

Оценка неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса при помощи количественной перфузионной сонографии с контрастным усилениемЕрмакова О.А.¹, Умнов И.Н.¹, Бобров А.Л.^{2,3}, Китачев К.В.², Чирский В.С.², Пламинский Д.Ю.²**Цель.** Оценка возможностей применения количественной контрастной перфузионной сонографии атеросклеротических бляшек сонных артерий (СА).**Материал и методы.** Обследованы 5 мужчин и 1 женщина (59-76 лет, медиана 72) с симптомным атеросклеротическим поражением коронарного синуса. Критерии включения: перенесённый ишемический инсульт в каротидном бассейне, соответствующем атеросклеротическому поражению (NASCET $\geq 60\%$) внутренней СА. Выполнялись контрастное ультразвуковое исследование СА с оценкой перфузии атеросклеротической бляшки; эндартериектомия зоны поражения; патоморфологическое исследование удалённой бляшки с расчётом удельной плотности неоваскуляризованных сосудов, суммарного числа неососудов диаметром < 40 мкм. Неоваскуляризация оценивалась при помощи контрастной количественной сонографии через 20 сек после инфузии 1 мл Соновью (Bracco, Italy), последующего нанесения "flash" с целью полного разрушения пузырьков контраста и последующего их восполнения в просвете артерии и сосудистой сети бляшки. Анализ динамики интенсивности ультразвукового сигнала в толще атеросклеротической бляшки осуществлялся путём построения кривых интенсивности ультразвукового сигнала (дБ)/время (сек) по трём сегментам сечения длинной оси внутренней СА. Автоматический расчёт динамики изменения интенсивности учитывал значения параметра в изучаемых областях интереса в течение 20 сек после "flash". Регистрировались расчётные коэффициенты (A, B, β) экспоненциального уравнения для трёх атеросклеротических сегментов.**Результаты.** Проведена оценка перфузии и состояния неоваскуляризации в 27 сегментах атеросклеротических бляшек. Исследованы корреляционные связи между ультразвуковыми параметрами перфузии толщи бляшки и выраженностью неоваскуляризации по данным гистологического исследования материала, изъятых в ходе эндартериектомии. Выявлены значимые корреляционные связи коэффициента β экспоненциальной кривой зависимости акустической интенсивности сигнала от времени и гистологических показателей, характеризующих распространённость "молодых" сосудов (< 40 мкм) в толще атеросклеротической бляшки. Коэффициент Spearman R для удельной плотности неососудов составил 0,54; для числа неососудов диаметром < 40 мкм составил -0,66; $p < 0,01$.**Заключение.** Диагностика неоваскуляризации атеросклеротических бляшек крупных артерий приобретает возможность количественной оценки, оценивая не только факт наличия неососудов, но и интенсивность перфузии в них. Новый подход приходит на смену качественным и полуколичественным методам в подсчёте числа сосудов *in vivo*.**Ключевые слова:** каротидный стеноз, перфузия, неоваскуляризация, количественный анализ.**Отношения и деятельность:** нет.¹ООО Европейский институт здоровья семьи, Санкт-Петербург; ²ФГБ ВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; ³ФГБ ОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ермакова О.А. — врач невролог, ORCID: 0000-0002-6827-8573, Умнов И.Н. — зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0000-0002-4247-3522, Бобров А.Л.* — д.м.н., преподаватель кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-6792-7033, ResearcherID G-1555-2013, Китачев К.В. — к.м.н., начальник отделения сосудистой хирургии первой клиники (хирургии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0002-3244-9561, Чирский В.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ORCID: 0000-0002-8336-1981, ResearcherID J-7453-2013, Пламинский Д.Ю. — клинический ординатор кафедры патологической анатомии, ORCID: 0000-0003-0368-4260.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): andreybobrov@me.com

СА — сонная артерия.

