

# Сравнительная оценка результатов количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением и патоморфологии в определении степени неоангиогенеза в атеросклеротических бляшках

О.М. Мещерякова<sup>1</sup>, А.Н. Катрич<sup>1, 2</sup>, Р.А. Виноградов<sup>1, 2</sup>,  
Е.А. Терман<sup>1</sup>, И.В. Литвиненко<sup>1</sup>, Н.С. Рябин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и хирургического лечения 50 пациентов (женщин – 17, мужчин – 33) в возрасте 53–69 лет со стенозом внутренних сонных артерий от

60 до 99%. У всех пациентов была выполнена односторонняя каротидная эндартерэктомия с последующим гистологическим анализом удаленной атеросклеротической бляшки. Всем обследуемым выполняли

О.М. Мещерякова – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар. А.Н. Катрич – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры хирургии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар. Р.А. Виноградов – к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры хирургии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар. Е.А. Терман – к.м.н., врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар. И.В. Литвиненко – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар. Н.С. Рябин – врач-эндоскопист эндоскопического отделения №2 ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар.

**Контактная информация:** 350086 г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167, ГБУЗ “НИИ – ККБ №1”, отделение ультразвуковой диагностики. Мещерякова Ольга Михайловна. Тел.: +7 (918) 449-34-85. E-mail: olga080680@mail.ru

стандартное ультразвуковое исследование брахицефальных артерий и ультразвуковое исследование с контрастным усилением (Acuson S2000, Siemens, Германия) с введением ультразвукового контрастного препарата Соновью. Анализ кривой “время–интенсивность” проводился по следующим параметрам: пик интенсивности (Peak), усредненный относительно площади бляшки пик интенсивности (Peak%), время до пика интенсивности (Tr или TTP), площадь под кривой (AUC), среднее время транзита (MTT). При гистологическом исследовании выделено 4 степени неангиогенеза (0–3). Сильная корреляционная связь неангиогенеза выявлена с Peak, умеренная – с Peak% и AUC, слабая – с MTT ( $P < 0,05$ ). Размеры атеросклеротической бляшки (площадь) не связаны ни с характеристиками накопления ультразвукового контрастного препарата, ни со степенью неангиогенеза. Значения показателей Peak%, Peak, AUC и MTT, полученных при ультразвуковом исследовании атеросклеротической бляшки с контрастным усилением, между 1-й и 2-й степенями неангиогенеза имели статистически значимые различия при  $P < 0,005$ , между 1-й и 3-й степенями неангиогенеза – при  $P < 0,001$ . Достоверные различия значений между 2-й и 3-й степенями неангиогенеза имели место только по двум параметрам: Peak и AUC ( $P < 0,05$ ). При проведении ROC-анализа были выявлены информативные тесты для дифференциации 2-й и 3-й

степеней неангиогенеза. Чувствительность параметра Peak (пороговое значение 11,6 ПЕИ) для определения 2-й степени неангиогенеза составила 88,9%, специфичность – 76,5%, площадь под кривой – 0,907; параметра AUC (пороговое значение 59%с) – 88,9%, 82,4%, 0,887. Чувствительность параметра Peak (пороговое значение 23,5 ПЕИ) для определения 3-й степени неангиогенеза составила 63,6%, специфичность – 94,4%, площадь под кривой – 0,826; параметра AUC (пороговое значение 95%с) – 72,7%, 77,8%, 0,742. Применение контрастного усиления открывает новые возможности ультразвукового метода в диагностике атеросклеротических бляшек с высоким риском эмболизации за счет выявления неоваскуляризации.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), количественный анализ КУУЗИ, Соновью, ишемический инсульт, атеросклероз сонных артерий.

**Цитирование:** Мещерякова О.М., Катрич А.Н., Виноградов Р.А., Терман Е.А., Литвиненко И.В., Рябин Н.С. Сравнительная оценка результатов количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением и патоморфологии в определении неангиогенеза в атеросклеротических бляшках // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 1. С. 43–59.

## ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является наиболее распространенным и тяжелым заболеванием среди сосудистых поражений головного мозга. Так, среди причин смерти инсульт занимает третье место в мире, а по причинам инвалидизации – первое [1, 2]. В структуре мозговых инсультов ведущее место занимает ишемический инсульт [1–5]. Основными причинами развития ишемического поражения головного мозга при атеросклерозе являются нарушение гемодинамики вследствие сужения или полной обструкции артерий, а также ишемия в результате эм-

болии в дистальные отделы артериального русла. Возможность развития эмболии определяется не только степенью стеноза, но и структурой атеросклеротической бляшки (АСБ) [6]. На сегодняшний день одним из наиболее эффективных методов предупреждения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) является оперативное лечение (стентирование, каротидная эндартерэктомия (КЭЭ)) атеросклеротического стеноза сонных артерий как наиболее частой причины развития полушарных ОНМК.

Показаниями к проведению КЭЭ являются клинические проявления сосудисто-

мозговой недостаточности, степень каротидного стеноза, структурная характеристика АСБ [1]. Оценка степени стеноза пораженной брахиоцефальной артерии (БЦА), а также наличие клинических проявлений в виде сосудисто-мозговой симптоматики в настоящее время служат одними из важнейших показателей в оценке риска ишемического инсульта и являются определяющими критериями в выборе тактики лечения [1, 2]. Однако при стенозах, не сопровождающихся стойкой или преходящей неврологической симптоматикой в течение последних 6 мес (асимптомных стенозах), степень стеноза сама по себе не является достаточно специфичным признаком в оценке риска возникновения инсульта [1, 6]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного А. Rodgers et al. (2004) [7], наибольшее число сердечно-сосудистых осложнений выявлено именно у бессимптомных пациентов. КЭЭ показана пациентам с симптомными и асимптомными стенозами от 60 и 70% соответственно при всех типах АСБ, а при наличии нестабильной АСБ – от 50 и 70% соответственно [1].

В настоящее время одним из основных неинвазивных методов диагностики поражения БЦА является дуплексное сканирование. Помимо определения степени стеноза дуплексное сканирование позволяет провести анализ структурных особенностей АСБ, гемодинамических изменений, оценить эмболоопасность бляшки. В свою очередь, морфология АСБ оказывает существенное влияние на механизм ее повреждения в ходе формирования атеротромботических осложнений [8].

В зависимости от риска распада бляшки характеризуются как стабильные и нестабильные [9–17]. По данным морфологического исследования нестабильные АСБ состоят из ядра с высоким содержанием липидов, представленного атероматозными массами, инфильтрированными макрофагами, могут иметь внутриочаговое кровоизлияние, изъязвленную покрышку, а также, что немаловажно, имеют вторичную васкуляризацию (новообразованную сосудистую систему) [17–21]. После проведенных многочисленных исследований установлено, что неососуды являются ключевым компонентом атеросклероза, повышенная неоваскуляризация АСБ связана с внутри-

очаговыми кровоизлияниями, развитием острых ишемических нарушений [6, 9, 10, 16–23]. В проведенных сравнениях среди пациентов с симптомным и бессимптомным течением заболевания выяснилось, что у первых наблюдается значительно более высокий уровень васкуляризации бляшек [20–22]. Таким образом, наличие высокой плотности собственных сосудов внутри бляшки является новым маркером и прогностическим фактором кровоизлияния и разрыва бляшки, который может быть предиктором симптомов ОНМК [4, 9, 23].

Выделены ультразвуковые признаки нестабильности бляшек: гипоехогенная АСБ или гетерогенная АСБ с преобладанием гипоехогенного компонента, неровная или изъязвленная поверхность бляшки, наличие анэхогенного или гипоехогенного участка, локально гемодинамически значимый стеноз более 70% [6, 11, 12, 24]. Стабильная бляшка, в свою очередь, характеризуется ровной покрышкой без нарушения ее целостности.

