

Обзоры

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.132.2

Возможности прижизненных методов внутрисосудистой визуализации нестабильной атеросклеротической бляшки как основного субстрата острого коронарного синдрома

*К.А. Рзаева, Р.Б. Утегенов, З.К. Шокирова, Р.А. Газизов, Д.И. Аббасов, Т.С. Куропий,
А.А. Баранов, А.Г. Бадоян, Д.А. Хелимский, О.В. Крестьянинов, А.М. Чернявский*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России,
ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, 630055, Российской Федерации

Рзаева Ксения Асифовна, аспирант; orcid.org/0000-0001-7254-0733

Утегенов Руслан Булатович, клинический ординатор; orcid.org/0000-0002-3866-123X

Шокирова Зиёда Курбоновна, клинический ординатор

Газизов Рафаэль Айдарович, клинический ординатор

Аббасов Дамир Искандарович, клинический ординатор

Куропий Тимофей Сергеевич, клинический ординатор

Баранов Алексей Алексеевич, клинический ординатор; orcid.org/0000-0002-2320-2233

Бадоян Арам Газоевич, аспирант; orcid.org/0000-0003-4480-2585

Хелимский Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным
диагностике и лечению; orcid.org/0000-0001-5419-913X

Крестьянинов Олег Викторович, канд. мед. наук, руководитель Центра эндоваскулярной хирургии,
заведующий отделением эндоваскулярной диагностики и лечения; orcid.org/0000-0001-5214-8996

Чернявский Александр Михайлович, доктор мед. наук, профессор, директор;
orcid.org/0000-0001-9818-8678

Острый коронарный синдром остается ведущей причиной смертности населения во всем мире. Патогенетическую основу острого коронарного синдрома в большинстве случаев составляет разрыв тонкой фиброзной покровки нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. В связи с чем одной из важных задач практической кардиологии является разработка способов своевременного выявления таких бляшек с целью определения мер профилактики ишемических событий и выбора оптимальной стратегии лечения.

В обзорной статье проанализированы основные механизмы дестабилизации атеросклеротической бляшки, ее морфологическая структура, причины и клиническая значимость разрыва. Отражены результаты и накопленный опыт использования внутрисосудистой ультразвуковой визуализации (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) для диагностики и контроля атеросклеротических поражений. Описан принцип получения ВСУЗИ и ОКТ-изображений, оценены достоинства и недостатки этих методов.

Ключевые слова: нестабильная атеросклеротическая бляшка, острый коронарный синдром, внутрисосудистая визуализация.

Для цитирования: Рзаева К.А., Утегенов Р.Б., Шокирова З.К., Газизов Р.А., Аббасов Д.И., Куропий Т.С., Баранов А.А., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Чернявский А.М. Возможности прижизненных методов внутрисосудистой визуализации нестабильной атеросклеротической бляшки как основного субстрата острого коронарного синдрома. Эндоваскулярная хирургия. 2021; 8 (1): 7–19. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-1-7-19

Для корреспонденции: Рзаева Ксения Асифовна, e-mail: rzaeva_k@meshalkin.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.01.2021
Принята к печати 09.02.2021

Advances in intravascular imaging: a new understanding of vulnerable plaque as the main substrate of acute coronary syndrome

*К.А. Рзаева, Р.Б. Утегенов, З.К. Шокирова, Р.А. Газизов, Д.И. Аббасов, Т.С. Куропий,
А.А. Баранов, А.Г. Бадоян, Д.А. Хелимский, О.В. Крестьянинов, А.М. Чернявский*

Meshalkin National Medical Research Center, Moscow, 630055, Russian Federation

Kseniya A. Rzaeva, Postgraduate; orcid.org/0000-0001-7254-0733

Ruslan B. Utegenov, Resident Physician; orcid.org/0000-0002-3866-123X

Zieda K. Shokirova, Resident Physician
 Rafael A. Gazizov, Resident Physician
 Damir I. Abbasov, Resident Physician
 Timofey S. Kuropiy, Resident Physician
 Aleksey A. Baranov, Resident Physician; orcid.org/0000-0002-2320-2233
 Aram G. Badoyan, Postgraduate; orcid.org/0000-0003-4480-2585
 Dmitriy A. Khelimskiy, Cand. Med. Sc., Endovascular Surgeon; orcid.org/0000-0001-5419-913X
 Oleg V. Krestyaninov, Cand. Med. Sc., Head of Center for Endovascular Surgery, Head of Department
 of Endovascular Diagnostics and Treatment; orcid.org/0000-0001-5214-8996
 Aleksandr M. Chernyavskiy, Dr. Med. Sc., Professor, Director; orcid.org/0000-0001-9818-8678

Acute coronary syndrome remains the leading cause of death worldwide. The rupture of vulnerable atherosclerotic plaque in the coronary artery is a common pathogenetic mechanism contributing to the onset of acute coronary syndrome. Therefore, one of the main goals of the practical cardiology is to ensure the development of sensitive early diagnostic methods and set preventive and treatment strategies for acute coronary event.

The review article analyzes the main mechanisms of atherosclerotic plaque destabilization, its morphological structure, causes and clinical significance of rupture. There has been analyzed the experience gained on intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT) application for diagnosis and control of arterial sclerotic disease. The principles of IVUS- and OCT-images acquisition have been described; there have been assessed the advantages and disadvantages of intravascular OCT and IVUS devices used in clinical practice; and safety and the capabilities of intravascular imaging-procedures have been discussed.

Keywords: vulnerable plaque, acute coronary syndrome, intravascular imaging.

For citation: Rzaeva K.A., Utegenov R.B., Shokirova Z.K., Gazizov R.A., Abbasov D.I., Kuropiy T.S., Baranov A.A., Badoyan A.G., Khelimskiy D.A., Krestyaninov O.V., Chernyavskiy A.M. Advances in intravascular imaging: a new understanding of vulnerable plaque as the main substrate of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2021; 8 (1): 7–19 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-1-7-19

For correspondence: Kseniya A. Rzaeva, e-mail: rzaeva_k@meshalkin.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received January 28, 2021

Accepted February 9, 2021

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Среди них инфаркт миокарда (ИМ), как наиболее тяжелая форма ишемической болезни сердца, занимает лидирующую позицию. Основной причиной его развития в большинстве случаев является внутрикоронарный тромбоз, формирующийся на поверхности разорвавшейся атеросклеротической бляшки (АСБ) [1]. В среднем за год в Российской Федерации регистрируется около 520 тыс. случаев острого коронарного синдрома (ОКС), из которых 36,4% приходится на острый ИМ, а 63,6% – на нестабильную стенокардию [2].

