



DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-82-87

Внутрисосудистый ультразвук как метод выявления нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий (обзор литературы)

Кочергин Н.А.^{1*}, Кочергина А.М.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Кемерово, Россия

Intravascular Ultrasound Studies and the Vulnerable Atherosclerotic Plaque (Literature Review)

Kochergin N.A.^{1*}, Kochergina A.M.²

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Kemerovo state medical university, Kemerovo, Russia

Под нестабильной подразумевается бляшка, склонная к разрыву, которая может привести к тромбозу коронарной артерии с развитием острого коронарного синдрома. Инфаркт миокарда часто происходит у пациентов, которые имеют средний риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий, причем тромбоз часто происходит в поражениях коронарных артерий с умеренно выраженной степенью стеноза. Таким образом, в большинстве случаев такие бляшки клинически себя никак не проявляют до развития острого события, а также не подлежат реваскуляризации согласно актуальным рекомендациям. Одним из важных вопросов является выявление нестабильных бляшек с целью разработки мер профилактики. Внутрисосудистый ультразвук с виртуальной гистологией – полезный и эффективный метод выявления нестабильных бляшек, который позволяет определить категорию пациентов с высоким риском неблагоприятных коронарных событий.

Ключевые слова: атеросклероз, нестабильная бляшка, ВСУЗИ.

Ссылка для цитирования: Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Внутрисосудистый ультразвук как метод выявления нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (4): 82–87.

DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-82-87.

The vulnerable plaque is an atherosclerotic plaque which can lead to thrombosis of a coronary artery with development of an acute coronary syndrome. Most myocardial infarctions occur in people with average levels of risk factors and thrombosis mostly originate from lesions that are less

severely narrowed. Thus, in most cases, these plaques are clinically silent before the “unheralded” acute event and would not be considered eligible for preventive treatment based on current guidelines. The main question is to identify thrombosis-prone “vulnerable” plaques before they rupture or become destabilized. IVUS is a useful tool in identifying high risk plaque features and vulnerable lesions in patients.

Key words: atherosclerosis, vulnerable plaque IVUS.

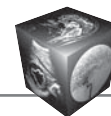
Recommended citation: Kochergin N.A., Kochergina A.M. Intravascular Ultrasound Studies and the Vulnerable Atherosclerotic Plaque (Literature Review). *Medical visualization*. 2017; 21 (4): 82–87.

DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-82-87.

Введение

Термин “нестабильная бляшка” был впервые использован 20 лет назад в контексте описания пусковых механизмов острого коронарного синдрома (ОКС). Основная гипотеза заключалась в том, что острая окклюзия коронарной артерии была следствием атеротромбоза, возникшего в месте развития нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) [1]. Под нестабильной (уязвимой) подразумевается бляшка, склонная к разрыву, которая может привести к тромбозу коронарной артерии с развитием ОКС [2].

Одним из важных вопросов является выявление нестабильных бляшек с целью разработки мер



профилактики развития неблагоприятного кардиоваскулярного события. Предпосылками к этому являются: во-первых, тот факт, что инфаркт миокарда часто происходит у пациентов, которые имеют средний риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий [3]; во-вторых, тромбоз часто происходит в поражениях коронарных артерий с умеренно выраженной степенью стеноза [4]. Ряд исследований продемонстрировали, что около 2/3 пациентов с ОКС имели пограничные поражения коронарного русла от 50 до 70%, выявленные при коронарографии накануне неблагоприятного события [4–7]. Кроме того, нестабильные бляшки, склонные к разрыву, часто имеют эксцентричный рост и не приводят к выраженному сужению просвета артерии [8–11]. Таким образом, в большинстве случаев такие бляшки клинически себя никак не проявляют до развития острого события, а также не подлежат реваскуляризации согласно актуальным рекомендациям.