Рукопись получена 04.04.2020**Рецензия получена** 06.05.2020**Принята к публикации** 13.05.2020**Для цитирования:** Ермакова О.А., Умнов И.Н., Бобров А.Л., Китачев К.В., Чирский В.С., Пламинский Д.Ю. Оценка неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса при помощи количественной перфузионной сонографии с контрастным усилением. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3825. doi:10.15829/1560-4071-2020-3825**Assessment of neovascularization in atherosclerotic carotid sinus plaques using quantitative contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging**Ermakova O.A.¹, Umnov I.N.¹, Bobrov A.L.^{2,3}, Kitaichev K.V.², Chirsky V.S.², Plaminsky D.Yu.²**Aim.** To assess the prospects of using quantitative contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging of atherosclerotic carotid sinus plaques.**Material and methods.** The study included 5 men and 1 woman (59-76 years old, median 72) with symptomatic coronary sinus atherosclerosis. The inclusion criterion was history of ischemic stroke due to internal carotid artery lesion (NASCET $\geq 60\%$). We performed contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging of the carotid arteries, endarterectomy, studying pathomorphology of the removed plaque with the calculation of the neovascular density and the total number of neovessels with a diameter < 40 μ m. Neovascularization was assessed by quantitative contrast-enhanced ultrasound 20 seconds after the 1 ml infusion of Sonovia (Bracco, Italy)and subsequent application of the flash. The analysis of dynamics of ultrasonic signal intensity in the atherosclerotic plaque was carried out by creating the curves of the ultrasonic signal intensity (дБ)/time (s) over 3 segments of the cross section of the internal carotid artery long axis. The automatic calculation of the intensity dynamics took into account the parameter values in the studied areas within 20 s after the flash. The calculated coefficients (A, B, β) of the exponential equation for 3 atherosclerotic segments were recorded.**Results.** Perfusion and neovascularization were assessed in 27 segments of atherosclerotic plaques. The correlation relationships between the ultrasonic parameters of plaque perfusion and the severity of neovascularization were assessed

according to the histological data. Significant correlations of the exponential curve coefficient β and histological parameters characterizing the prevalence of "young" vessels (<40 microns) in the atherosclerotic plaque were revealed. Spearman's R for the density of neovessels was 0,54; for the number of neovessels with a diameter <40 μm — -0,66 ($p < 0,01$).

Conclusion. Diagnosis of atherosclerotic plaque neovascularization becomes possible to quantify, assessing not only the presence of neovascular vessels, but also the perfusion intensity. The novel approach replaces the qualitative and semi-quantitative method for calculating the number of carotid plaques neovessels *in vivo*.

Key words: carotid stenosis, perfusion, neovascularization, quantitative analysis.

Relationships and Activities: not.

¹LLC European Institute for Family Health, St. Petersburg; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; ³First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Ermakova O.A. ORCID: 0000-0002-6827-8573, Umnov I.N. ORCID: 0000-0002-4247-3522, Bobrov A.L.* ORCID: 0000-0002-6792-7033, ResearcherID: G-1555-2013, Kitaichev K.V. ORCID: 0000-0002-3244-9561, Chirsky V.S. ORCID: 0000-0002-8336-1981, ResearcherID: J-7453-2013, Plaminsky D.Yu. ORCID: 0000-0003-0368-4260.

Received: 04.04.2020 **Revision Received:** 06.05.2020 **Accepted:** 13.05.2020

For citation: Ermakova O.A., Umnov I.N., Bobrov A.L., Kitaichev K.V., Chirsky V.S., Plaminsky D.Yu. Assessment of neovascularization in atherosclerotic carotid sinus plaques using quantitative contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3825. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3825

Представление о том, что сосудистая сеть (*vasa vasorum*, лат.) участвует в патофизиологии атеросклероза, восходит к работам W. Köester (1876) и M. Winternitz (1938), которые показали, что атеросклеротические сегменты коронарных артерий представляют собой богатую сосудистую сеть, простирающуюся от адвентиции до интимы [1, 2]. По мере прогрессирования атеросклероза снижение диффузии кислорода уменьшает поступление питательных веществ в артериальную стенку. Реактивная физиологическая компенсация вызывает утолщение комплекса интима-медиа, превышающее порог диффузии кислорода, вызывая ишемию, активирующую непрерывное высвобождение ангиогенных факторов роста [3]. Отсутствие перicytот в новообразованных сосудах сопровождается диффузией потенциально вредных компонентов плазмы (окисленного холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы, конечных продуктов позднего гликирования, воспалительных клеток) во внеклеточный матрикс интимы, увеличивающий объем атеросклеротической бляшки [4].

Отложение компонентов плазмы еще больше снижает диффузию кислорода сосудистой стенки, вызывая продолжающийся рост ангиогенеза. В конечном итоге бляшка окутывается развитой адвентициальной сосудистой оболочкой. Неоваскуляризация внутри бляшек становится признаком симптомного атеросклероза [5]. Новообразованные капилляры сосудистой стенки (неососуды) выявляются уже в бляшках II типа. Они берут свое начало преимущественно из адвентиции, реже из просвета основного сосуда; распространение сосудов до толщины интимы является признаком патологического сосудистого образования и сопровождается повышением риска изъязвления бляшки, клинически симптомным течением заболевания [6]. Проращение микрососудов в тело бляшки, с одной стороны, является признаком развития репаративных процессов, уплотняющих её структуру; с другой стороны, появление сосудистой сети

в поверхностном слое бляшки дестабилизирует её поверхность, повышает риск её изъязвления и разрыва [7].