Имеющиеся отечественные и зарубежные исследования, направленные на идентификацию факторов риска ишемических событий, акцентируют внимание на таких клинических характеристиках, как возраст, дислипидемия, сахарный диабет, курение, неполная реваскуляризация и др. В то же время существует гипотеза, что разрыву чаще подвержены гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки, незначительно суживающие просвет коронарной артерии. Подобные бляшки часто оставляют

без внимания в катетеризационной лаборатории ввиду их «незначимости». Также открытым остается вопрос о механизмах дестабилизации гемодинамически незначимой АСБ, которые запускают процесс прогрессирования атеросклероза и выступают предикторами неблагоприятных кардиальных событий. В связи с этим ряд исследователей выдвинули гипотезу, что характеристики таких бляшек, выявляемые при помощи внутрисосудистых методов визуализации, могут вносить существенный вклад в прогнозирование острых коронарных событий. Проведенные гистологические исследования (*ex vivo*) позволили выделить такие потенциально неблагоприятные факторы, как гладкомышечная пролиферация, наличие некротического ядра, тонкой фиброзной капсулы. Напротив, стабильные бляшки отличаются наличием хорошо выраженной покрышки, без ее истончения на всем протяжении, с небольшим атероматозным ядром и незначительным ремоделированием внешнего контура сосуда.

Однако возможности прижизненной внутрисосудистой диагностики были ограничены на протяжении долгого времени. Внедрение методов внутрисосудистой визуализации коронарных артерий, таких как внутрисосудистое ульт-

развуковое исследование (ВСУЗИ), оптическая когерентная томография (ОКТ), и возможность их совмещения позволили достичь значительных успехов в оптимизации результатов стентирования пораженных сосудов, а также понимания анатомии коронарного атеросклероза. Основным преимуществом внутрисосудистых методов визуализации является возможность идентифицировать основные компоненты АСБ и оценить степень ее неоваскуляризации [3]. Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали, что данные, полученные с помощью ВСУЗИ и ОКТ, коррелируют с результатами гистологических исследований. Возможность оценки свойств АСБ и выявление с помощью внутрисосудистых методов визуализации признаков, отражающих ее нестабильность, может помочь в стратификации риска развития острых коронарных событий. Целью нашей статьи является всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению морфологической структуры нестабильных АСБ, современных возможностей внутрисосудистой прижизненной визуализации, и обозначение перспективы их практического применения в клинической практике.

Этиопатогенез атеросклероза в коронарных артериях

В настоящее время нет единой теории патогенеза, которая объясняла бы все механизмы развития атеросклероза. Поэтому правильным будет считать, что атеросклероз представляет собой многофакторное иммуновоспалительное заболевание, в основе которого лежат процессы дисфункции эндотелия, пролиферации и изменения сократимости гладкомышечных клеток, вазоспазм, нарушение микроциркуляции, а также воспаление сосудистой стенки.

Наиболее популярной является теория, которая рассматривает развитие атеросклероза как реакцию на повреждение эндотелия. При этом термин «повреждение эндотелия» предполагает его дисфункцию, проявляющуюся повышением проницаемости и адгезивности, увеличением секреции прокоагулянтов и сосудосуживающих веществ. Этот процесс способствует инфильтрации интимы моноцитами, которые, трансформируясь в макрофаги, осуществляют захват окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с последующим превращением в пенистые клетки, которые и дают начало липидным полоскам – первой морфологиче-

ской стадии АСБ. Вместе с моноцитами в интиму мигрируют и накапливаются Т-лимфоциты. Под влиянием фактора роста фибробластов, фактора некроза опухоли происходит процесс интенсивной пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). ГМК, в свою очередь, продуцируют соединительнотканную основу будущей бляшки (коллаген, эластин, гликозаминогликаны) и приобретают способность к захвату модифицированных ЛПНП путем прямого эндоцитоза, что приводит к накоплению в них эфиров холестерина. По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, одновременно коллагеновые волокна утолщаются и формируется соединительнотканная капсула АСБ, окружающая ее ядро [4].

Причины дестабилизации атеросклеротической бляшки

Инициация процесса дестабилизации АСБ происходит в том случае, если в ней продолжают откладываться ЛПНП и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) под воздействием провоспалительных цитокинов, способствующих апоптозу макрофагов и увеличению размера липидного ядра, состоящего из пенистых клеток, ранее некротизированных макрофагов и лимфоцитов, расположенных в центре бляшки.

По мере роста АСБ в сторону просвета сосуда изменяется и характер кровотока в данном сегменте коронарной артерии, что приводит к изменению так называемого пристеночного напряжения сдвига, подразумевающего под собой вязкую силу трения, действующую на эндотелиоциты и вызванную кровотоком. Известно, что при нормальном ламинарном кровотоке в артериях напряжение сдвига имеет большую величину. Это способствует активации генов в эндотелиоцитах, ответственных за синтез веществ, препятствующих развитию атеросклероза. При турбулентном кровотоке активность данных генов изменяется, вследствие чего происходит синтез вазоконстрикторов и протромбогенных веществ. Все это способствует формированию так называемого порочного круга, в результате чего напряжение сдвига изменяется в еще большей степени [5, 6].

Другой характерной особенностью прогрессирования атеросклеротического поражения является обильное развитие сети микрососудов в атеросклеротической бляшке. Если в нормальной сосудистой стенке *vasa vasorum* (сосуды

сосудов) не проникают во внутренний слой со- судистой стенки, то в случае формирования АСБ эти сосуды прорастают в интиму, где могут разрываться и образовывать участки кровоиз- лияний внутри АСБ, способствуя таким обра- зом ее прогрессирующему росту [7, 8]. Вновь прорастающие сосуды отличаются повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов и разрывам [9]. Кроме того, *vasa vasorum* создают на своей поверхности обиль- ные скопления лейкоцитов, что способствует проникновению лейкоцитов и моноцитов в ате- рому и развитию в ней асептического воспале- ния. Данный процесс стимулирует ангиогенез, с образованием незрелых микрососудов, склон- ных к кровоизлиянию вовнутрь АСБ [10]. За- пуск апоптоза ГМК и фибробластов провос- палительными цитокинами с последующим снижением синтеза коллагена способствует значительному нарушению стабильности по- крышки АСБ [11]. Разрыв такой АСБ с последу- ющим тромбозом, меняющим геометрию бляш- ки, приводит к ее прогрессирующему росту и развитию ишемических событий [9, 12].

Морфологическая структура нестабильных атеросклеротических бляшек

Благодаря появлению прижизненных мето- дов внутрисосудистой визуализации возникла возможность более детально изучить морфогис- тологические особенности и причины развития нестабильных атеросклеротических бляшек. Их основными отличительными признаками, по данным ОКТ, являются: истонченная фиб- розная покрышка с уменьшенным количеством ГМК и коллагена, крупное липидное ядро (бо- лее 40% всей площади бляшки), инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами преимуществен-

но по периферии (рис. 1). Ранее A.P. Burke et al. установили, что толщина фиброзной покрышки в области разрыва составляет 23 ± 19 мкм, при- чем в 95% случаев фиброзные покрышки имеют толщину менее 65 мкм [13].