Стандартная коронарография выявляет только окклюзионно-стенотические поражения коронарного русла, тем самым возникает необходимость поиска альтернативных методов выявления нестабильных бляшек. За последние 20 лет широкое развитие получили внутрисосудистые методы визуализации (внутрисосудистый ультразвук, оптическая когерентная томография – ОКТ), которые позволяют провести морфологический анализ АСБ, соответствующий гистологическим данным при аутопсии [12]. К основным гистологическим критериям уязвимости бляшки относят большое липидное ядро (более 40% от общего объема), тонкую фиброзную покрывку (менее 65 мкм) и наличие инфильтрации макрофагов в фиброзной капсуле [13]. На основе ретроспективных исследований были предложены несколько критериев нестабильной бляшки, которая с высоким риском может привести к острому коронарному событию. Большие критерии включают тонкую покрывку (менее 100 мкм) с большим липидным ядром (более 40% от общего объема), изъязвление по-

крышки, выраженную степень стенозирования. Наличие хотя бы одного большого критерия может указывать на высокий риск неблагоприятных событий. К малым критериям относят включения кальциноза, эндотелиальную дисфункцию и положительное ремоделирование, которое представляет компенсаторный механизм эксцентричного роста бляшки без компрометации просвета [2]. Однако валидность этих критериев и их прогностическая значимость не были доказаны.

Внутрисосудистые методы визуализации нестабильных бляшек

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) с виртуальной гистологией является “золотым стандартом” визуализации нестабильных бляшек, доступным на протяжении более 10 лет. Этот метод доказал свою эффективность во многих клинических исследованиях. Эволюция датчиков и высокая разрешающая способность ВСУЗИ делают этот метод практически незаменимым в определении качественного состава АСБ. Основным ограничением его является невозможность точного определения толщины фиброзной покрывки менее 65 мкм. Кроме того, ВСУЗИ имеет ограничения при визуализации тромба, который может быть распознан как фиброзная бляшка. Также визуализация ограничена при диаметре артерии менее 1,5 мм, при выраженном кальцинозе, который образует акустическую тень. Еще одним немаловажным ограничением является невозможность рутинного применения в клинической практике [14]. Выполнение ВСУЗИ с виртуальной гистологией – трудоемкий и относительно долгий процесс, который должен выполняться опытным оператором.

На основании виртуальной гистологии ВСУЗИ разработана классификация морфологических типов АСБ (см. таблицу) [15].

ОКТ имеет большую разрешающую способность, чем ВСУЗИ (10–40 мкм), но меньшую глуби-

Для корреспонденции*: Кочергин Никита Александрович – 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Тел.: +7-908-952-32-35. E-mail: nikotwin@mail.ru

Кочергин Никита Александрович – младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения ФГБНУ “НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, Кемерово; **Кочергина Анастасия Михайловна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО “Кемеровский государственный медицинский университет”, Кемерово.

Contact*: Nikita A. Kochergin – Sosnoviy blvd., 6, 650002, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. Phone: +7-908-952-32-35. E-mail: nikotwin@mail.ru

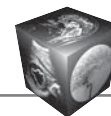
Nikita A. Kochergin – researcher of laboratory of endovascular diagnosis and treatment of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; **Anastasia M. Kochergina** – cand. of med. sci., researcher of department of cardiology and Cardiac Surgery of Kemerovo state medical university, Kemerovo.



Классификация морфологических типов АСБ [15]

Тип бляшки	Описание	Рисунки*
Патологическое утолщение интимы	АСБ занимает более 40% от площади просвета артерии; преобладает фиброзный компонент (>15%); некротическое ядро и скопления кальция составляют менее 10% от объема АСБ	
Фиброзная	АСБ занимает более 40% от площади просвета артерии; липидный компонент менее 15%; некротическое ядро и скопления кальция составляют менее 10% от объема АСБ	
Фиброзно-кальцинированная	АСБ занимает более 40% от площади просвета артерии; преобладает фиброзный компонент; объем некротического ядра составляет менее 10%, а скопления кальция – более 10% от объема АСБ	
Фиброатерома	АСБ покрыта толстой, хорошо визуализируемой фиброзной покрывкой; некротическое ядро составляет более 10% от объема АСБ	
Кальцинированная фиброатерома	АСБ с содержанием некротического ядра более 10% от общего объема АСБ, покрыта толстой, визуализируемой фиброзной покрывкой с содержанием кальция более 10% от объема АСБ	
Фиброатерома с тонкой капсулой	Отсутствует видимая фиброзная покрывка, отделяющая просвет сосуда от некротического ядра на протяжении не менее 36°; большое некротическое ядро составляет более 10%	

* На изображениях представлен спектральный анализ виртуальной гистологии ВСУЗИ: красный – некротический компонент, зеленый – фиброз, желтый – липидный компонент, белый – кальциноз.



