзных бляшках. Большинство МС в таких

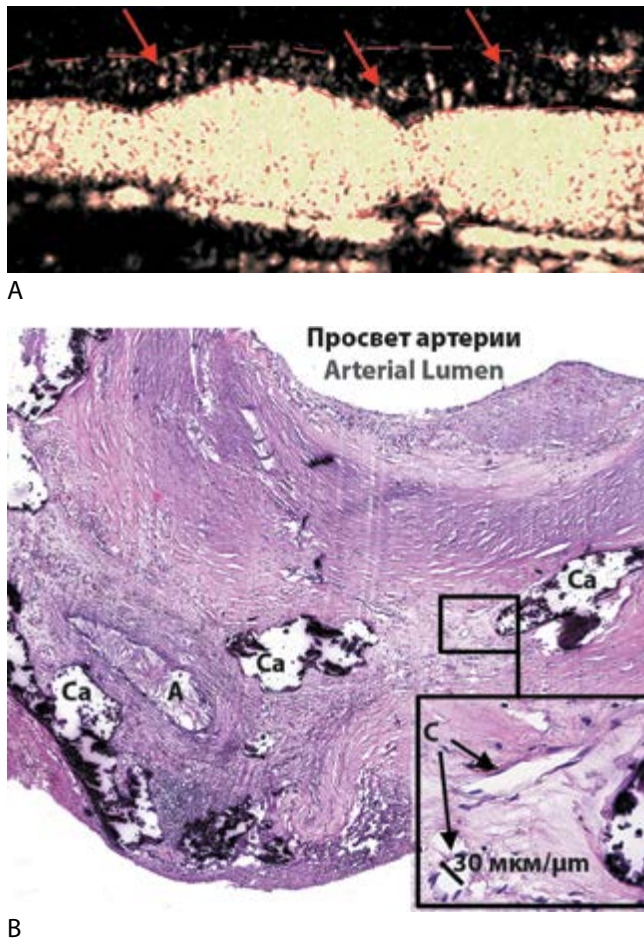


Рис. 3. Кальцификаты и новообразованные сосуды в атеросклеротической бляшке сонной артерии (сопоставление результатов морфологического и ультразвукового исследований).

А – многочисленные кальцификаты, ошибочно принятые за сосуды (указаны стрелкой), при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением; В – атеросклеротическая бляшка, представленная преимущественно плотной волокнистой соединительной тканью с многочисленными кальцификатами неправильной формы (Ca), небольшим очагом атероматоза (А) и единичными сосудами (С), окрашена гематоксилином и эозином

Fig. 3. Calcificates and neovasculature in an atherosclerotic plaque in the carotid artery (comparing the morphological and ultrasonography data). А – multiple calcificates mistaken for vessels (shown with an arrow) imaged by contrast-enhanced ultrasonography; В – an atherosclerotic plaque consisting mainly of dense fibrous tissue with multiple calcificates of irregular shape (Ca), a small atheromatous focus (A), and single vessels (C). Hematoxylin and eosin staining

бляшках располагалось вокруг кальцификатов, сливаясь с ними при УЗИ. Кальцификаты часто имели ветвистую причудливую форму, в значительной степени напоминающую «сосудистое дерево» при УЗИ (рис. 3А), в связи с чем несколько АСБ исходно были классифицированы как обильно васкуляризованные, хотя последующее морфологическое исследование продемонстрировало немногочисленные сосуды, расположенные преимущественно вокруг кальцификатов (рис. 3В).

## Обсуждение

Проведенное исследование выявило, что МС в структуре АСБ при УЗИ с контрастированием достаточно четко визуализируются и могут быть определены при диаметре МС

более 20 мкм. Данная величина значительно ниже 100 мкм, предполагаемого нижнего предела разрешающей способности метода, указанного ранее М. Kaspar et al. [16]. Тем не менее авторы не привели какой-либо доказательной базы или результатов клинико-морфологического сопоставления в подтверждение своего предположения.

