

Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастного препарата (обзор литературы и первый опыт применения)

Тимина И.Е.^{1, 2}, Калинин Д.В.¹, Чехоева О.А.¹, Кармазановский Г.Г.^{1, 2}

¹ ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России, Москва, Россия

² ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России, Москва, Россия

Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging Atherosclerotic Plaque in Carotid Arteries (Literature Review and First Experience)

Timina I.E.^{1, 2}, Kalinin D.V.¹, Chehova O.A.¹, Karmazanovsky G.G.^{1, 2}

¹ A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Приведены анализ данных литературы по применению контрастных препаратов в изучении структурных особенностей и стабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях и оценка первого опыта применения контрастного препарата Соновью.

Для отработки методики исследованы 3 пациента с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Выполняли традиционное дуплексное сканирование и затем проводили исследование бляшки с применением контрастного препарата Соновью. Две бляшки, удаленные в ходе каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ), были подвергнуты гистологическому исследованию. Обе удаленные при КЭАЭ бляшки при УЗИ характеризовались как гетерогенные, преимущественно гипоехогенные, применение контрастного препарата выявило неоваскуляризацию в обеих бляшках, наличие которой было подтверждено при гистологическом исследовании.

Заключение. Применение контрастного препарата Соновью позволило выявить наличие неоваскуляризации в каротидной бляшке, которая является маркером ее нестабильности. Это может быть использовано для стратификации рисков и мониторинга эффекта антиатеросклеротической терапии, что особенно актуально для пациентов, имеющих распространенные атеросклеротические поражения, для выбора тактики и последовательности многоэтапных хирургических вмешательств.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным препаратом, бляшка в сонных артериях, неоваскуляризация, ваза вазорум.

We analyze the data from a literature on an employment of contrast-enhanced ultrasound in studying the structure and stability of atherosclerotic carotid plaque and estimate the first attempt of use of the Sonovew contrast in this work.

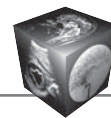
Adjustment of approach was performed on 3 patients with the atherosclerotic lesion of the carotid artery. It was carried out the traditional duplex scanning and investigation of plaque with use of the Sonovew contrast. Two plaques extracted during carotid endarterectomy were investigated histologically. Both extracted during carotid endarterectomy plaques were characterized in ultrasonoc investigation as heterogeneous, mainly hypoechogenic. The application of the contrast reveals neovascularization in both plaques which was proved in histological investigation.

Conclusions. The use of the Sonovew contrast allows to reveal neovascularization in the carotid plaque which serves as a marker of its nonstability. It may be used for stratification of risk and also for monitoring of an antisclerotic therapy. This is very actual for patients with the distributed atherosclerotic lessions because it allows to choose a tactic and sequence of operations in multistep surgical treatment.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, carotid plaque, neovascularization, vasa vasorum.

Введение

На сегодняшний день УЗИ является основным методом лучевой диагностики в оценке структурных особенностей атеросклеротической бляшки.



Безусловно, совершенствование ультразвуковой техники, обеспечивающее в первую очередь улучшение качества изображения в В-режиме, использование таких опций, как режим недоплерографической визуализации кровотока, тканевая гармоника и трехмерная реконструкция, способствовали значительному повышению качества диагностики структуры бляшки. Проведенные многочисленные исследования позволили провести корреляции между ультразвуковой характеристикой бляшки, ее гистологической структурой и частотой развития очаговой неврологической симптоматики [1–3]. Тем не менее остается актуальной проблема оценки стабильности бляшки, для решения которой использовались различные подходы, одним из которых является применение ультразвуковых контрастных препаратов.