Однако традиционная комбинация ультразвуковых режимов исследования (В-режим сканирования, импульсно-волновой режим оценки спектра доплеровского сдвига частот, цветовое и энергетическое картирование кровотока) не позволяет оценить неоваскуляризацию АСБ, так как не может визуализировать сосуды размером меньше 100 мкм. Внедрение новой технологии с введением ультразвуковых контрастных препаратов (УЗКП) позволило решить эту задачу, так как контрастная визуализация используется как для разделения сигналов от микропузырьков и тканей, так и для выявления сигналов от сосудов до 40 мкм, обеспечивая улучшенную оценку распространенности ангиогенеза [25]. В последние годы в зарубежной и отечественной литературе появились многочисленные публикации о применении ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) в диагностике каротидного стеноза [4, 9, 10, 17, 19–22]. Однако на сегодняшний день методика количественной оценки накопления УЗКП находится на этапе становления, стандартизации обчета полученных параметров не существует. В основном для этих целей используется УЗКП Соновью (основной компонент – гексафторид серы) [23, 25, 26].

Целью данного исследования явилось изучение возможностей КУУЗИ с количественным анализом в диагностике степени неангиогенеза АСБ на основании морфологически верифицированных данных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов исследования 50 пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) в 2016–2017 гг.

Объем исследования пациентов, помимо клинического осмотра неврологом и кардиологом, включал: комплексное ультразвуковое исследование БЦА по общепринятым методикам и с введением УЗКП, проведение эхокардиографии, ангиографии БЦА, компьютерной томографии головного мозга. В соответствии с существующими показаниями [1] пациенты прооперированы в объеме односторонней КЭЭ с последующим гистологическим исследованием препарата сосудистой стенки. Прооперировано 50 пациентов, которым выполнено 50 КЭЭ.

Критериями включения пациентов в группу исследования являлись: 1) выявленный каротидный стеноз 60–99% (оценку степени стеноза производили двумя методами: первый европейский метод оценки степени стеноза (ECST), основанный на данных изображения АСБ в В-режиме и (или) режиме цветового доплеровского картирования; второй метод – на ультразвуковых доплерографических критериях, которые соответствуют ангиографическим стенозам, измеренным методом NASCET [27, 28]), 2) АСБ всех типов, 3) протяженность АСБ не более 40 мм, 4) фракция выброса левого желудочка не менее 45%, 5) отсутствие недостаточности правых отделов сердца и (или) повышенного легочного давления, 6) отсутствие искусственных клапанов сердца, 7) отсутствие высокой степени аортального стеноза (во избежание снижения выраженности контрастирования) [23]. Средний возраст пациентов составил 53–69 лет.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Acuson S2000 (Siemens, Германия) мультичастотным линейным датчиком (5–10 МГц) с помощью режима работы с УЗКП Cadens при низком механическом индексе ( $MI = 0,06$ ). Дуплексное сканирование БЦА включало в себя В-режим сканирования, импульсноволновой режим оценки спектра доплеровского сдвига частот, цветовое и энергетическое картирование кровотока. В качестве контрастного агента использовался УЗКП Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), который вводился внутривенно болюсно через периферический катетер 21G, установленный в кубитальную вену, в объеме 2,0–2,5 мл в соответствии с рекомендациями EFSUMB [25, 29]. Чтобы минимизировать вероятность морфологических изменений АСБ, исследование проводилось непосредственно накануне операции (за 1–5 ч до проведения КЭЭ) после получения предварительного информированного согласия пациента. Ни одного осложнения, связанного с введением УЗКП, в процессе исследования не было.

Исследовались: степень каротидного стеноза, структура, состояние поверхности и неоваскуляризация АСБ. Длительность КУУЗИ не превышала 10 мин. Визуализация осуществлялась посредством непрерывного сбора данных в фиксированном положении датчика. Исследование записывалось до инъекции УЗКП, после его введения в течение 180 с (рис. 1), а также после разрушения микропузырьков препарата в течение 90 с. Поступление УЗКП непосредственно в область каротидного стеноза у всех пациентов регистрировалось с 10–20-й секунды после инъекции УЗКП.