Прямая и косвенная оценка перфузии (кровоснабжения) сосудистой стенки, а также непосредственная визуализация неососудов может позволить оценить ответ на антиатеросклеротическую терапию, улучшить стратификацию риска заболевания. Представляется три уровня оценки кровотока внутри атеросклеротически поражённой сосудистой стенки: сосудистый, интерстициальный и клеточный. Сосудистый уровень (кровоток, дошедший до уровня новообразованной сосудистой сети) может оцениваться при помощи оптической когерентной томографии; ультразвукового исследования (сонографии) с контрастным усилением. Интерстициальный уровень перфузии (кровоток, прошедший через эндотелий капилляров и поступающий в межклеточное пространство и соединительную ткань) возможен для изучения при помощи контрастной магнитно-резонансной томографии. Клеточная перфузия характеризуется выраженностью обменных процессов между капилляром и структурными компонентами бляшки. Методов, изучающих клеточный уровень перфузии атеросклеротических бляшек, в настоящее время не существует. Сонография с контрастным усилением представляется наиболее доступным и неинвазивным методом изучения состояния перфузии атеросклеротических бляшек аорты и магистральных артерий.

Целью нашего исследования явилась оценка возможностей применения количественной перфузионной контрастной сонографии атеросклеротических бляшек каротидного синуса.

Материал и методы

Выполнено пилотное открытое неконтролируемое обследование 1 женщины и 5 мужчин (59-76 лет, медиана 74 года) с симптомным гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением бифур-

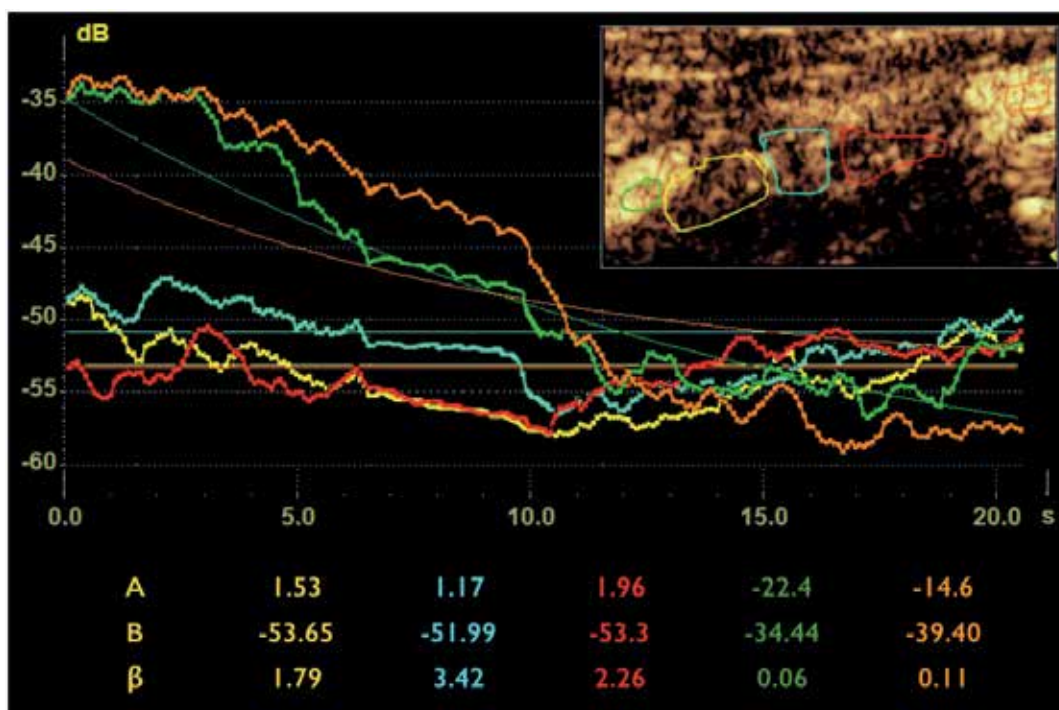


Рис. 1. Пример результата TIC-анализа у пациента М. с симптомным гемодинамически значимым стенозом правой внутренней СА.

Примечание: вверху справа представлена сканограмма продольного сечения внутренней сонной артерии в момент проведения контрастного исследования. Выделены 5 секторов оценки акустической интенсивности сигнала. Оранжевый и зелёный секторы соответствуют проксимальному и дистальному просветам внутренней СА. Красный, бирюзовый и жёлтый секторы соответствуют проксимальной, средней и дистальной частям атеросклеротической бляшки. В центре представлены графики динамики акустической интенсивности сигнала от оцениваемых сегментов в течение 20 сек после “flash”. Цвета кривых соответствуют цветам сегментов, представленных на сканограмме. Тонкие кривые — моделирование экспоненциальной зависимости динамики акустической интенсивности сигнала от оцениваемых сегментов того же цвета. Снизу представлены коэффициенты уравнения экспоненциальной зависимости для каждого из 5 оцениваемых сегментов. (Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.)