На протяжении последних 10–15 лет в клинической практике используются контрастные препараты второго поколения, имеющие принципиальные отличия от всех других контрастных средств. Ультразвуковые контрастные препараты второго поколения представляют собой суспензию микропузырьков на основе шестифтористой серы, окруженных фосфатной оболочкой, которые обладают характеристиками, обеспечивающими выраженное “нелинейное” гармоническое проведение микросфер, позволяющими выполнять исследования с использованием низких значений акустической мощности, что дает возможность избежать быстрого разрушения микросфер. Граница раздела между микропузырьком гексафторида серы и водной средой действует как зеркало для ультразвуковых лучей; таким образом, повышается эхогенность крови и увеличивается контрастность между кровью и окружающими тканями. Эти контрастные препараты могут использоваться в сочетании с обычной технологией УЗИ с целью усиления доплеровского сигнала, в этом случае исследование

выполняется при высоком значении механического индекса, что приводит к быстрому разрушению микропузырьков и выходу газа. В связи с этим, производители ультразвуковой аппаратуры разработали специальный режим получения изображения при низком механическом индексе для использования контрастного вещества [4, 5]. Следует подчеркнуть, что микропузырьки перемещаются в организме посредством кровотока, попадают в капилляры и распределяются в организме так же, как эритроциты, и их размеры препятствуют выходу из сосудистого русла. Поэтому контрастные препараты второго поколения контрастируют исключительно сосуды, что отличает их от всех других контрастных веществ, которые распределяются в межклеточной жидкости и, таким образом, получаемое при введении контрастного препарата в сосудистое русло изображение будет отражать микроциркуляцию в изучаемой структуре [6].

Через несколько минут после внутривенного введения микропузырьки элиминируются через дыхательные пути и не обладают токсичным эффектом. Благодаря низкой растворимости в воде гексафторид серы не выходит из микропузырьков до тех пор, пока они остаются в кровеносной системе организма.

В настоящее время в России официально разрешен к применению только препарат второго поколения Соновью компании Бракко (Швейцария), содержащий малорастворимый газ (гексафторид серы) в фосфатной оболочке. Этот препарат применяется в клинической практике с 2001 г. и его использование было одобрено Европейским медицинским агентством (ЕМА) [6].

Использование ультразвуковых контрастных препаратов, эффект которых основан на оценке микроциркуляции при исследовании сонных артерий у пациентов с их атеросклеротическим пора-

Для корреспонденции: Тимина Ирина Евгеньевна – 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Институт хирургии им. А.В. Вишневского, отделение ультразвуковой диагностики. Тел. +7-499-236-44-14. E-mail: timina68@mail.ru

Тимина Ирина Евгеньевна – доктор мед. наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ; **Калинин Дмитрий Валерьевич** – канд. мед. наук, заведующий отделом патологической анатомии ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; **Чехоева Олеся Ахсаровна** – младший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; **Кармазановский Григорий Григорьевич** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ.

Contact: Timina Irina Evgenievna – 117997 Moscow, Russia, Bol'shaya Serpuhovskaya str., 27. A.V. Vishnevsky Surgery Institute. Phone. +7-499-236-44-14. E-mail: timina68@mail.ru

Timina Irina Evgenievna – doct. of med. sci., Head of Department of Ultrasound Diagnostic, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; professor of chair of radiology department of IPE of I.M. Sechenov First Moscow state medical university; **Kalinin Dmitry Valerievich** – cand. of med. sci., Head of Patological Anatomy Department, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; **Chekhoeva Olesya Ahsarovna** – junior researcher, Department of Ultrasound Diagnostic, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; **Karmazanovsky Grigoriy Grigorievich** – doct. of med. sci., professor, Head of Department of Radiological Diagnostic, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; professor of chair of radiology department of IPE of I.M. Sechenov First Moscow state medical university.



жением, позволяет идентифицировать и оценить степень неоваскуляризации внутри бляшки, которая возникает при разрастании сосудистой сети ваза вазорум [7, 8].

Ваза вазорум являются физиологическими структурами, обеспечивающими питание сосудистой стенки и играющими важную роль в развитии как в ранней, так и развернутой стадии атеросклероза. Ваза вазорум в норме присутствуют в адвентиции большинства артерий мышечного типа и простираются (распространяются) на наружный слой меди больших сосудов. Концепция, что ваза вазорум вовлечены в патофизиологию атеросклероза, прослежена от работ W. Köester (1876) и M.C. Winternitz (1938) до исследований A.C. Barger (1984) (цит. по [7]), которые при вскрытии пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий выявили наличие развитой микрососудистой сети, распространяющейся в бляшке от адвентиции на всю толщину интимы и меди [7, 9, 10].