Контраст-специфичные режимы исследования основаны на использовании нелинейных сигналов, что позволяет надежно разделять линейные сигналы, возникающие от тканей, и нелинейные сигналы, возникающие от микропузырьков УЗКП. Данное программное обеспечение дает поток видеоданных, позволяющих оценить амплитуду сигнала кривой, которая пропорциональна мощности отраженного сигнала, локальной концентрации УЗКП и времени интенсивности [23, 25, 30].

В процессе постобработки полученного изображения оценивались появление и распространение УЗКП в различных частях

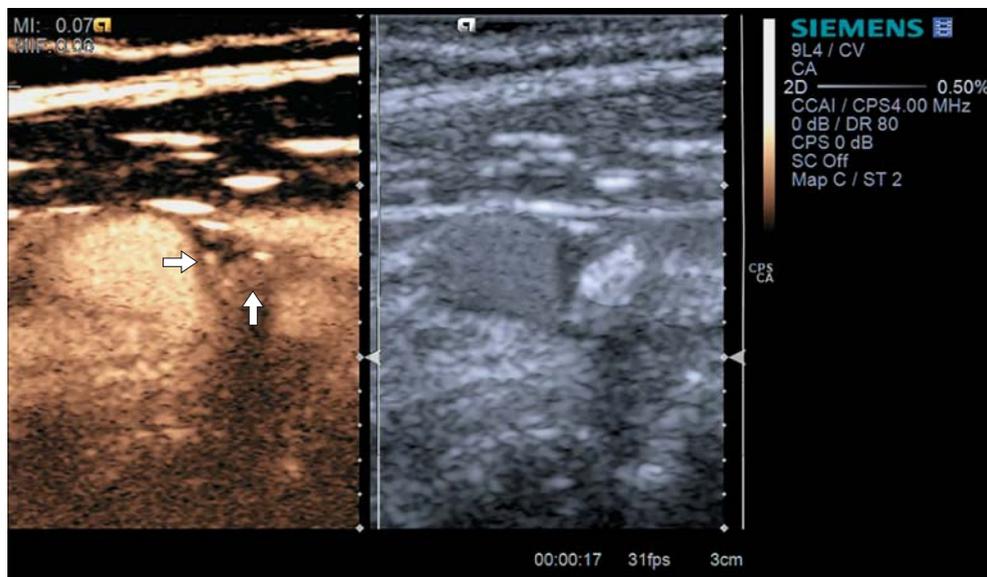


Рис. 1. АСБ левой внутренней сонной артерии, стеноз 90%. Слева – ультразвуковое исследование с применением УЗКП, 17-я секунда после введения УЗКП (стрелками обозначено накопление УЗКП в области дистального плеча АСБ); справа – исследование в В-режиме.

АСБ: в неососудах, в изъязвленных частях покрышки, в зонах кровоизлияний. После изучения всей площади АСБ в областях с наиболее выраженной васкуляризацией (зоны максимального содержания УЗКП) проводился анализ накопления контраста по максимально доступной для измерения площади АСБ. Площадь поверхности интересующих регионов составляла от 4,5 до 50 мм<sup>2</sup>.

После построения кривой “время–интенсивность” и анализа всей кинопетли для выполнения измерений выбирали 5 наиболее информативных зон (сопоставляя кривую графика и визуальную картину накопления УЗКП, при этом могли использоваться соседние кадры) с ограничением интервала по времени от 5 до 15 с. Трассировка АСБ выполнялась, не захватывая просвет сосуда и не выходя за пределы сосудистой стенки. После этого получали общий процент накопления УЗКП, усредненный относительно площади АСБ (Peak%) (рис. 2, 3). После трассировки контура бляшки получали график с нормализованными параметрами, полученными во время выбранного параметрического анализа – Gamma Variate (случайная величина гаммы). Для проведения количественного анализа нами использовались все параметры, предложенные производителем

оборудования. Список параметров включал (см. рис. 3):

- пик интенсивности (Peak) (ПЕИ) – наибольшее значение интенсивности, соответствующее экстремуму кривой “время–интенсивность” и моменту наибольшего контрастного усиления в артериальной фазе;