кации общей и внутренней сонной артерий (СА). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом учреждения, письменное информированное согласие получено от всех обследуемых. Критериями включения послужили: перенесённый более чем за 6 мес. до обследования ишемический инсульт в каротидном бассейне, соответствующем значимому атеросклеротическому поражению (NASCET $\geq 60\%$) внутренней СА. Всем обследуемым выполнялось контрастное ультразвуковое исследование СА (на аппарате GE Logiq E9, США; датчик 9L) с расчётом выраженности стенозирования просвета внутренней СА по методике NASCET с оценкой сдвига доплеровского спектра частот в стенозированной внутренней СА [8]; изучался характер перфузии атеросклеротической бляшки.

Количественная оценка перфузии атеросклеротической бляшки выполнялась путём динамической оценки тканевой интенсивности ультразвукового сигнала от толщи бляшки на фоне внутривенного болюсного введения 1 мл ультразвукового контрастного препарата Соновью (Враско, Италия) с последующим болюсным введением 5 мл раствора натрия хлорида 0,9%. Эхолокация производилась путём

выведения сечения внутренней СА длинной оси в области всей бляшки, а также в проксимальной и дистальной зонах сосуда свободных от атеросклеротического поражения шириной не менее 5 мм каждая. Запись видеоклипов осуществлялась после адекватного наполнения просвета сосуда ультразвуковым контрастом, оцениваемым как появление гомогенного эхопозитивного “прокрашивания” во всей полости внутренней СА. Перфузия толщи бляшки, дистального и проксимального сегментов просвета внутренней СА оценивалась после нанесения серии высоко-энергетических ультразвуковых импульсов (“flash”, 20 вспышек в течение 1 сек) разрушающих микропузырьки от введенного контрастного вещества с последующей визуализацией просвета сосуда и оценкой восполнения пузырьков в течение 20 сек после “flash” с частотой 10 измерений/сек. Все измерения осуществлялись в автоматическом режиме после выделения 5 зон измерения: центральной зоны атеросклеротической бляшки, соответствующей максимальной зоне стеноза и составлявшей $\sim 30\text{--}40\%$ её сечения; проксимальной и дистальной зон, соответствующим оставшимся 60–70% сечения бляшки в сумме; окружности диамет-

ром 3 мм в просвете общей или внутренней СА проксимальнее начала атеросклеротического сужения на 1-3 мм; аналогичной окружности в просвете внутренней СА дистальнее окончания атеросклеротического сужения на 1-3 мм. Количественный подсчёт интенсивности ультразвукового сигнала из указанных 5 зон осуществлялся при помощи специализированного программного обеспечения для проведения ТИС-анализа (tissue intensive curve).

Встроенное в ультразвуковой аппарат программное обеспечение автоматически анализировало динамику интенсивности ультразвукового сигнала из указанных зон СА и выстраивало точечные диаграммы динамики показателя акустической интенсивности сигнала до и после нанесения “flash” для каждого анализируемого сегмента. Дополнительно рассчитывалось экспоненциальное уравнение зависимости оцениваемого параметра в зависимости от времени, выстраивалась кривая динамики показателя интенсивности ультразвукового сигнала в течение 20 сек после нанесения “flash”. Экспоненциальное уравнение представлялось следующей зависимостью: $y = A(1 - e^{-\beta t}) + B$, где y — акустическая интенсивность сигнала; t — время; A , B , β — коэффициенты экспоненциального уравнения. Для последующего анализа регистрировались расчётные коэффициенты (A , B , β) экспоненциального уравнения кривой динамики акустической интенсивности сигнала в течение 20 сек для трёх атеросклеротических сегментов, проксимальной и дистальной зон просвета СА. Для каждой серии измерений данные представлялись в графическом виде в виде 5 кривых динамики акустической интенсивности. Коэффициенты полученных уравнений для каждого из анализируемых сегментов приводились в таблице сканограммы ниже полученных кривых (рис. 1). Оценка динамики акустической интенсивности сигнала из проксимального и дистального участков просвета СА проводилась для визуального сопоставления с данными от сегментов атеросклеротических бляшек, в последующем статистическом анализе они не учитывались.

У трёх пациентов в ходе ультразвукового исследования выявлены циркулярные атеросклеротические бляшки внутренней СА. У двух пациентов диагностирована бляшка задней стенки, у одного — передней стенки внутренней СА. В случае выявления циркулярного поражения анализу перфузии подвергались передняя и задняя части бляшки в центральном, проксимальном и дистальном отделах.