Существует несколько подходов к оценке неоваскуляризации в структуре АСБ. Согласно одному из способов, для определения степени неоваскуляризации используется градация шкалы от 0 до 3, где 0 – это ее отсутствие, 1 – умеренная степень, 2 – средняя степень и 3 – выраженная степень [17]. Согласно другой классификации, основанной также на качественном анализе, выделяют 3 степени: 1) слабая степень – при наличии движущихся МП, расположенных в бляшке ближе к адвентиции сосуда; 2) умеренная степень – при наличии движущихся МП, не достигающих центра или покрышки бляшки; 3) выраженная степень – при наличии движущихся МП в центре бляшки и у покрышки [18]. Несмотря на то, что методы достаточно легко выполнимы, они весьма субъективны, т.к. основаны только на визуальной оценке, где учитывается лишь приблизительное количество МС и нет четкого разграничения с кальцификатами, также дающими высокоинтенсивный ультразвуковой сигнал. Для того чтобы повысить надежность исследования, были предложены полуколичественные методы оценки МС в бляшке с использованием специализированного программного обеспечения. А. Нооги et al. [19] разработали алгоритм автоматической оценки неоваскуляризации, согласно которому рассчитывалось соотношение площади неоваскуляризации к общей площади бляшки при контрастном исследовании. Авторы указывали на наличие хорошей корреляции с площадью неоваскуляризации при морфологическом исследовании. Японскими исследователями был предложен другой способ количественной оценки васкуляризации бляшки, который основывается на сравнении интенсивности ультразвукового сигнала с помощью построения кривой время–интенсивность [20]. Однако данные подходы также имели свои недостатки. Во-первых, выбирался только один кадр со срезом бляшки, а полученный результат о количестве МС экстраполировался на всю бляшку, что неизбежно искажало результат оценки неоваскуляризации. Во-вторых, полученный результат выражался в дБ (децибелл) без подсчета количества МС, что дает лишь косвенное представление о степени неоваскуляризации.

Мы предложили количественный метод оценки неоваскуляризации, состоящий в расчете абсолютного количества МС на 1 см<sup>2</sup> бляшки. Заявленный способ обладает высокой достоверностью и точностью в определении количества МС в АСБ сонных артерий по сравнению со всеми вышеизложенными, что подтверждается хорошей корреляцией и близким совпадением с морфологическими данными, поскольку абсолютные значения при УЗИ с контрастным усилением находились вблизи величины плотности сосудов диаметром  $\geq 30$  мкм в бляшке и существенно от нее не отличались. Кроме того, анализ всей толщины бляшки благодаря оценке 20 равноудаленных друг от друга изображений из кадрового записи и разработанный алгоритм дифференцировки МС и кальцификатов значительно повышают точность оценки и позволяют судить о фактической степени неоваскуляризации бляшки.

В ряде исследований указывается, что плотность неоваскуляризации в бляшке была выше при симптомном стено-

зе сонных артерий [21, 22]. Однако в нашем исследовании не было получено различий в степени неоваскуляризации при сравнении подгрупп больных с симптомным и асимптомным течением каротидного стеноза. Такие результаты могут быть связаны с небольшим числом «симптомных» бляшек. Другим возможным объяснением расхождения результатов может быть давность произошедших острых ишемических церебральных событий у большинства пациентов с симптомным стенозом: у 5 из 7 больных острые нарушения мозгового кровообращения имели место от 1 года до 10 лет до КЭЭ, вследствие чего на момент проведения исследования структура бляшки могла претерпеть значительные изменения за счет репаративных процессов на фоне проводившегося консервативного лечения.

Также в нашем исследовании не было получено различий в васкуляризации АСБ в зависимости от степени каротидного стеноза, что отмечалось в других работах, где приводятся данные о большей плотности МС в бляшке при повышении степени стеноза [20, 23]. По нашему мнению, это объясняется отсутствием значительного разброса значений степени стеноза в настоящем исследовании, поскольку все больные имели очень высокую степень стенозирования сонных артерий (в среднем  $83 \pm 10\%$ ).

Обычное ДС имеет слабую чувствительность в оценке изъязвления поверхности АСБ, которое соответствует внутрибляшечному кровоизлиянию и указывает на ее нестабильность [24]. Нами не было выявлено АСБ с изъязвлением

без введения контраста. Однако использование последнего позволило диагностировать одну бляшку с изъязвлением у больного с симптомным каротидным стенозом. Один случай изъязвления АСБ, подтвержденного при патоморфологическом исследовании, не был диагностирован. Возможной причиной расхождения данных являлся небольшой размер дефекта поверхности бляшки ( $300 \times 400$  мкм).

## Заключение

Ультразвуковое исследование с введением контрастного препарата является новым, информативным и многообещающим направлением диагностики, дополняющим стандартное обследование, позволяя в режиме реального времени оценивать признаки нестабильности АСБ (неоваскуляризацию, состояние поверхности).