- пик интенсивности (Peak%) (%) – пик интенсивности накопления УЗКП, усредненный относительно площади АСБ;

- время до пика интенсивности (Tr (*time to peak*)) или ТТР (*time to peak*)) (с) – время достижения пикового значения;

- площадь под кривой (AUC (*area under curve*)) (% s) – площадь под кривой “время–интенсивность” (комбинированный параметр, рассчитывающийся на основе линейных данных, измеряющийся в произвольных единицах интенсивности (ПЕИ) и представляющий собой сумму всех одномоментных уровней контрастного усиления (интеграл  $\Sigma$  единичных ПЕИ/с));

- среднее время транзита (МТТ (*mean transit time*)) (с) – момент времени, соответствующий разделению площади под кривой (AUC) на две равные части;

- площадь (Area) (мм<sup>2</sup>) – площадь области исследования.

Для дальнейшего анализа в указанной площади мы использовали средние показатели из проведенных 5 измерений. Анализ

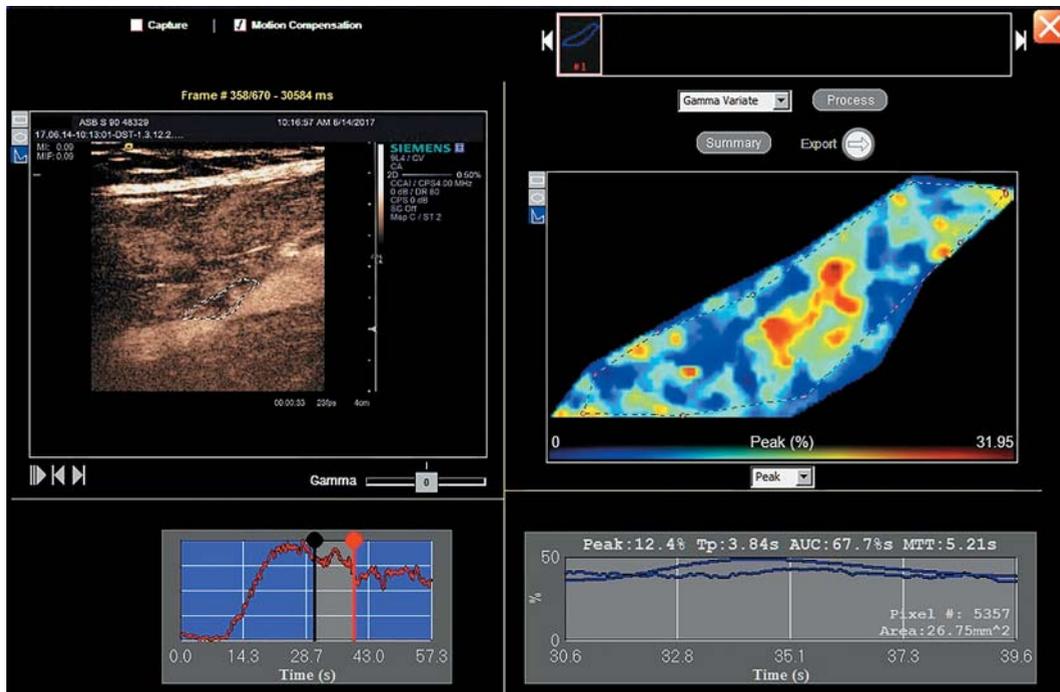


Рис. 2. Количественный расчет накопления УЗКП в АСБ.