Индукторами дестабилизации АСБ выступа- ют: позитивное (экспандионное) ремоделирова- ние, неоваскуляризация, кровоизлияние в бляш- ку, адвентициальное воспаление и кальцифи- кация [14]. Так, проведенное A.C. van der Wal et al. исследование показало, что в месте разрыва внутренней оболочки или эрозии КА, тромбированной АСБ, имеется воспалительный ин- фильтрат, независимо от структуры АСБ [15]. Также имеются доказательства, что на разви- тие воспалительного процесса в АСБ влияют ЛПНП и ЛПОНП, микроорганизмы или ауто- антигены. Проникновение в АСБ активирован- ных макрофагов и Т-лимфоцитов, которые вы- работывают цитокины и белки, растворяющие матрикс, приводит к ослаблению ее соедини- тельнотканной основы, что увеличивает риск разрыва [16].

На молекулярном уровне важную роль в пато- генезе разрыва АСБ играют матриксные ме- таллопротеиназы. В АСБ эти ферменты секре- тируются макрофагами и ГМК под действием различных цитокинов [17]. G.K. Hansson et al. показали, что в АСБ человека присутствуют ак- тивированные Т-лимфоциты, продуцирующие интерферон γ . Он ингибирует пролиферацию ГМК и синтез коллагена и, следовательно, мо- жет способствовать разрыву АСБ [18].

Процесс кальцификации АСБ, с одной сто- роны, является «заживляющим ответом» на ин- тенсивное воспаление некротической бляшки, ха- рактеризующееся двумя различными стадиями. На последней стадии макроказификации процесс заживления завершается, и бляшка ста-

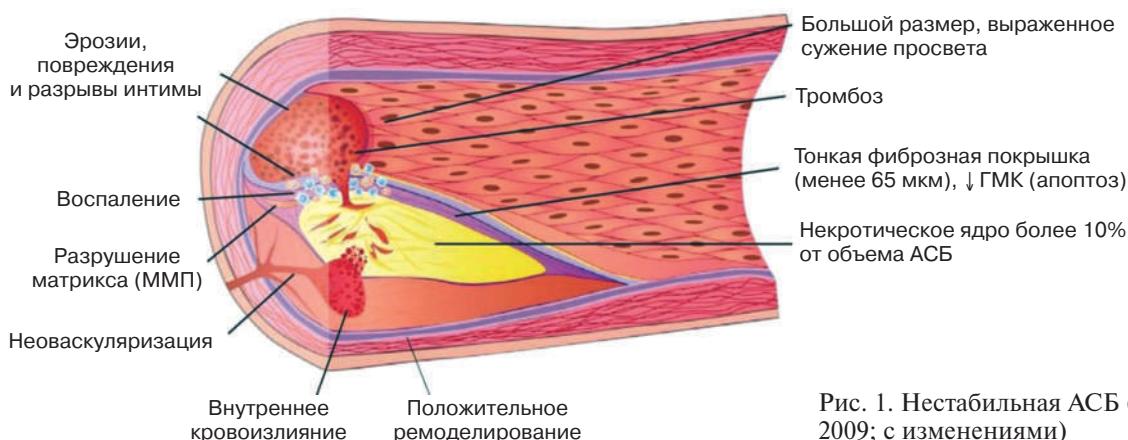


Рис. 1. Нестабильная АСБ (M. Matter, 2009; с изменениями)

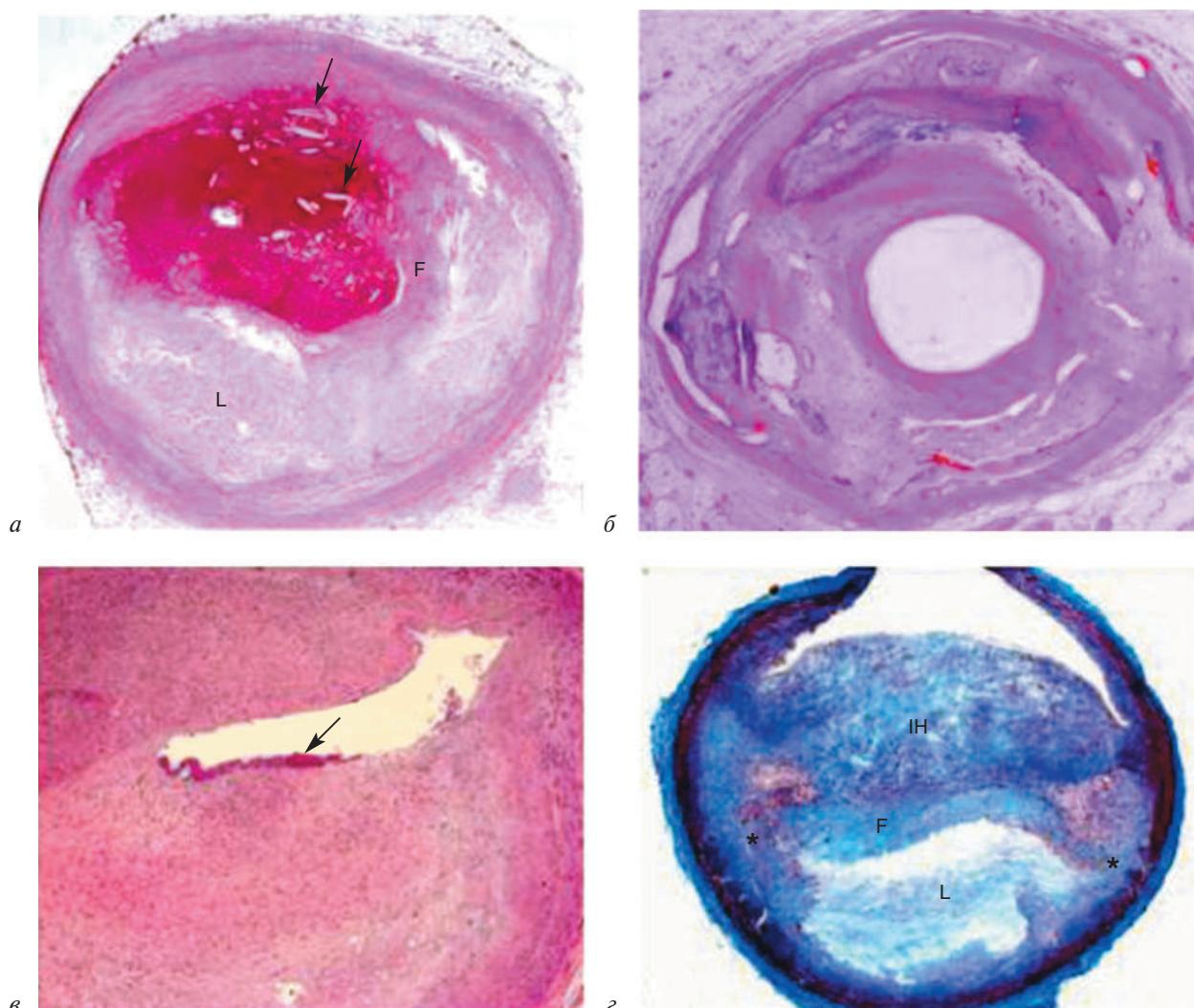


Рис. 2. Разорвавшаяся АСБ (а): визуализируются большое липидное ядро, тонкая фиброзная покрышка и вышележащий тромбоз (стрелки). АСБ, вызывающая сильное сужение просвета (б), с наличием нескольких очагов кальцификации. Эрозия покрышки (в) с поверхностным тромбом (стрелка); бляшка богата гладкомышечными клетками и имеет небольшое липидное ядро. Процесс заживления разорвавшейся покрышки (г): разрыв фиброзной покрышки произошел в области плеча (переход фиброзной покрышки на непораженную интиму сосуда; звездочки).
L – липидное ядро; F – фиброзная покрышка; IH – гиперплазия интимы