Предложенный нами способ количественного подсчета МС в бляшке позволяет точнее подходить к оценке ее неоваскуляризации в отличие от существующих качественного и полуколичественного подходов и, таким образом, получать более объективную информацию о степени ее нестабильности. Полученные данные расширяют представление о характере неоваскуляризации АСБ сонных артерий, а также могут быть использованы с целью оптимизации алгоритма профилактики и лечения пациентов с каротидным атеросклерозом.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Танашян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Анн. клинич. и эксперим. неврологии*. 2013; 7 (4): 4–9.
2. Танашян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз сонных артерий и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Клинич. фармакология и терапия*. 2011; 20 (5): 79–82.
3. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 19 (2).
4. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологич. вестник. Журн. им. В.М. Бехтерева*. 2007; XXXIX (1): 12–16.
5. Alonso A., Artemis D., Hennerici M. Molecular Imaging of Carotid Plaque Vulnerability. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 39 (1): 5–12. DOI: 10.1159/000369123. PMID: 25547782.
6. Doyle B., Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (21): 2073–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.089. PMID: 17531655.
7. Dunmore B., McCarthy M., Naylor A. et al. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques. *J Vasc Surg* 2007; 45 (1): 155–9. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.08.072. PMID: 17210401.
8. Mofidi R., Crotty T., McCarthy P. et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br J Surg*. 2001; 88 (7): 945–50. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01823.x. PMID: 11442525.
9. Hellings W., Peeters W., Moll F. et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation*. 2010; 121 (17): 1941–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887497. PMID: 20404256.
10. Howard D., van Lammeren G., Rothwell P. et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk. *Stroke* 2015; 46 (1): 182–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007221. PMID: 25477221.
11. Соновью. Научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. 2013; 6–40.
12. Feinstein S. The powerful microbubble: from bench to bedside, from intravascular indicator to therapeutic delivery system, and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(2): H450–7. DOI: 10.1152/ajpheart.00134.2004. PMID: 15277188.
13. Saha S., Gourineni V., Feinstein S. The Use of Contrast-enhanced Ultraso-

## References

1. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Gulevskaya T.S. et al. [Progressive cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical and morphological aspects]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 7 (4): 4–9. (In Russ.)
2. Tanashyan M.M., Lagoda O.V. [Carotid atherosclerosis and ischaemic cerebrovascular accidents]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2011; 20 (5): 79–82. (In Russ.)
3. [National guidelines for management of patients with diseases of carotid arteries]. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013; 19 (2). (In Russ.)
4. Tanashyan M.M., Suslina Z.A., Ionov V.G. et al. [Status of endothelial function in patients with ischemic stroke with atherosclerosis of the carotid arteries of varying degrees]. *Nerologichesky vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva*. 2007; XXXIX (1): 12–16. (In Russ.)
5. Alonso A., Artemis D., Hennerici M. Molecular Imaging of Carotid Plaque Vulnerability. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 39 (1): 5–12. DOI: 10.1159/000369123. PMID: 25547782.
6. Doyle B., Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (21): 2073–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.089. PMID: 17531655.
7. Dunmore B., McCarthy M., Naylor A. et al. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques. *J Vasc Surg* 2007; 45 (1): 155–9. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.08.072. PMID: 17210401.
8. Mofidi R., Crotty T., McCarthy P. et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br J Surg*. 2001; 88 (7): 945–50. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01823.x. PMID: 11442525.
9. Hellings W., Peeters W., Moll F. et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation*. 2010; 121 (17): 1941–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887497. PMID: 20404256.
10. Howard D., van Lammeren G., Rothwell P. et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk. *Stroke* 2015; 46 (1): 182–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007221. PMID: 25477221.
11. [SonoVue. The dynamic contrast enhancement in real time]. *Scientific monograph*. 2013; 6–40. (In Russ.)
12. Feinstein S. The powerful microbubble: from bench to bedside, from intravascular indicator to therapeutic delivery system, and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(2): H450–7. DOI: 10.1152/ajpheart.00134.2004. PMID: 15277188.
13. Saha S., Gourineni V., Feinstein S. The Use of Contrast-enhanced Ultraso-

nography for Imaging of Carotid Atherosclerotic Plaques: Current Evidence, Future Directions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2016; 26 (1): 81–96. DOI: 10.1016/j.nic.2015.09.007. PMID: 26610662.

14. Filis K., Toufektzian L., Galyfos G. et al. Assessment of the vulnerable carotid atherosclerotic plaque using contrast-enhanced ultrasonography. *Vascular.* 2016. Review. DOI: 10.1177/1708538116665734. PMID: 27580821.

15. Gray-Weale A., Graham J., Burnett J. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988; 29(6): 676–81. PMID: 3062007.

16. Kaspar M., Partovi S., Aschwanden M. et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14047. DOI: 10.4414/smw.2015.14047. PMID: 25588141

17. Müller H., Viaccoz A., Kuzmanovic I. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neo-vascularization: accuracy of visual analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2014; 40(1): 18–24. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.08.012.