В течение 2 нед. после обследования каждому пациенту выполнена классическая эндартериэктомия в зоне поражения. Проведено патоморфологическое исследование удалённых атеросклеротических бляшек с оценкой выраженности неоваскуляризации в поперечных срезах на 3 уровнях (дистальном, центральном и проксимальном) в виде расчёта 2 парамет-

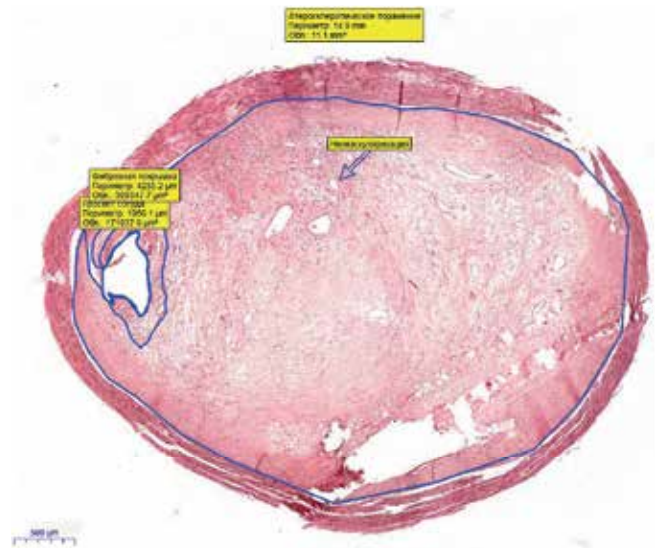


Рис. 2. Патоморфологическое исследование атеросклеротической бляшки пациента М. с симптомным гемодинамически значимым стенозом правой внутренней СА.

Примечание: величина удельной плотности всех неососудов в данном сечении составила 84782 $\text{мкм}^2/\text{см}^2$. В численном отношении преобладают сосуды диаметром <40 мкм ; их число в сечении составило 97 против 24 для сосудов диаметром ≥ 40 мкм . В то же время удельная плотность сосудов диаметром <40 мкм составила лишь 27492 $\text{мкм}^2/\text{см}^2$ (32%).

ров: удельной плотности неоваскуляризованных сосудов в бляшке, суммарного числа неососудов диаметром более и менее 40 мкм в поперечном срезе (рис. 2). В общей сложности выполнен анализ кровоснабжения и патоморфологического строения 27 сегментов атеросклеротических бляшек.

Статистический анализ предполагал проведение непараметрического анализа данных с тестом ранговой корреляции Spearman при помощи прикладного пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Полученные данные представлены в виде медианы, максимального, минимального значения, коэффициентов ранговой корреляции Spearman; $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Проанализированы данные 6 пациентов с симптомным гемодинамически значимым поражением каротидного синуса. Выполнена оценка параметров перфузии и морфологии 27 сегментов атеросклеротических бляшек СА. Медиана степени стеноза планиметрическим методом составила 75% при разбросе значений от 70 до 80%. Медиана пиковой систолической скорости во внутренней СА оказалась равной 250 см/сек при разбросе значений скорости от 230 до 507 см/сек . Получены следующие величины значений удельной неоваскуляризации атеросклеротических сегментов бляшек: медиана — 41676 $\text{мкм}^2/\text{см}^2$;

Таблица 1

Значения коэффициентов корреляции (R, Spearman) между оцениваемыми показателями перфузии бляшки и некоторыми параметрами ультразвукового и гистологического исследования зоны стенозирования внутренней СА

	А		В		β
Степень стеноза внутренней СА (NASCET)	-	p>0,05	-	p>0,05	-
Пиковая систолическая скорость кровотока	-	p>0,05	-	p>0,05	0,44
Удельная плотность всех неососудов	-	p>0,05	-	p>0,05	0,54
Число неососудов диаметром ≥40 мкм	-	p>0,05	-	p>0,05	-
Число неососудов диаметром <40 мкм	-	p>0,05	-	p>0,05	-0,66
Удельная плотность неососудов диаметром ≥40 мкм	-	p>0,05	-	p>0,05	0,57
Удельная плотность неососудов диаметром <40 мкм	-	p>0,05	-	p>0,05	-

Примечание: представлены статистически значимые коэффициенты корреляции.

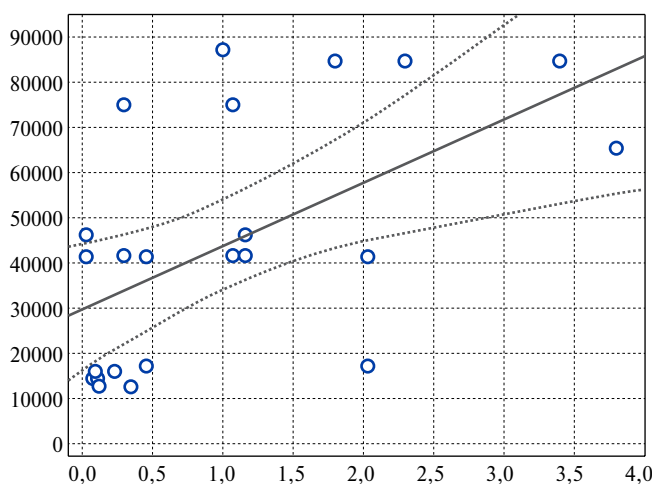


Рис. 3. Корреляционный анализ. Матрица рассеяния акустической интенсивности от сегментов атеросклеротических бляшек (ось ординат, dB) и коэффициента экспоненциального уравнения β (ед.). Spearman R=0,54; p=0,008.