билизируется. С другой стороны, более ранняя стадия микроказывки является причиной формирования нестабильных атеросклеротических бляшек, в которых заживление не завершено, воспаление остается активным, а фиброзная покрышка ослаблена мелкими кальциевыми отложениями (рис. 2) [19, 20].

Последствия и клиническое значение разрыва атеросклеротических бляшек

Наиболее серьезное последствие разрыва АСБ – образование тромба с последующей быстрой окклюзией коронарной артерии. Тромбоз коронарной артерии может проявляться нестабильной стенокардией, ИМ или внезапной сер-

дечной смертью, особенно в отсутствие достаточного коллатерального кровотока.

Часто разрыв атеросклеротических бляшек происходит на фоне умеренного стеноза коронарных артерий. При внезапном полном закрытии просвета коронарной артерии тромбом в условиях отсутствия или недостаточного развития коллатералей развивается трансмуральный инфаркт миокарда.

Однако при незначительном разрыве АСБ, большой скорости коронарного кровотока и высокой активности фибринолитической системы выраженная тромбоз может быть минимальной. Так, при реканализированной тромботической окклюзии коронарной артерии (вследствие

спонтанного или терапевтического тромболизиса) и существовавших ранее коллатералах формируется нетрансмуральный ИМ. В ряде исследований показано, что процессы разрыва и заживления фиброзной покрышки являются основным субстратом роста АСБ. При этом полная обструкция коронарной артерии происходит после двух- или трехкратного разрыва АСБ. Этому процессу отводится роль отрицательного ремоделирования, при котором развиваются «рубцовые» изменения АСБ: разрастание фиброзной ткани, образование кальцинатов в месте некроза (процесс стабилизации бляшки) (рис. 3).

В ряде проведенных ретроспективных клинических исследований определены различные типы нестабильных АСБ: необструктивные и «тихие» поражения коронарных артерий, которые внезапно могут стать окклюзирующими и симптомными [7]. Бессимптомные разрывы атеросклеротических бляшек с последующим бессимптомным тромбозом в месте их разрыва в клинической практике встречаются значительно чаще, чем они диагностируются прижизненно, и составляют около 58% случаев [21]. Это может приводить к развитию не только таких осложнений, как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, но и быть причиной внезапной сердечной смерти. Важно отметить, что не все клинически бессимптомные бляшки гистологически стабильны. А.С. van der Wal и А.Е. Becker по результатам проведенного исследования показали совпадения в степени выраженности воспалительного процесса в двух группах сравнения (пациенты со стабильной и нестабильной стенокардией). Следовательно, клиническая стабильность пациента не всегда указывает на гистологическую стабильность

АСБ с точки зрения активного пролиферативного процесса и тромбообразования. Прогрессирующий процесс дестабилизации АСБ, организация тромба на поверхности поврежденной фиброзной покрышки в конечном итоге сопровождаются развитием нестабильной стенокардии или ИМ. Это может объяснить ангиографическую находку в виде быстрого прогрессирования стеноза и развитие ОКС у пациентов со стабильной стенокардией [14]. Примерно у 8% больных с коронарным атеросклерозом, умерших от внесердечных причин, на аутопсии обнаруживаются свежие разрывы АСБ. При сахарном диабете или артериальной гипертензии частота выявления таких разрывов увеличивается до 22% [22].

Прижизненные методы выявления признаков нестабильности атеросклеротических бляшек

В настоящее время разработаны различные методы визуализации АСБ коронарных артерий. Существующие методики с разной степенью специфичности и чувствительности позволяют оценить состояние АСБ в коронарных артериях. Все методы визуализации делятся на инвазивные и неинвазивные. Неинвазивными методами являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томографическая ангиография (КТА). В настоящее время существует не так много исследований по определению возможностей МРТ в оценке состояния АСБ коронарных артерий, и этот метод требует дальнейшего технического усовершенствования. Таким образом, КТА является единственным неинвазивным методом оценки состояния АСБ коронарных артерий, широко применяемым в клинической практике. В реко-

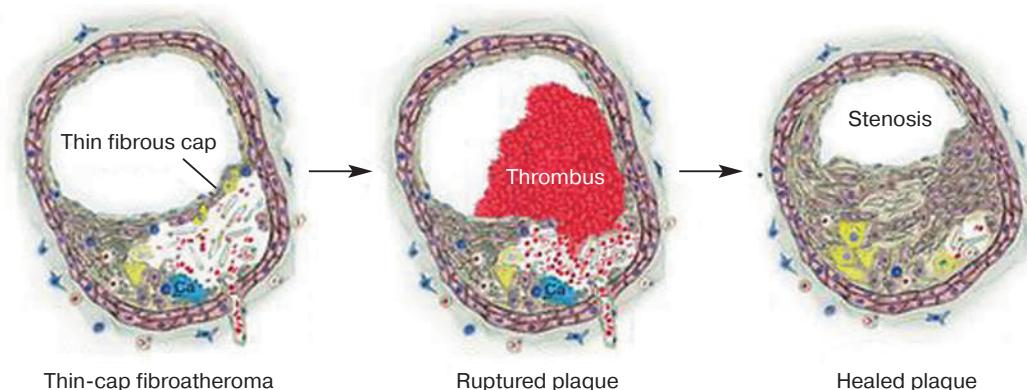


Рис. 3. Разрыв фиброзной покрышки АСБ и процесс заживления (Bentzon J.F. et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*. 2014; 114: 1852–66)

мендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST от 2015 г. отмечено, что КТА может рассматриваться как альтернатива инвазивной ангиографии для исключения ОКС в случае низкой/промежуточной вероятности ИБС, когда тропонин-тест и ЭКГ неинформативны. Однако ее применение ограничено из-за низкой разрешающей способности по сравнению с методами внутрисосудистой визуализации.