Экспериментальные работы показали, что наличие неоваскуляризации является необходимым фактором роста и прогрессирования бляшки, в то время как ингибиторы ангиогенеза препятствуют росту бляшки. Ряд гистологических исследований показал, что выраженная неоваскуляризация бляшки коррелирует с ее будущей нестабильностью и развитию симптомных проявлений заболевания [7, 9, 10].

Неоваскуляризация возникает вначале в адвентиции и реже – у просвета сосуда, а последующее распространение ваза вазорум на всю толщину меди и интимы способствует активному прогрессированию роста бляшки. Механизм, благодаря которому ваза вазорум вносят вклад в развитие нестабильности бляшки, может быть связан с накоплением лейкоцитов и развитием бляшечного кровоизлияния. Эндотелиальные клетки в сети ваза вазорум способствуют большей адгезии молекул по сравнению с просветом артерии, что ведет к накоплению лейкоцитов. Более того, эти микрососуды являются незрелыми и хрупкими и склонными к разрывам и геморрагиям, которые усугубляют нестабильность бляшки и воспроизводят источник свободного холестерина для мембран эритроцитов с последующей макрофагальной инфильтрацией и увеличением некротического ядра [9, 10].

Выявленный при УЗИ феномен визуализации неоваскуляризации в бляшки вызвал большой интерес исследователей во всем мире, чему посвящено большое число публикаций.

Для оценки неоваскуляризации в бляшке всеми исследователями применяется режим с низким ме-

ханическим индексом (опция работы с контрастным усилением). При работе с опцией контрастного усиления с момента поступления контрастного препарата в сосудистое русло изображение бляшки представляется как темная и эхонегативная структура из-за подавления тканевых сигналов, а адвентиция сосуда визуализируется как линейная структура высокой эхогенности. Движущиеся яркие точечные сигналы в бляшке или в ее адвентиции рассматриваются как воспроизводимые микропузырьками контрастного препарата проявления неоваскуляризации бляшки, обусловленной разрастанием сосудистой сети ваза вазорум.

В большинстве работ наличие микропузырьков оценивают визуально по их количеству и качественно по зоне визуализации – адвентиция, интима или все ядро бляшки [7, 9, 10]. Японскими авторами все бляшки были визуально классифицированы по следующей шкале [11]:

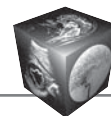
I степень – нет пузырьков в бляшке или пузырьков в границах адвентиции бляшки;

II степень – в ядре бляшки визуализируется большое количество пузырьков.

Эта шкала отражает тот факт, что неоваскуляризация бляшки происходит через сеть ваза вазорум адвентиции и далее прогрессивно растет во внутренний слой бляшки по направлению к ее ядру. Другими исследователями предпринимается попытка производить подсчет количества микропузырьков с помощью компьютерных программ.

Во всех сообщениях подчеркивается, что имеется зависимость между плотностью ваза вазорум, выявленной при гистологическом исследовании, и количеством движущихся в ядре бляшки микропузырьков при введении ультразвукового контрастного препарата. Анализ структурных особенностей атеросклеротической бляшки, проведенный при традиционном цветовом дуплексном сканировании, и данных исследования с применением ультразвукового контрастного препарата показал, что гипоехогенные бляшки по сравнению с гиперэхогенными чаще имеют большую степень неоваскуляризации. Интересно, что сама по себе гипоехогенная бляшка не коррелирует с гистологической плотностью ваза вазорум, но исследования показали, что выявленная при УЗИ с контрастным усилением высокая степень неоваскуляризации в гипоехогенной бляшке может рассматриваться как предиктор потенциальной нестабильности бляшки. Не было найдено значимой зависимости между степенью стеноза и степенью неоваскуляризации бляшки [7, 11–13].

У пациентов, которым была выполнена каротидная эндартэктомия, M.J. McCarthy и соавт. [9] нашли корреляционную зависимость между степе-



нюю неоваскуляризации бляшки и клинической манифестацией заболевания, более того, бляшечное кровоизлияние и разрыв также коррелировали с усиленной неоваскуляризацией. Таким образом, бляшка с высокой степенью неоваскуляризации коррелирует с ее нестабильностью и высоким риском развития неврологических событий [9, 12, 13].