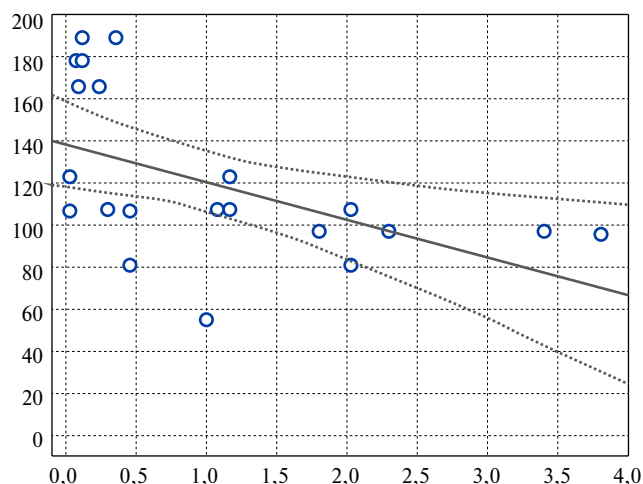


Рис. 4. Корреляционный анализ. Матрица рассеяния числа неососудов диаметром <40 мкм в поперечном срезе атеросклеротической бляшки (ось ординат, ед.) и коэффициента экспоненциального уравнения β (ед.). Spearman R=-0,66; p<0,001.

разброс от 12711 до 87334 мкм²/см². Число “мелких” сосудов диаметром <40 мкм в оцениваемых сегментах бляшек составило: медиана — 107 ед. при разбросе значений параметра от 55 до 189 ед. Число “крупных” сосудов диаметром ≥40 мкм составило: медиана — 25 ед. при разбросе от 11 до 62 ед. Удельная неоваскуляризация атеросклеротических сегментов бляшек сосудами диаметром <40 мкм составила: медиана — 10165 мкм²/см²; разброс от 7647 до 27491 мкм²/см²; сосудами диаметром ≥40 мкм: медиана 32695 мкм²/см²; разброс от 643 до 74558 мкм²/см².

Исследованы корреляционные связи между ультразвуковыми параметрами перфузии толщи бляшки и параметрами выраженности неоваскуляризации по данным гистологического исследования материала, изъятых в ходе эндартериозектомии, расчётной величины планиметрического стеноза и пиковой систолической скоростью кровотока во внутренней СА (табл. 1). Выявлены значимые умеренные корреляционные связи коэффициента β экспоненциальной кривой зависимости акустической интенсивно-

сти сигнала от времени и пиковой систолической скорости кровотока в внутренней СА, удельной плотности неососудов и числа неососудов диаметром <40 мкм (рис. 3, 4). Связь коэффициента β с числом неососудов диаметром ≥40 мкм оказалась статистически незначимой.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают возможность применения количественной перфузионной сонографии с контрастным усилением для оценки выраженности неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса. Среди параметров экспоненциального уравнения зависимости акустической интенсивности сигнала от ткани атеросклеротической бляшки статистически значимые корреляции были получены лишь для коэффициента β. Сниженные значения параметра β свидетельствовали об увеличенной скорости вымывания контраста из толщи ткани. Сегменты атеросклеротической бляшки с большим значением β отражали низкую степень

неоваскуляризации по данным сонографии с контрастным усилением. Напротив, низкие значения β ассоциировались с высокой насыщенностью сосудами ткани бляшки; характер динамики акустической интенсивности сигнала приближался к таковой в просвете сосуда. Например, на представленном рисунке 1 центральный сегмент атеросклеротической бляшки в большей степени неоваскуляризован, чем её проксимальный и дистальный участки. Коэффициент β имел прямую умеренную корреляционную связь с показателем удельной плотности всех неососудов ткани бляшки и неососудов диаметром ≥ 40 мкм, обратную умеренную связь с числом неососудов диаметром < 40 мкм. Дополнительно была выявлена умеренная прямая связь между коэффициентом β и пиковой систолической скоростью во внутренней СА как параметра, характеризующего тяжесть стенотического поражения. Обратная связь выраженности неоваскуляризации с числом “мелких” неососудов, вероятно, объяснялась их малой удельной площадью; доля таких “молодых” сосудов составила лишь четверть от общего поперечника новообразованных сосудов внутри бляшки.