Среди наиболее изученных инвазивных методов необходимо выделить внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическую ко-герентную томографию. При сравнительных исследованиях возможностей ВСУЗИ и ОКТ, а также при сопоставлении результатов этих методов с результатами гистологических исследований доказано, что оба метода имеют как преимущества, так и недостатки в выявлении особенностей строения АСБ. К инвазивным методам также относятся спектроскопия, ангиоскопия, однако они не получили широкого клинического применения.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование для идентификации нестабильных АСБ

Применение ВСУЗИ расширило наши знания об атеросклерозе; этот метод позволяет выявить атеросклеротические изменения артерий, в которых при ангиографии патологические изменения определить невозможно. Внедрение данного метода в клиническую практику стало возможным в конце 1980-х годов, когда рядом авторов было описано использование одноэлементной системы для исследования стенки сосуда с целью получения поперечных изображений артерии [23, 24]. В 1989 г. J.M. Hodgson et al. представили результаты использования многоэлементной системы с интегральной схемой для исследования коронарных артерий, однако изображения, первоначально полученные при помо-щи этих прототипов, имели низкое качество [25].

В настоящее время разрешающая способность ВСУЗИ около 100–200 мкм, что позволяет оценить количественные параметры сосуда и бляшки, дифференцировать фиброзный и липидный компоненты бляшки, оценить ее поверхность, наличие пристеночных тромбов (при относительно больших размерах тромба), наличие микрокальцинатов, разрывов покрышки бляшки, оценить интрамуральные гематомы, спонтанную реканализацию тромбов и компен-

саторное ремоделирование артерии [26]. Кроме того, уже существует возможность использования спектрального анализа полученных данных с применением цветового кодирования, получившего название «ВСУЗИ с функцией виртуальной гистологии» (ВСУЗИ-ВГ). Компонентам АСБ присваивается определенный цветовой код: фиброзно-липидному компоненту – желтый, фиброзному – зеленый, некротическому – красный, кальцинатам – белый [27, 28]. Например, при сопоставлении результатов ВСУЗИ-ВГ и гистологических исследований коронарных артерий, по данным A. Nair et al., точность метода составляла от 82,5 до 92,8% [29]. Согласно результатам исследования K. Nasu et al., значимость метода для определения кальцинатов, фиброзного и липидного компонентов составила 96,5, 87,1 и 88,3% соответственно [30]. Одним из недостатков ВСУЗИ-ВГ является его низкая разрешающая способность, не позволяющая непосредственно определить истончение фиброзной покрышки. Однако функция «виртуальной гистологии» дает возможность выявить косвенные признаки ее истончения – отсутствие видимой фиброзной покрышки, отделяющей просвет артерии от некротического ядра. В своем исследовании A. Maehara et al. определили, что при истончении фиброзной покрышки на аксиальном срезе артерии участок без видимой фиброзной покрышки должен составлять не менее 36° от всей окружности сосуда [31].

За последние несколько лет было проведено множество исследований, доказывающих значимость ВСУЗИ в изучении структуры и морфологии АСБ [32, 33]. На сегодняшний день опубликованы результаты трех основных проспективных исследований (PROSPECT, VIVA, ATHEROREMO-IVUS), которые свидетельствуют о взаимосвязи нестабильных АСБ с развитием неблагоприятных ишемических событий, выявленных с помощью ВСУЗИ-ВГ. Проведенные исследования показали, что нестабильные АСБ являются основными предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [34, 35].

В 2012 г. A. Maehara et al. в рамках трехлетнего проспективного исследования выявили, что одним из главных предикторов развития коронарных событий является наличие фиброатеромы с тонкой капсулой (ФАТК). Было также отмечено, что для ФАТК характерно отсутствие видимой фиброзной покрышки над некротическим

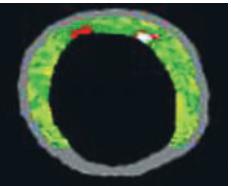
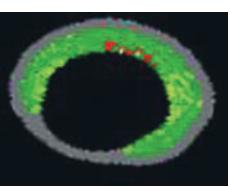
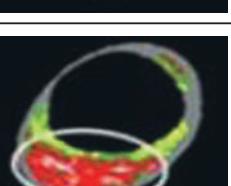
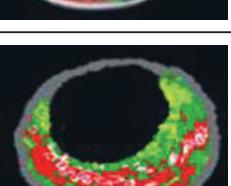
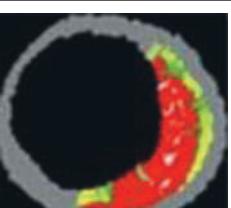
ядром, размер которого составляет не менее 10% от площади АСБ (на трех последовательных срезах). У 12% пациентов наблюдались неблагоприятные ишемические события, ассоциированные с выявленными нестабильными АСБ; на основании полученных результатов была составлена классификация типов АСБ по данным ВСУЗИ (табл. 1) [31].

В одноцентровое исследование VIVA вошли пациенты как со стабильной стенокардией ($n=100$), так и с ОКС ($n=70$). Пациентам вы-

полнялось ВСУЗИ трех эпикардиальных артерий. За трехлетний период наблюдения отмечено 18 больших неблагоприятных событий (MACE), из них на ИМ и летальный исход пришлось по 2 случая, в 14 случаях потребовалась повторная реваскуляризация: 11 пациентов подверглись стентированию коронарных артерий, 3 – аортокоронарному шунтированию [34]. Незначимые поражения, ассоциированные с MACE, включали ФАТК (отношение рисков (HR) 7,53; $p=0,038$) и структурное напряжение

Таблица 1

Классификация атеросклеротических бляшек по данным ВСУЗИ-ВГ [31]

Тип поражения	Описание	Изображение
Патологическое утолщение интимы	АСБ занимает более 40% от площади поперечного сечения артерии, преобладает фиброзно-жировой компонент (более 15%), некротическое ядро и скопления кальция составляют менее 10% от объема АСБ	
Фиброзная АСБ	АСБ занимает более 40% от площади поперечного сечения артерии, фиброзно-липидный компонент менее 15%, некротическое ядро и скопления кальция составляют менее 10% от объема АСБ	
Фиброзно-кальцинированная АСБ	АСБ занимает более 40% от площади поперечного сечения артерии, преобладает фиброзная ткань, объем некротического ядра составляет менее 10%, а скопления кальция – более 10% от объема АСБ	
Фиброатерома	АСБ покрыта толстой фиброзной покрышкой, некротическое ядро составляет более 10% от объема АСБ	
Кальцинированная фиброатерома	АСБ с некротическим ядром, составляющим более 10% от ее общего объема, покрыто толстой визуализируемой фиброзной покрышкой, содержание кальция – более 10% от объема АСБ	
Фиброатерома с тонкой капсулой на основании виртуальной гистологии ВСУЗИ	Разрешающая способность (80–120 мкм) метода не позволяет точно определить толщину капсулы, однако можно предположить наличие тонкой капсулы по косвенному признаку – отсутствию видимой фиброзной ткани, отделяющей просвет сосуда от некротической части; большое некротическое ядро составляет более 10% от объема АСБ	

АСБ со степенью стенозирования просвета более 70% (HR 8,13; $p=0,011$). Эти факторы вместе с минимальной площадью просвета сосуда менее 4 мм^2 (HR 2,91; $p=0,036$) были связаны с MACE. Сохранение связи между ФАТК и MACE подчеркивает ее биологическую важность.