Исследования японских авторов, проанализировавших данные клинических и инструментальных исследований 489 пациентов, свидетельствуют, что более высокая степень неоваскуляризации каротидной бляшки, выявленная при контрастном УЗИ, коррелирует с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности, повышенным уровнем С-реактивного белка, тропонина Т, утолщением комплекса интима-медиа, острым коронарным синдромом, большей частотой диабета, наличием заболеваний периферических артерий. В то же время у пациентов, получающих терапию статинами, чаще определяли бляшки с низкой степенью неоваскуляризации [11]. Более того, эти же авторы выявили, что степень неоваскуляризации бляшки в сонных артериях коррелирует со степенью и распространенностью поражений коронарных артерий. В частности, окклюзию одной из коронарных артерий более чем в 2 раза чаще выявляли у пациентов с высокой степенью неоваскуляризации каротидных бляшек по сравнению с пациентами, у которых не было выявлено ваза вазорум в ядре каротидной бляшки.

Таким образом, анализ приведенных литературных данных показал, что УЗИ атеросклеротических бляшек в сонных артериях с применением контрастных препаратов может дать информацию об их стабильности, что является подчас чрезвычайно важным фактором в выборе метода лечения пациентов с распространенным атеросклерозом. Целью нашей работы было отработать методику выполнения данного исследования и критерии оценки его результатов у этой группы пациентов.

В отделе лучевых методов диагностики и лечения Института хирургии им. А.В. Вишневского впервые было выполнено комплексное УЗИ магистральных артерий шеи с применением контрастного препарата для УЗИ Соновью (фирма Бракко Свис СА, Швейцария) у 3 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, которым планировали выполнение каротидной эндартерэктомии. Среди обследованных был 1 мужчина и 2 женщины в возрасте от 55 до 62 лет. Все УЗИ выполнили на аппарате Logiq E9, имеющем опцию работы в режиме контрастного усиления, линейным датчиком с частотой излучения 7 МГц.

У 2 из 3 исследованных пациентов атеросклеротическая бляшка в бифуркации общей сонной

артерии была первичной. У третьего пациента был диагностирован рестеноз через 7 лет после каротидной эндартерэктомии.

Анализ результатов клинического исследования показал, что, согласно классификации А.В. Покровского [4], 1 пациентка не имела клинических проявлений сосудисто-мозговой недостаточности, а у 2 отмечали явления дисциркуляторной энцефалопатии.

Двум из 3 пациентов выполнили каротидную эндартерэктомию с последующим гистологическим изучением удаленных атеросклеротических бляшек.

Первым этапом для оценки структурных особенностей атеросклеротической бляшки, локализации и степени поражения мы выполняли традиционное дуплексное сканирование.

Вторым этапом проводили исследование бляшки, которую планировали удалить хирургически с применением контрастного препарата Соновью. Препарат Соновью вводили в локтевую вену пациента в дозе 2,4 мл сразу же после разведения его лиофилизата растворителем на основе натрия хлорида во флаконе и его тщательного встряхивания.

Для оценки структурных особенностей атеросклеротической бляшки по данным дуплексного сканирования мы использовали классификацию, которая применяется в практической работе в Институте хирургии с 2005 г., согласно которой все бляшки разделены на 6 основных типов [3]:

- 1-й тип – однородная бляшка средней эхогенности;
- 2-й тип – однородная анэхогенная бляшка;
- 3-й тип – однородная бляшка высокой эхогенности;
- 4-й тип – неоднородная бляшка с преобладанием гипозоногенной зоны без нарушения целостности покрывки;
- 5-й тип – неоднородная бляшка с преобладанием гипозоногенной зоны в бляшке в сочетании с нарушением целостности покрывки;
- 6-й тип – неоднородная бляшка на фоне чередования ан- и гипозоногенной зон с преобладанием компонентов высокой эхогенности с наличием или отсутствием акустической тени.

В таблице представлены результаты выполненного 3 пациентам цветового дуплексного сканирования сонных артерий.