Первые данные, показывающие убедительную связь наличия новообразованных сосудов атеросклеротической бляшки с развитием сердечно-сосудистых осложнений, были представлены в 2010г работе Hellings W, et al. [9]. Авторами были обследованы 818 больных с симптомным атеросклерозом СА и выполненной эндартериэктомией. Проводилось морфологическое исследование удалённых каротидных бляшек с оценкой выраженности их неоваскуляризации, кальциноза, соединительнотканного и липидного перерождения. Осуществлялось наблюдение в течение 3 лет после эндартериэктомии с фиксацией случаев сердечно-сосудистой смерти, сердечно-сосудистых интервенций и оперативных вмешательств, нефатальных инфарктов миокарда и инсультов. Анализ выживаемости Каплана-Мейера проводился в отношении двух групп пациентов с низкой и высокой выраженностью морфологических проявлений атеросклеротических изменений в удалённых бляшках. Оказалось, что регистрация высокой плотности неососудов в толще бляшки сопровождалась увеличением риска развития конечных и промежуточных точек наблюдения за пациентами; отношение шансов составило 1,4 (1,1-1,9). В то же время выраженность кальциноза, соединительно-тканного и липидного перерождения не ассоциировалась со значимым увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ряд последующих работ оценивали выраженность неоваскуляризации полуколичественным методом путём подсчёта числа визуализируемых в ходе контрастного исследования микрососудов в толще атеросклеротической бляшки или их выявления в разных её частях [10]. Большая часть исследователей пола-

гает, что выявление факта большей неоваскуляризации ассоциируется с возрастающим сердечно-сосудистым риском [9, 11-13]. Разделение выявляемых сосудов на “мелкие” (< 20 мкм) и “крупные” (> 40 мкм), однако может изменить характер проспективной оценки характера течения атеросклероза. Высказывается предположение, что преобладание “мелких” неососудов свидетельствует о высокой активности атеросклеротического (или даже воспалительного) процесса; в то время как выявление “крупных” сосудов указывает на высокий репаративный потенциал бляшки, признак её стабилизации [12].

Первые публикации, посвящённые количественной оценке перфузии атеросклеротической бляшки в сопоставлении с морфологическими данными, были представлены лишь в 2014г [11, 14]. Методика предусматривала поперечное сканирование атеросклеротически изменённой СА в ходе контрастного исследования и оценку абсолютных значений акустической интенсивности сигнала из просвета артерии, а также центральной и периферической частей бляшки. В исследовании показано, что максимальные значения акустической интенсивности регистрировались в просвете артерии, минимальные — в центральной части бляшки. У симптомных пациентов интенсивность ультразвукового сигнала из периферической области бляшки достоверно выше ($10,8 \pm 3,7$ dB), чем у асимптомных ($7,7 \pm 2,4$ dB, $p < 0,01$).

Представленный в данном исследовании способ количественной оценки неоваскуляризации предлагает принципиально новый методический подход. Во-первых, предлагается использование технологии кратковременного увеличения механического индекса ультразвукового излучения (“flash”) для разрушения всех пузырьков контрастного вещества в поле сканирования. Приём позволяет выровнять акустическую интенсивность сигнала во всех оцениваемых сегментах и в течение последующих 20 сек оценивать динамику наполнения сосудистой сети ткани или просвета сосуда контрастным агентом. Во-вторых, акустическая интенсивность сигнала оценивается не по абсолютным значениям, а по величинам коэффициентов экспоненциальных уравнений, построенных в результате наблюдения за динамикой наполнения контрастом неососудов атеросклеротической бляшки. Приём позволяет упростить подход к оценке результатов исследования, исключить влияние случайных ошибок при измерении абсолютных величин акустической интенсивности в отдельные моменты времени.

Морфологические исследования атеросклеротических сегментов СА, проведённые рядом авторов, показывают, что практически в каждой бляшке имеют место признаки неоваскуляризации [12]. Число, размер и плотность неососудов определяется многими

факторами, среди которых доминирующее значение имеют её возраст и выраженность системного микро-воспаления. При этом нет однозначного взгляда на негативное влияние наличия неоваскуляризации на течение атеросклеротического поражения сосудов. Вероятно, преобладание “молодых” сосудов небольшого диаметра является отражением интенсивно развивающегося ангиогенеза как отражения микро-воспаления и активного формирования атеросклеротической бляшки. Сосуды большого диаметра чаще выявляются в толще и основании бляшки ближе к адвентициальному слою, их выявление может ассоциироваться с более прочной покрывкой бляшки и стабильным течением атеросклеротической болезни. Именно сосуды большого диаметра (≥ 100 мкм) могут хорошо визуализироваться качественно глазом исследователя в ходе сонографии с контрастным усилением. Выраженность начальной неоваскуляризации сосудами небольшого диаметра (< 40 мкм) в лучшей степени оценивается новым количественным подходом, представленном в данном исследовании, заметно расширяющем сложившиеся стандартные подходы [15]. Соотношение процессов формирования новообразованных сосудов атеросклеротической бляшки, а также потенциальное их негативное влияние на характер развития сосудистых осложнений ещё предстоит изучить в последующих работах.