В другое одноцентровое когортное исследование – AATHEROREMO-IVUS включали пациентов со стабильной стенокардией и ОКС. ВСУЗИ выполнялось только на симптом- или инфарктнесвязанном сосуде. Первичными конечными точками были смерть, ОКС и незапланированная реваскуляризация миокарда в течение 1 года наблюдения. Фибротеромы с тонкой покрышкой были связаны с летальным исходом или развитием только ОКС (7,5% против 3,0%; OR 2,51, 95% ДИ 1,15–5,49; $P=0,021$). ФАТК со степенью стенозирования 70% и более ассоциировались с более высокой частотой развития MACE в течение ($P=0,011$) и после ($P<0,001$) 6 мес наблюдения, тогда как меньший процент поражения ассоциировался с развитием MACE только через 6 мес ($P=0,033$) [35, 36].

Можно выделить еще одно исследование – CULPLAC, в котором были проанализированы данные двух групп пациентов со стабильной стенокардией и ОКС (с подъемом и без элевации сегмента ST). Многофакторный анализ показал, что ФАТК (OR 2,1; $P=0,033$), кальцинированные узелки (OR 2,1; $P=0,046$), позитивное ремоделирование (OR 3,5; $P<0,001$) и объем некротического ядра (OR 1,02; $P=0,009$) были независимо связаны с развитием неблагоприятных кардиальных событий [4].

Существует также ряд проспективных исследований (ASTEROID, REVERSAL, SATURN, ACTIVATE, COSMOS), посвященных оценке значимости выявленных при ВСУЗИ нестабильных бляшек для прогноза заболевания и определения лечебной тактики [37–39]. В этих исследованиях при оценке динамики изменений АСБ в основном учитывают только изменение размера бляшки (объем, площадь или минимальный остаточный просвет).

Однако проведенные исследования имеют ряд ограничений. В исследование PROSPECT включались пациенты только с ОКС, в исследования VIVA и AATHEROREMO-IVUS – как с ОКС, так и со стабильной стенокардией, что не позволяет полностью проецировать полученные результаты на пациентов с хронической формой ИБС. Кроме того, в исследовании PROSPECT

большое количество незначимых поражений, ассоциированных с MACE, не были визуализированы при ВСУЗИ. Это связано с тем, что только проксимальные сегменты (6–8 см) epicardиальных артерий подвергались визуализации, дистальные сегменты не анализировались. Также не все незначимые поражения, приведшие к MACE, были нестабильными, согласно виртуальной гистологии ВСУЗИ. Есть также вероятность, что многие первично стабильные бляшки со временем могли дестабилизироваться. Проведенные исследования показали, что наибольшую прогностическую значимость в отношении риска MACE имеют АСБ с сочетанием всех трех ВСУЗИ-признаков: ТКФА, стеноз по площади более 70%, минимальная площадь просвета менее 4 мм^2 . В то же время показано, что частота встречаемости подобных бляшек при проведении ВСУЗИ крайне низкая (6%) [4]. Таким образом, ВСУЗИ с виртуальной гистологией является эффективным методом выявления нестабильных АСБ в коронарных артериях, предикторов дестабилизации бляшек и требует проведения дальнейших проспективных исследований с целью повышения доказательной базы в отношении критериев «уязвимости» АСБ, их значимости для развития MACE.

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография является более «молодым» методом визуализации, суть которого заключается в измерении времени задержки светового луча, отраженного от исследуемой ткани. ОКТ хорошо зарекомендовала себя в интервенционной кардиологии благодаря разрешению до 10 мкм, что позволяет с высокой точностью визуализировать стенку коронарной артерии и компоненты АСБ: покрышку, липидное ядро, прилегающее к покрышке, и кальциноз (рис. 4).

Первая экспериментальная работа по оценке возможностей ОКТ была выполнена в 2000 г. G. Tearney et al. на животных [40]. Позже стали проводиться работы, включающие исследование коронарных артерий у пациентов, в ходе которых при сопоставлении результатов ОКТ с данными гистологического исследования АСБ было продемонстрировано, что чувствительность и специфичность метода составили соответственно 71–79 и 97–98% – для фиброзных бляшек, 95–96 и 97% – для фиброкальцинированных бляшек, 90–94 и 90–92% – для липидных бляшек [41].

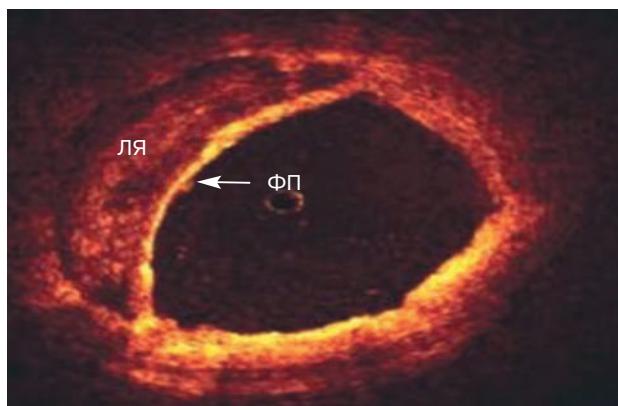


Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма фибротеромы с тонкой капсулой (G. Rodríguez-Granillo, 2005; с изменениями).

ФП – тонкая фиброзная покрышка; ЛЯ – липидное ядро

ОКТ является лучшим инструментом для обнаружения признаков «уязвимости» АСБ благодаря своей высокой разрешающей способности. Одно из важных преимуществ метода – возможность четкой визуализации повреждений

интимы и покрышки АСБ: диссекции, разрыва, эрозии покрышки [42] (табл. 2). Результаты проведенных исследований показали, что разрыв нестабильных АСБ по данным ОКТ обнаруживается в 73% случаев у пациентов с ОКС [43]. Внутрикоронарный тромбоз при ОКТ был выявлен во всех случаях. Также только при помощи ОКТ было возможно оценить толщину фиброзной покрышки. В своем исследовании I.K. Jang et al. [44] проанализировали ОКТ-изображения у 57 пациентов, среди которых были больные со стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией и острым ИМ. В группе с острым ИМ по сравнению с другими пациентами фиброзная покрышка АСБ была тоньше и содержала больше липидов (72% против 50 и 20% соответственно; $p = 0,012$). K. Fujii et al. провели проспективное исследование, подвергнув ОКТ-анализу все три основные коронарные артерии с целью оценки частоты и прогностической ценности обнаружения бляшек с тонкой капсулой у пациентов с острым

Таблица 2

Признаки нестабильности АСБ, полученные при помощи ОКТ [43]

Тип поражения	Изображение
Разрыв АСБ – дефект покрышки АСБ с образованием в ней полости; в этой зоне липидный «пул» контактирует с просветом сосуда	
Эрозия покрышки АСБ – потеря непрерывности покрышки, без образования полости (зоны эрозии указаны стрелками)	
Диссекция интимы (на «6 часах») – тонкие подвижные края надорванной интимы (медиа) в просвете артерии	
Внутрикоронарный тромбоз, в том числе красный тромб на «2–9 часах»	
Белый тромб на «3–9 часах»	

Таблица 3

Диагностические возможности ОКТ

Выявляемые характеристики	Преимущества	Недостатки
Точное измерение толщины покрышки	Высокое разрешение	Инвазивность
Обнаружение разрыва, тромбоза АСБ	Точное измерение просвета сосуда	Низкая глубина проникновения
Макрофагальная инфильтрация фиброзной покрышки	Выявление АСБ, не визуализируемых при ангиографии	Невозможность оценки интимы

ИМ и стабильной стенокардией. Согласно полученным результатам, тонкостенные бляшки чаще наблюдались у пациентов с острым ИМ, чем при стабильной стенокардии (69% против 10%; $p < 0,001$) [45].