Как следует из таблицы, все 3 пациента имели гемодинамически значимые бляшки в бифуркации общей сонной артерии с переходом на устье внутренней сонной артерии. Как первичные бляшки, так и рестеноз имели неоднородную структуру с преобладанием гипозоногенного компонента.



Результаты дуплексного сканирования

Пациент	Субстрат	Степень сосудисто-мозговой недостаточности у пациента по классификации А.В. Покровского	Степень стеноза, %	Ультразвуковая структура стеноза
1	Рестеноз через 7 лет после каротидной эндартерэктомии	III	75	Локальная, преимущественно гипозоногенная, с ровной фиброзной покрывкой
2	Первичная атеросклеротическая бляшка	III	75	Локальная, преимущественно гипозоногенная с нарушением целостности покрывки
3	Первичная атеросклеротическая бляшка	I	70	Локальная, преимущественно гипозоногенная, с ровной фиброзной покрывкой

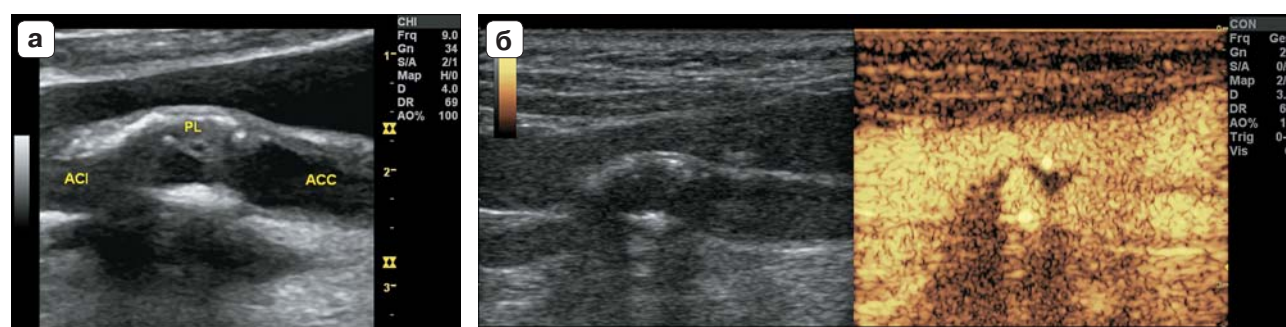


Рис. 1. Пациентка 2 с первичной атеросклеротической бляшкой в бифуркации общей сонной артерии с переходом на устье ВСА. а – ультразвуковое изображение в В-режиме; б – ультразвуковое изображение с использованием контрастного усиления с применением опции с низким механическим индексом. Определяются выраженное затекание кровотока в полость бляшки и несколько подвижных точек в оставшемся ядре бляшки, представляющих собой ваза вазорум.

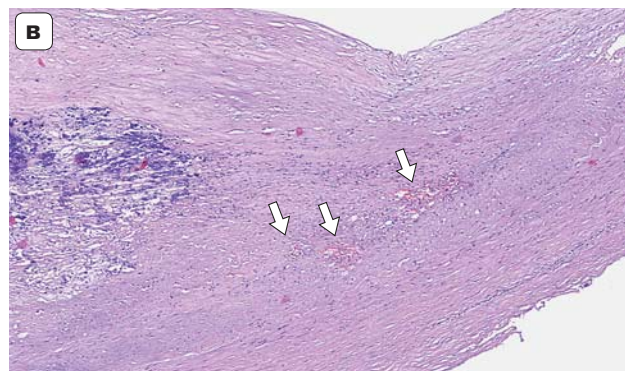
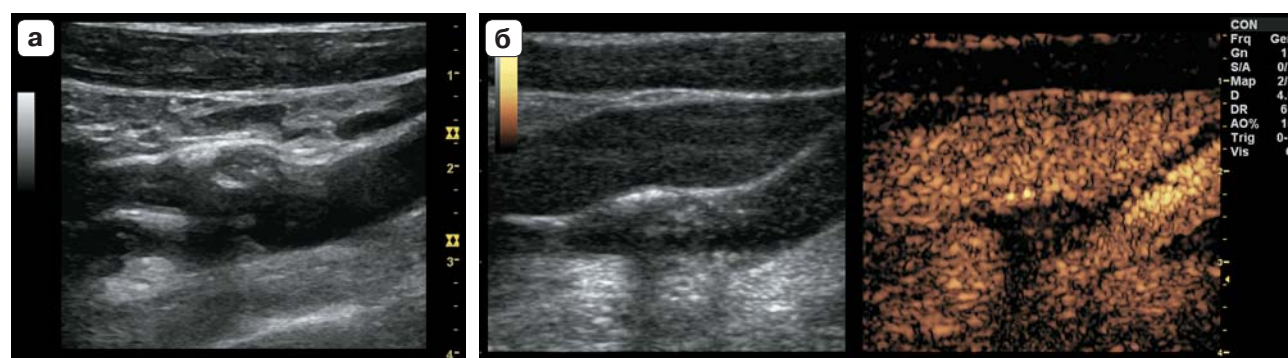
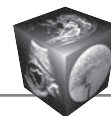