18. Hjelmgren O., Johansson L., Prah U. et al. A study of plaque vascularization and inflammation using quantitative contrast-enhanced US and PET/CT. *Eur J Radiol* 2014; 83 (7): 1184–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.021. PMID: 24767629.

19. Hoogi A., Adam D., Hoffman A. et al. Carotid Plaque Vulnerability: Quantification of Neovascularization on Contrast-Enhanced Ultrasound With Histopathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology.* 2011; 196: 431–436. DOI: 10.2214/AJR.10.4522. PMID: 21257897.

20. Saito K., Nagatsuka K., Ishibashi-Ueda H. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. *Stroke* 2014; 45 (10): 3073–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006483. PMID: 25158775.

21. Xiong L., Deng Y.B., Zhu Y. et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology.* 2009; 251 (2): 583–9. DOI: 10.1148/radiol.2512081829. PMID: 19304920.

22. Giannoni M., Vicenzini E., Citone M. et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37 (6): 722–7. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.12.028. PMID: 19328729.

23. Staub D., Partovi S., Schinkel A. et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011; 258 (2): 618–26. DOI: 10.1148/radiol.10101008. PMID: 20971776.

24. ten Kate G., Sijbrands E., Staub D. et al. Noninvasive imaging of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35: 556–591. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2010.09.002. PMID: 20974314.

nography for Imaging of Carotid Atherosclerotic Plaques: Current Evidence, Future Directions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2016; 26 (1): 81–96. DOI: 10.1016/j.nic.2015.09.007. PMID: 26610662.

14. Filis K., Toufektzian L., Galyfos G. et al. Assessment of the vulnerable carotid atherosclerotic plaque using contrast-enhanced ultrasonography. *Vascular.* 2016. DOI: 10.1177/1708538116665734. PMID: 27580821.

15. Gray-Weale A., Graham J., Burnett J. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988; 29(6): 676–81. PMID: 3062007.

16. Kaspar M., Partovi S., Aschwanden M. et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14047. DOI: 10.4414/smw.2015.14047. PMID: 25588141

17. Müller H., Viaccoz A., Kuzmanovic I. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neo-vascularization: accuracy of visual analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2014; 40(1): 18–24. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.08.012.

18. Hjelmgren O., Johansson L., Prah U. et al. A study of plaque vascularization and inflammation using quantitative contrast-enhanced US and PET/CT. *Eur J Radiol* 2014; 83 (7): 1184–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.021. PMID: 24767629.

19. Hoogi A., Adam D., Hoffman A. et al. Carotid Plaque Vulnerability: Quantification of Neovascularization on Contrast-Enhanced Ultrasound With Histopathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology.* 2011; 196: 431–436. DOI: 10.2214/AJR.10.4522. PMID: 21257897.

20. Saito K., Nagatsuka K., Ishibashi-Ueda H. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. *Stroke* 2014; 45 (10): 3073–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006483. PMID: 25158775.

21. Xiong L., Deng Y.B., Zhu Y. et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology.* 2009; 251 (2): 583–9. DOI: 10.1148/radiol.2512081829. PMID: 19304920.

22. Giannoni M., Vicenzini E., Citone M. et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37 (6): 722–7. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.12.028. PMID: 19328729.

23. Staub D., Partovi S., Schinkel A. et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011; 258 (2): 618–26. DOI: 10.1148/radiol.10101008. PMID: 20971776.

24. ten Kate G., Sijbrands E., Staub D. et al. Noninvasive imaging of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35: 556–591. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2010.09.002. PMID: 20974314.

**Информация об авторах:** Чечеткин Андрей Олегович – докт. мед. наук, зав. лабораторией ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: andreychechetkin@gmail.com;  
Друина Л.Д. – врач лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН;  
Евдокименко А.Н. – науч. сотр. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН;  
Гулевская Т.С. – зав. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН;  
Скрылев С.И. – зав. отд. сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН;  
Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе, зав. 1-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

**Information about the authors:** Andrey O. Chechetkin, D. Sci (Med.), Head of Laboratory, Research Center of Neurology, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80;  
Lyudmila D. Druina, MD, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Anna N. Evdokimenko, PhD, Researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Tatyana S. Gulevskaya, D. Sci (Med.), Prof., Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Sergey I. Skrylev, D. Sci (Med.), Prof., Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Marine M. Tanashyan, D. Sci (Med.), Prof., Deputy Director, Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

**Для цитирования:** Чечеткин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н. и др. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(1): 47–54.

**For citation:** Chechetkin A.O., Druina L.D., Evdokimenko A.N. et al. [Novel approaches to assessing the signs of atherosclerotic plaque instability in the carotid arteries]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(1): 47–54. (In Russ.)