Используя ОКТ, можно определить инфильтрацию покрышки АСБ макрофагами, пристеночный тромбоз, неоинтиму, неоваскуляризацию (табл. 3). Так, исследования, проведенные в 2000-х годах, показали, что ОКТ способна идентифицировать макрофаги, которые выглядят как пятна с высокой интенсивностью сигнала [22].

Особенности визуализации коронаротромбоза при ОКТ были изучены Т. Kume et al. на 108 сегментах коронарных артерий от 40 трупов. По данным ОКТ тромбы в коронарных артериях визуализируются как массы, выступающие в просвет сосуда. Красные тромбы идентифицированы как выпячивания в полость артерии с сигналом высокой интенсивности, дающие тень, за которой сигнал полностью экранирован. Белые тромбы представлены образованиями с интенсивным сигналом, которые проецируются на стенку сосуда и ослабляют сигнал к этой области, но в меньшей степени, чем красные [46].

Таким образом, ОКТ хорошо выявляет внутрисосудистые тромбы, позволяет оценить толщину покрышки АСБ, способна идентифицировать неоваскуляризацию (*vasa vasorum*) как микрораканалы в АСБ, а также особенности структуры нестабильной АСБ, которые могут быть предикторами развития МАСЕ. Однако до сих пор не определены четкие клинические рекомендации для ОКТ-визуализации, нет контролируемых данных, подтверждающих прогностическую роль ОКТ для оценки риска развития кардиоваскулярных событий, что также требует проведения ряда крупных проспективных рандомизированных исследований, отражающих значимость ОКТ в обнаружении нестабильных АСБ и факторов, приводящих к процессам дестабилизации гемодинамически незначимых АСБ.

Заключение

Анализ литературных данных показал, что важную роль в развитии острого коронарного синдрома играет повреждение фиброзной покрышки нестабильной атеросклеротической бляшки. Изучение процессов атерогенеза, формирования нестабильной атеросклеротической бляшки, ее морфологической структуры, прижизненная оценка состояния бляшек нецелевой коронарной артерии позволяют определить и предотвратить риск развития больших неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Внедрение в клиническую практику таких технологий внутрисосудистой визуализации, как ОКТ и ВСУЗИ, дает возможность получать все новые знания о процессах дестабилизации АСБ и использовать эти методы как один из вариантов своевременной профилактики развития острого коронарного синдрома. Индивидуальная стратификация риска на основании внутрисосудистой визуализации АСБ может в значительной степени уточнить стратегию вторичной профилактики, как в отношении выбора препаратов, так и в отношении продолжительности терапии. Поэтому совмещение параметров ВСУЗИ и ОКТ представляется наиболее перспективным, дает возможность расширить границы будущего интервенционной кардиологии.

Литература [References]

1. Schaar J.A., Muller I.E., Falk E., Virmani R., Fuster V., Serruys P.W. et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque. 2003, june 17–18; Santorini; Greece. 2004: 1077–82. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.01.002
2. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (2): 158–66. [Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic damage from acute coronary syndrome in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011; 7 (2): 158–66 (in Russ.).]
3. Ибрагимов Р.У., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Покушалов Е.А., Нарышкин И.А., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Хелимский Д.А. Сравнительный анализ эндотелиального