Рис. 2. Пациентка 3 с первичной атеросклеротической бляшкой в бифуркации общей сонной артерии с переходом на устье внутренней сонной артерии. а – ультразвуковое изображение в В-режиме; б – ультразвуковое изображение с использованием контрастного усиления с применением опции с низким механическим индексом. В ядре бляшки определяется выраженная неоваскуляризация; в – гистотопографический препарат атеросклеротической бляшки в участке резецированной артерии. Участки кальциноза и сосуды (указаны стрелками) в ядре бляшки.



У 2 из 3 бляшек целостность покрышки была сохранена (таким образом, бляшки мы отнесли к 4-му типу), в 1 наблюдении целостность покрышки была нарушена (бляшка 5-го типа). Сопоставление с результатами клинического исследования показало, что все пациенты не имели в анамнезе проявлений очаговой неврологической симптоматики, таким образом, хирургическое лечение этим пациентам было показано с целью профилактики развития сосудистых нарушений.

На рис. 1 представлено ультразвуковое изображение первичной атеросклеротической бляшки у пациентки 2.

Гистологическое исследование удаленной бляшки у этой пациентки показало наличие единичных ваза вазорум в оставшейся части разрушенного ядра бляшки.

На рис. 2 представлено изображение первичной атеросклеротической бляшки у пациентки 3. Гистологическое исследование выявило у этой пациентки участки некроза и скопление аморфных масс в толще атеросклеротической бляшки с очаговыми кровоизлияниями различной давности и незначительной лимфоидной инфильтрацией. Определяли участки кальциноза и наличие в ядре бляшки сосудов.

Таким образом, проведенная работа позволила нам отработать методику оценки атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастных препаратов второго поколения. Можно констатировать, что данная методика является достаточно легковыполнимой и информативной в получении информации о наличии ваза вазорум в ядре атеросклеротической бляшки.

Обсуждение

Все исследованные нами бляшки имели при традиционном дуплексном сканировании гетерогенную, преимущественно гипоехогенную структуру, а при контрастном усилении в обеих бляшках определяли наличие неоваскуляризации в их ядре, что подтвердилось при гистологическом исследовании препаратов (гистологическая структура рестеноза не была изучена, поскольку на момент написания работы пациент не был прооперирован). Учитывая механизм прогрессирования атеросклероза, выявленная неоваскуляризация бляшек может быть расценена как предиктор нестабильности бляшек, коррелирующий с высоким риском развития очаговой неврологической симптоматики у этих пациентов. Опыт зарубежных авторов также свидетельствует, что гипоехогенные бляшки имели значительно большую степень неоваскуляризации по данным УЗИ с контрастным усилением по сравнению с бляшками высокой эхогенности.

Ранние исследования, использовавшие результаты традиционного дуплексного сканирования, доказали, что гипоехогенные бляшки являются маркерами высокого риска развития очаговой неврологической симптоматики [1–3]. Сегодня можно с уверенностью добавить, что признаком нестабильности бляшки может считаться выявленная при УЗИ с применением контрастных препаратов выраженная неоваскуляризация. Так, в серии исследований M.J. McCarthy и соавт. (1999) нашли корреляцию между степенью неоваскуляризации и клинической манифестацией заболевания, более того, бляшечное кровоизлияние и разрыв покрышки бляшки также коррелируют с увеличенной неоваскуляризацией [8, 9].