ну проникновения сигнала (2,5 мм для ОКТ против 10-12 мм для ВСУЗИ). Таким образом, ОКТ не способна определить объем бляшки относительно просвета сосуда (один из важных предикторов неблагоприятного прогноза), размер некротического ядра [16, 17]. Два исследования, сравнивающие ВСУЗИ с виртуальной гистологией и ОКТ, показали, что ВСУЗИ имеет более низкую прогностическую ценность в выявлении нестабильных бляшек по сравнению с ОКТ (46 и 59% соответственно) [18, 19]. Однако низкая проникающая способность ОКТ не позволяет этому методу стать “золотым стандартом” в визуализации уязвимых поражений.

Инфракрасная спектроскопия предоставляет информацию о липидном составе бляшки (наличие липидного ядра), однако не позволяет измерить толщину фиброзной покрышки [17]. Исследования показали, что соответствие некротического ядра, выявленного при виртуальной гистологии ВСУЗИ, и липидного ядра, визуализированного инфракрасной спектроскопией, имеет место только в 14,2% случаев [20]. Основная причина этого несоответствия заключается в том, что некротическое ядро по ВСУЗИ специфично позднему развитию бляшки с микрокальцинатами, тогда как инфракрасная спектроскопия определяет липиды по химическому составу, которые могут быть представлены как при раннем, так и позднем развитии бляшки. Тем не менее кальциноз не является ограничением для спектроскопии, поэтому этот метод более информативен в отношении липидной структуры бляшки при кальцинированных поражениях по сравнению с ВСУЗИ [21, 22].

Исследования нестабильных бляшек. За последние 10 лет было проведено множество исследований, целью которых было подтверждение связи нестабильных бляшек с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями. Однако эти исследования имели ряд ограничений: ретроспективность, включение в анализ пациентов только после развития индексного события, малая выборка [12]. Все это приводило к неполному раскрытию проблемы нестабильности АСБ и противоречивым результатам.

В исследование CULPLAC включено 189 больных с ОКС, которым было выполнено ВСУЗИ с виртуальной гистологией. Нестабильные АСБ были выявлены в 55,1% случаев симптом-связанных и в 36,6% симптом-несвязанных поражений [23].

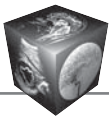
В исследовании HORIZONT-AMI 63 больным инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST было проведено ВСУЗИ коронарных артерий при поступлении и через 13 мес. В динамике частота выявления нестабильных АСБ увеличилась

с 41 до 54%. Средняя минимальная площадь просвета артерии в месте локализации нестабильной бляшки уменьшилась с 8,1 до 7,8 мм². Кроме того, в течение годового периода наблюдения отмечалось увеличение размера некротического ядра в нестабильной АСБ [24].

В исследовании PREDICTION 374 больным с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на симптомзависимой артерии выполнялось ВСУЗИ 3 основных эпикардиальных коронарных артерий и контрольное ВСУЗИ через 6–10 мес. Неблагоприятные события в течение 1 года наблюдения: 1 (0,2%) летальный случай, у 4 (0,8%) пациентов возник ОКС (не связанный с рестенозом), 15 (3,0%) больных госпитализировано с возвратом клинической картины стенокардии. Большой объем АСБ являлся независимым предиктором прогрессирования стенозов коронарных артерий и как следствие возврата стенокардии, что потребовало проведения повторной незапланированной реваскуляризации миокарда [25].

На сегодняшний день три основных проспективных исследования доказали взаимосвязь нестабильных бляшек, выявленных с помощью виртуальной гистологии по ВСУЗИ, с развитием неблагоприятных событий. Одним из них было многоцентровое исследование Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree study (PROSPECT). В исследование PROSPECT было включено 697 пациентов (средний возраст 58 лет) с ОКС (30,3% ИМ с элевацией сегмента ST, 65,6% ИМ без подъема сегмента ST, 4,2% нестабильная стенокардия с девиацией сегмента ST). После успешного ЧКВ на симптомзависимой артерии выполнялось ВСУЗИ проксимальных сегментов (6–8 см) трех основных эпикардиальных артерий с проведением виртуальной гистологии для выявления нестабильных бляшек. У 313 пациентов были выявлены поражения с признаками уязвимости. За трехлетний период наблюдений у 12% пациентов отмечались неблагоприятные кардиоваскулярные события, связанные с выявленными нестабильными бляшками [26]. Основными предикторами неблагоприятных событий были АСБ, характеризующиеся совокупностью ультразвуковых показателей: объем бляшки относительно просвета артерии свыше 70%, большое некротическое ядро с тонкой фиброзной капсулой и минимальная площадь просвета менее 4 мм² [26].