К сожалению, наше исследование ограничено относительно небольшим размером выборки. Её размеры не позволяют оценить всё разнообразие вариантов атеросклеротического поражения общей и внутренней СА с учётом его тяжести, стабильности состояния бляшек, вариантов течения сопутствую-

щей дислипидемии и других сердечно-сосудистых заболеваний, характера течения осложнений, возрастных, конституциональных и половых различий пациентов. Ультразвуковые срезы не имеют полного совпадения с патоморфологическими сечениями. Однако, с учетом потенциальной пользы и простоты получения данных о состоянии перфузии ткани атеросклеротических бляшек каротидной зоны, апробация нового диагностического подхода и накопление статистических данных представляется важной научной задачей.

Заключение

Диагностика неоваскуляризации атеросклеротических бляшек крупных артерий в настоящее время приобретает возможность количественной оценки, оценивая не только факт наличия неососудов, но и интенсивность их перфузии. Новый подход, предложенный в исследовании, приходит на смену качественным и полуколичественным методам в подсчёте числа сосудов *in vivo*. В результате проведённого исследования выявлена прямая умеренная корреляционная связь между выраженностью неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса по данным морфологического исследования и интенсивностью кровенаполнения их ткани при сонографии с контрастным усилением. Динамическая перфузионная контрастная сонография каротидного синуса позволяет количественно оценить выраженность неоваскуляризации атеросклеротической бляшки, выявить участки бляшек с максимальной концентрацией неососудов.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

- Köester W. Endarteriitis and arteriitis. *Berl Klin Wochenschr* 1876;12:454-5.
- Winternitz MC, Thomas RM, LeCompte PM. *The Biology of Arteriosclerosis*. Spring eld: Charles C Thomas (Sage Publications Ltd.). 1938. p. 80.
- Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1984 Jan 19;310(3):175-7. doi:10.1056/NEJM198401193100307.
- Alpern-Elran H, Morog N, Robert F, et al. Angiogenic activity of the atherosclerotic carotid artery plaque. *J Neurosurg* 1989;70:942-5. doi:10.3171/jns.1989.70.6.942.
- Carlier S, Kakadiaris IA, Dib N, et al. Vasa vasorum imaging: a new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques. *Curr Atheroscler Rep*. 2005 Mar;7(2):164-9. doi:10.1007/s11883-005-0040-2.
- Jeziorska M, Woolley DE. Local neovascularization and cellular composition within vulnerable regions of atherosclerotic plaques of human carotid arteries. *J Pathol*. 1999 Jun;188(2):189-96. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199906)188:2<189::AID-PATH336>3.0.CO;2-N
- Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2316-25. doi:10.1056/NEJMoa035655.
- Sprynger M, Rigo F, Moonen M, et al. EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(11):1195-221. doi:10.1093/ehjci/jej103.
- Hellings WE, Peeters W, Moll FL, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation*. 2010 May 4;121(17):1941-50. doi:10.1161/circulationaha.109.887497.
- Staub D, Partovi S, Schinkel AF, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology*. 2011;258:618-26. doi:10.1148/radiol.10101008.
- 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.
- Evdokimenko AN, Chechetkin AO, Druina LD, Tanashyan MM. Evaluation of neovascularization of atherosclerotic plaque of carotid sinus using contrast-enhanced ultrasound. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2019;(4):25-33. (In Russ.) Евдокименко А.Н., Четчин А.О., Друина Л.Д., Танашян М.М. Оценка неоваскуляризации атеросклеротической бляшки каротидного синуса с помощью контрастного усиленного УЗИ. *Вестник РГМУ*. 2019;(4):25-33. doi:10.24075/vrgmu.2019.057.
- Pogorelova OA, Tripoten MI, Balakhonova TV. Contrast-enhanced carotid ultrasound: current status. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):114-23. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Балахонova Т.В. Ультразвуковое исследование сонных артерий с контрастным усилением: современное состояние вопроса. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):114-23. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-114-123.
- Li C, He W, Guo D, et al. Quantification of carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound with histopathologic validation. *Ultrasound Med Biol*. 2014 Aug;40(8):1827-33. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.010.
- Vetsheva NN, Fisenko EP, Stepanova YuA, et al. Contrast Enhanced Ultrasound: Terminology, Technical and Methodological Aspects. *Medical Visualization*. 2016;20(4):132-40. (In Russ.) Ветшева Н.Н., Фисенко Е.П., Степанова Ю.А., и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты. *Медицинская визуализация*. 2016;20(4):132-40.