- покрытия эверолимус-выделяющих стентов Synergy с биодеградируемым покрытием и Xience с постоянным полимером с помощью оптической когерентной томографии через 3 месяца после ЧКВ на стволе левой коронарной артерии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017; 21 (4): 59–68. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-4-59-68 [Ibragimov R.U., Badoyan A.G., Krest'yaninov O.V., Pukushalov E.A., Naryshkin I.A., Kretov E.I., Prokhorikhin A.A., Khelimskiy D.A. Comparative analysis of the endothelial coating of everolimus-releasing stents synergy with a biodegradable coating and xience with a permanent polymer using optical coherence tomography 3 months after PCI on the trunk of the left coronary artery. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017; 21 (4): 59–68 (in Russ.).]
4. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ. J.* 2009; 73 (4): 595–601. DOI: 10.1253/circj.CJ-08-1169
 5. Corti R., Hutter R., Badimon J.J., Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2004; 17 (1): 35–44. DOI: 10.1023/B:THRO.0000036027.39353.70
 6. Khachigian L.M. (Ed.) High-risk atherosclerotic plaques: mechanisms, imaging, models, and therapy. N.-Y.: CRC Press; 2005.
 7. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M. Lessons from Sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1262–75. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1262
 8. Finn A.V., Nakano M., Narula J., Kolodgie F.D., Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (7): 1282–92. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179739
 9. Sćepanović O.R., Fitzmaurice M., Miller A., Kong Ch.-R., Volynskaya Z.I. et al. Multimodal spectroscopy detects features of vulnerable atherosclerotic plaque. *J. Biomed. Opt.* 2011; 16 (1): 11–9. DOI: 10.1117/1.3525287
 10. Haasdijk R.A., Dekker Den W.K., Cheng C., Tempel D., Szulcuk R., Bos F.L. et al. THSD1 preserves vascular integrity and protects against intraplaque haemorrhaging in ApoE^{-/-} mice. *Cardiovasc. Res.* 2016; 110 (1): 129–39. DOI: 10.1093/cvr/cvw015
 11. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление. *Наука и здравоохранение.* 2016; 1: 24–39.
[Aymagambetova A.O. Atherogenesis and inflammation. *Science and Healthcare.* 2016; 1: 24–39 (in Russ.).]
 12. Murphy R.E., Moody A.R., Morgan P.S., Martel A.L., Deley G.S., Allder S. et al. Prevalence of complicated carotid atherosclerosis as detected by magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with suspected carotid artery 84 stenosis and previous acute cerebral ischemia. *Circulation.* 2003; 107: 3053–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000074204.92443.37
 13. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (Suppl. 8): C13–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
 14. Parma L., Baganha F., Quax P.H.A., de Vries M.R. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 816: 107–15. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.04.028
 15. Van der Wal A.C., Becker A.E., van der Loos C.M., Das P.K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994; 89: 36–44. DOI: 10.1161/01.cir.89.1.36
 16. Loree H.M., Tobias B.J., Gibson L.J., Kamm R.D., Small D.M., Lee R.T. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 230–4. DOI: 10.1161/01.ATV.14.2.230
 17. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995; 91: 2844–50. DOI: 10.1161/01.CIR.91.11.2844
 18. Hansson G.K., Jonasson L., Lojsthed B., Stemme S., Kocher O., Gabbiani G. Localization of T lymphocytes and macrophages in fibrous and complicated human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 1988; 72: 135–41. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305144
 19. Chen W., Dilisizian V. Targeted PET/Cl¹¹¹ imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: microcalcification with sodium fluoride and inflammation with fluorodeoxyglucose. *Curr. Cardiol. Rep. Current. Science Inc.* 2013; 15 (6): 364. DOI: 10.1007/s11886-013-0364-4
 20. New S.E.P., Goettsch C., Aikawa M., Marchini J.F., Shibasaki M., Yabasaki K. et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ. Res. Am. Heart Ass.* 2013; 113 (1): 72–7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301036
 21. Arbustini E., Grasso M., Diegoli M., Pucci A., Bramerio M., Ardissino D. et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 36b–50b. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90383-v
 22. MacNeill B.D., Jang I.K., Bouma B.E., Iftimia N., Takano M., Yabushita H. et al. Focal and multi-focal plaque distributions in patients with macrophage acute and stable presentations of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (5): 972–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.066
 23. Mallery J.A., Gregory K., Morcos N.C., Griffith J., Henry W.L. Evaluation of an ultrasound balloon dilatation imaging catheter (abstr.). *Circulation.* 1987; 76: 371.
 24. Yock P.G., Linker D.T., Thapliyal H.V. Real-time, two-dimensional catheter ultrasound: a new technique for high resolution intravascular imaging (abstr.). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 11: 130.
 25. Hodgson J.M., Graham S.P., Savakus A.D., Dame S.G., Stephens D.N., Dhillon P.S. Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over-the-wire ultrasound catheter system. *Int. J. Card. Imaging.* 1989; 4: 187–93. DOI: 10.1007/BF01745149
 26. Yock P.G., Linker D.T., Angelsen B.A. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989; 2 (4): 296–304. DOI: 10.1016/s0894-7317(89)80090-2
 27. Sathyaranayana S., Carlier S., Li W., Thomas L. Characterisation of atherosclerotic plaque by spectral similarity of radiofrequency intravascular ultrasound signals. *EuroIntervention.* 2009; 5: 133–9. DOI: 10.4244/eijv5i1a21
 28. Sinclair H., Veerasamy M., Bourantas C., Eged M., Nair A., Calvert P.A. et al. The role of virtual histology intravascular ultrasound in the identification of coronary artery plaque vulnerability in acute coronary syndromes. *Cardiol. Rev.* 2016; 24: 303–9. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000100
 29. Nair A., Kuban B., Tuzcu E., Schoenhagen P., Nissen S., Vince D. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation.* 2002; 106: 2200–6. DOI: 10.1161/01.cir.0000035654.18341.5e
 30. Nasu K., Tsuchikane E., Katoh O., Vince G.D., Virmani R., Surmely J. et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment. *ACC.* 2006; 47 (12): 2405–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.044
 31. Maehara A., Cristea E., Mintz G., Lansky A., Dressler O., Biro S. et al. Definitions and methodology for the grayscale and radiofrequency intravascular ultrasound and coronary angiographic analyses. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5 (3): 1–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.019
 32. Moore M., Spencer T., Salter D., Kearney P., Shaw T., Starkey I. et al. Characterization of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: in vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart.* 1998; 79: 459–67. DOI: 10.1136/heart.79.5.459
 33. Garcia-Garcia H.M., Mintz G.S., Lerman A., Vince D.G., Margolis M.P., van Es G.A. et al. Tissue characterisation using

- intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009; 5: 177–89. DOI: 10.4244/eijv5i2a29
34. Calvert P.A., Obaid D.R., O'Sullivan M., Shapiro L.M., McNab D., Densem C.G. et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc. Imag*. 2011; 4: 894–901. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.05.005
35. Cheng J.M., Garcia-Garcia H.M., de Boer S.P., Kardys I., Heo J.H., Akkerhuis K.M. et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur. Heart J*. 2014; 35: 639–47. DOI: 10.1093/eurheartj/eht484
36. Cascón-Pérez J., la Torre-Hernández J., Ruiz-Abellón M., Martínez-Pascual M., MármlLozano R., López-Candel J. et al. Characteristics of culprit atheromatous plaques obtained in vivo by intravascular ultrasound radiofrequency analysis: results from the CULPLAC study. *Am. Heart J*. 2013; 165 (3): 400–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.011
37. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapma M.J., Erbel R.M., Libby P. et al. SATURN: effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365: 2078–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1110874
38. Nicholls S.J., Sipahi I., Schoenhagen P., Wisniewski L., Churchill T., Crowe T. et al. Intravascular ultrasound assessment of novel antiatherosclerotic therapies: rationale and design of the acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Study. *Am. Heart J*. 2006; 152 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.10.025
39. Takayama T., Hiro T., Yamagishi M., Daida H., Saito S., Yamaguchi T., Matsuzaki M. Rationale and design for a study using intravascular ultrasound to evaluate effects of rosuvastatin on coronary artery atherosclerosis in Japanese subjects: COSMOS study (Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects). *Circ. J*. 2007; 71 (2): 271–5. DOI: 10.1253/circj.71.271
40. Tearney G., Jang I., Kang D., Aretz H., Houser S., Brady T. et al. Porcine coronary imaging in vivo by optical coherence tomography. *Acta Cardiol*. 2000; 55: 233–7. DOI: 10.2143/AC.55.4.2005745
41. Yabushita H., Bouma B.E., Houser S.L., Aretz H.T., Jang I.K., Schlendorf K. et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002; 106: 1640–5. DOI: 10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6
42. Fujimoto J., Boppart S., Tearney G., Bouma B., Pitris C., Brezinski M. High resolution in vivo intraarterial imaging with optical coherence tomography. *Heart*. 1991; 82: 128–33. DOI: 10.1136/heart.82.2.128
43. Regar E., Ligthart J., Bruining N., van Soest G. The diagnostic value of intracoronary optical coherence tomography. *Herz*. 2011; 36: 417–29. DOI: 10.1007/s00059-011-3487-7
44. Jang Ik-K., Tearney G.J., MacNeill B., Takano M., Moselewski F., Iftima N. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005; 111 (12): 1551–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000159354.43778.69
45. Fujii K., Masutani M., Okumura T., Kawasaki D., Akagami T., Ezumi A. et al. Frequency and predictor of coronary thin-cap fibroatheroma in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris a 3-vessel optical coherence tomography study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52: 787–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.030
46. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Watanabe N., Toyota E., Neishi Y. et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am. J. Cardiol*. 2006; 97: 1172–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.035