Другим проспективным исследованием было одноцентровое исследование VH IVUS in Vulnerable Atherosclerosis study (VIVA), в которое включались пациенты как со стабильной стенокардией (n = 100),



так и с ОКС ($n = 70$). Пациентам также выполнялось ультразвуковое исследование трех эпикардиальных артерий. За трехлетний период наблюдений произошло 18 больших неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация миокарда) у 16 пациентов. К основным характеристикам нестабильных бляшек, ассоциированных с неблагоприятными исходами, относились большое некротическое ядро с тонкой фиброзной капсулой, объем бляшки относительно просвета артерии свыше 70% и индекс ремоделирования [27].

Исследования PROSPECT и VIVA доказали, что нестабильные бляшки могут привести к развитию неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Однако оба исследования имеют ряд серьезных ограничений [28]. Частота выявления нестабильных бляшек (22% в PROSPECT, 60,2% в VIVA) не соответствовала риску неблагоприятных событий (4,9% в PROSPECT, 2,9% в VIVA). Структура неблагоприятных событий представлена повторными госпитализациями, показания к которым могут быть выставлены не всегда объективно. Кроме того, в исследовании PROSPECT большое количество незначимых поражений, ассоциированных с неблагоприятными событиями, не были визуализированы при ВСУЗИ (51,9%). Это связано с тем, что только проксимальные сегменты (6–8 см) трех эпикардиальных артерий подвергались визуализации, дистальные сегменты не анализировались. Также не все незначимые поражения, приведшие к неблагоприятным событиям, были нестабильными по виртуальной гистологии ВСУЗИ (49% в PROSPECT, 38,5% в VIVA). Контрольное ВСУЗИ у этих пациентов при повторном поступлении с неблагоприятным событием не проводилось. Есть вероятность, что многие первично стабильные бляшки со временем могли дестабилизироваться [28].

Еще одним проспективным исследованием является European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis – Intravascular Ultrasound study (ATHEROREMO-IVUS) – одноцентровое когортное исследование, включившее 581 пациента со стабильной стенокардией (43,7%) и ОКС (54,7%) [29]. Его целью было ответить на вопросы, которые остались после исследований PROSPECT и VIVA. ВСУЗИ выполнялось только на одном симптом-несвязанном сосуде. Первичными конечными точками были смерть, ОКС и незапланированная реваскуляризация миокарда в течение 1 года наблюдения. 724 бляшки были исследованы, 271 (37,4%) из них были нестабильными (большое некротическое ядро с тонкой фиброзной покрывкой). Все неста-

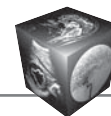
бильные бляшки независимо ассоциировались с развитием неблагоприятных событий (HR 1,96, 95% CI 1,08–3,53, $p = 0,026$) [29]. Не было выявлено связи между наличием нестабильной бляшки и уровнем С-реактивного белка или цитокинов у пациентов с ОКС [30, 31]. Как и в исследовании PROSPECT, наличие трех характеристик нестабильности бляшки (объем бляшки относительно просвета артерии свыше 70%, большое некротическое ядро с тонкой фиброзной капсулой и минимальная площадь просвета менее 4 мм²) повышало риск развития неблагоприятного кардиоваскулярного события (HR 3,70, 95% CI 1,72–7,95, $p < 0,001$). Кроме того, исследование ATHEROREMO-IVUS впервые показало, что нестабильная бляшка в симптом-несвязанной артерии ассоциирована со смертью или ОКС в течение 1 года наблюдения (HR 2,56, 95% CI 1,18–5,54, $p = 0,017$) [29].

Заключение

ВСУЗИ с виртуальной гистологией – полезный и эффективный метод выявления нестабильных бляшек, который позволяет определить категорию пациентов с высоким риском неблагоприятных коронарных событий. Однако, несмотря на результаты проведенных исследований, проблема выявления пациентов с возможной превентивной реваскуляризацией миокарда все еще требует дополнительного изучения.