Доказано, что степень неоваскуляризации каротидной бляшки коррелирует со степенью и распространенностью поражений коронарных артерий, частотой перенесенных проявлений острой коронарной патологии и повышением уровня таких лабораторных показателей, как липопротеины низкой плотности, С-реактивный белок, тропонин Т, большей частотой диабета, наличием заболеваний периферических артерий [8, 11].

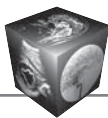
Новые возможности визуализации могут быть полезны будущей стратификации рисков атеросклеротического поражения и определения пациентов с риском развития последующих сосудистых событий и в конечном счете для определения индивидуальных рекомендаций для выбора тактики лечения пациентов и оценки ее эффективности.

Таким образом, применение контрастного препарата SonoVue позволило выявить наличие неоваскуляризации в атеросклеротической бляшке, которая является маркером ее нестабильности. Этот фактор может быть использован для стратификации рисков и мониторинга эффекта антиатеросклеротической терапии, что особенно актуально для пациентов, имеющих распространенные атеросклеротические поражения для выбора тактики и последовательности многоэтапных хирургических вмешательств.

Заключение

Степень контрастного усиления бляшки препаратом коррелирует с гистологической степенью неоваскуляризации. Неоваскуляризация, оцененная контрастно усиленным ультразвуковым изображением, коррелирует с гипоехогенной бляшкой и является хорошим маркером поражения высокого риска и не зависит от степени стеноза.

В то же время только гипоехогенная структура бляшки сама по себе не коррелирует с высокой степенью васкуляризации. Только сочетание гипо-



эхогенной структуры бляшки с высокой степенью васкуляризации, оцененной контрастным усилением, может быть предиктором нестабильной бляшки.

Список литературы / References

1. Gronhold M.L., Nordestgaard B.G., Nielsen T.G. Echolucent carotid artery plaques are associated with elevated levels of fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke*. 1996; 27: 2166–2172.
2. Abu Rahma A.F., Wulu J.T., Crotty B. Carotid plaque heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke*. 2002; 33 (7): 1772–1775.
3. Тимина И.Е. Ультразвуковые методы исследования в диагностике атеросклеротических поражений сонных артерий на этапах каротидной эндартерэктомии: дис. ... д-ра. мед наук. М., 2005. 193 с.
Timina I.E. Ultrasound methods investigation in diagnostic of atherosclerotic disorders of carotid artery in step of carotid endarterectomy: Dis. ... doct. of med sci. M., 2005. 193 p. (In Russian)
4. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. М.: Медицина. 1979. 328 с.
Pokrovsky A.V. Diseases of the aorta and its branches. M.: Meditsina, 1979. 328 p. (In Russian)
5. Moreno P.R., Purushothaman K.R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesion of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation*. 2004; 110: 2032–2038.
6. Соновью. Научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. Bracco. M., 2014. 45 с.
7. SonoVue. Scientific monograph. Dynamic contrast strengthening in real time. Bracco. M., 2014; 45 p. (In Russian)
7. Coli S., Magnoni M., Sangiorgi G. et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Intraplaque Neovascularization in Carotid Arteries. Correlation with histology and echogenicity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (3): 223–230.
8. Kaspar M., Partov S., Aschwanden M. et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: w14047.
9. McCarthy M.J., Lotfus I.M., Thompson M.M. et al. Angiogenesis and atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. *J. Vasc. Surg.* 1999; 40: 261–268.
10. Staub D., Schinkel A.F., Coll B. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of vasa vasorum: from early atherosclerosis to identification of unstable plaques. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3: 61–771.
11. Deyama J., Nakamura T., Takishima I. et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of carotid plaque neovascularization is useful for identifying high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation J. Official J. Jap. Circ. Soc.* 2013; 77: 1499–1507.
12. Staub D., Patel M.B., Tibrewala A. et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke*. 2010; 41: 41–47.
13. Hoogi A., Adam D., Kerner H. et al. Carotid plaque vulnerability: quantification of enhanced ultrasound with histopathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (2): 431–436.