Список литературы / References

1. Muller J.E., Toftler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989; 79: 733–743. DOI: 10.1161/01.cir.79.4.733.
2. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003; 108: 1664–1672. DOI: 10.1161/01.cir.0000087480.94275.97.
3. Akosah K.O., Schaper A., Cogbill C., Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 41: 1475–1479. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00187-6.
4. Ambrose J., Winters S., Arora R. et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1986; 7: 472–478. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80455-7.
5. Little W., Constantinescu M., Applegate R. et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988; 78: 1157–1166. DOI: 10.1161/01.cir.78.5.1157.
6. Hackett D., Davies G., Maseri A. Preexisting coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur. Heart J*. 1988; 9: 1317–1323. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062449.
7. Giroud D., Li J.M., Urban P. et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary



- arterial stenosis at prior angiography. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 729–732. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90495-k.
8. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2000; 101: 598–603. DOI: 10.1161/01.cir.101.6.598.
 9. Sano K., Kawasaki M., Ishihara Y. et al. Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 734–741. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.061.
 10. Okura H., Kobayashi Y., Sumitsuji S. et al. Effect of culprit lesion remodeling versus plaque rupture on three-year outcome in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 791–795. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.030.
 11. Motoyama S., Sarai M., Harigaya H. et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 49–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.068.
 12. Alsheikh-Ali A.A., Kitsios G.D., Balk E.M. et al. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153: 387–395. DOI: 10.7326/0003-4819-153-6-201009210-00272.
 13. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: C13–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065.
 14. Nasu K., Tsuchikane E., Katoh O. et al. Impact of intramural thrombus in coronary arteries on the accuracy of tissue characterization by in vivo intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 1079–1083. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.064.
 15. Maehara A., Cristea E., Mintz G. 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.
 16. Prati F., Guagliumi G., Mintz G. et al. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur. Heart J.* 2010; 33: 2513–2520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs095.
 17. Hoang V., Grounds J., Pham D. et al. The Role of Intracoronary Plaque Imaging with Intravascular Ultrasound, Optical Coherence Tomography, and Near-Infrared Spectroscopy in Patients with Coronary Artery Disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016; 18 (9). DOI: 10.1007/s11883-016-0607-0.
 18. Kubo T., Imanishi T., Takarada S. et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 933–939. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.082.
 19. Sawada T., Shite J., Garcia-Garcia H. et al. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin cap fibroatheroma. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1136–1146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn132.
 20. Brugaletta S., Garcia-Garcia H., Serruys P. et al. NIRS and IVUS for characterization of atherosclerosis in patients undergoing coronary angiography. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2011; 4: 647–655. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.013.
 21. Nair A., Margolis M.P., Kuban B.D., Vince D.G. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *Euro Intervention.* 2007; 3: 113–120. DOI: 10.1121/1.4786083.
 22. Hiro T. Three stars of the constellation of color intravascular ultrasound in the space of tissue characterization of coronary plaque. *J. Cardiol.* 2013; 61: 186–187. DOI: 10.1016/j.jicc.2013.01.001.
 23. Cascón-Pérez J., de la Torre-Hernández J., Ruiz-Abellón M. 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): 400–407. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.011.
 24. Zhao Z., Witzensichler B., Mintz G. et al. Dynamic nature of nonculprit coronary artery lesion morphology in STEMI: a serial IVUS analysis from the HORIZONS-AMI trial. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging.* 2013; 6 (1): 86–95. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.08.010.
 25. Stone P., Saito S., Takahashi S. et al. Prediction of Progression of Coronary Artery Disease and Clinical Outcomes Using Vascular Profiling of Endothelial Shear Stress and Arterial Plaque Characteristics: The PREDICTION Study. *Circulation.* 2012; 126: 172–181. DOI: 10.1161/circulationaha.112.096438.
 26. Kaul S., Diamond G.A. Improved prospects for IVUS in identifying vulnerable plaques? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5 (3 Suppl.): S106–110. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.02.00.
 27. Calvert P., Obaid D., O'Sullivan M. 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. Imaging.* 2011; 4: 894–901. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.05.005.
 28. Sinclair H., Veerasamy M., Bourantas C. 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 (6): 303–309. DOI: 10.1097/CRD.000000000000100.
 29. Cheng J., Garcia-Garcia H., de Boer S. 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: 639–647. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs484.
 30. Bhattes L., Cheng J., Oemrawsingh R. et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: results from the ATHEROREMOIVUS study. *Atherosclerosis.* 2014; 236 (1): 18–24. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010.
 31. Cheng J., Oemrawsingh R., Garcia-Garcia H. et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 1497–1503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013.