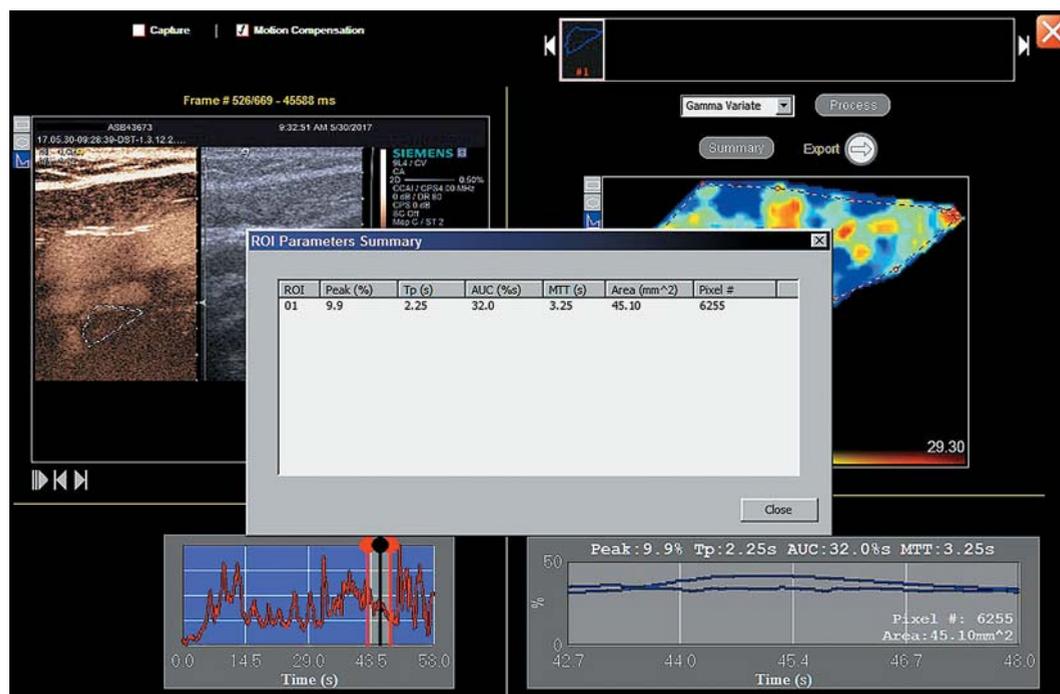
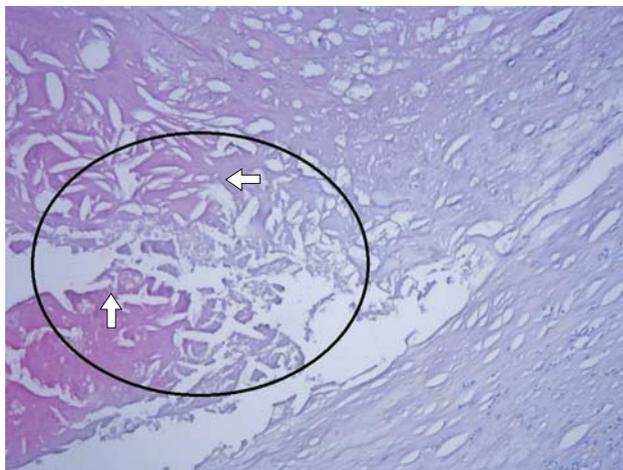
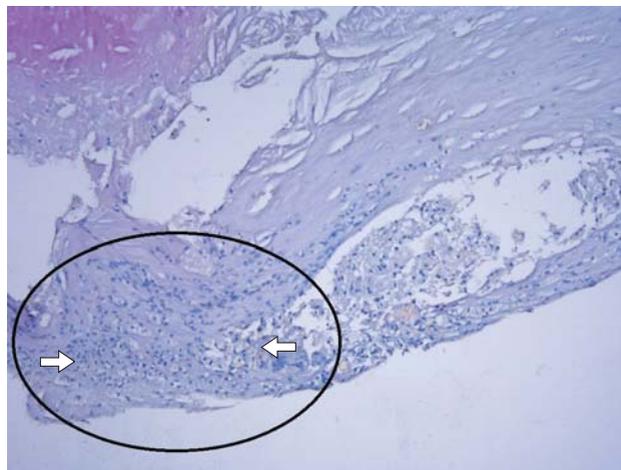


Рис. 3. Этап количественного расчета накопления УЗКП в АСБ (получение табличных данных).



**Рис. 4.** Липидное ядро бляшки (овал), представленное атероматозным детритом (стрелки).

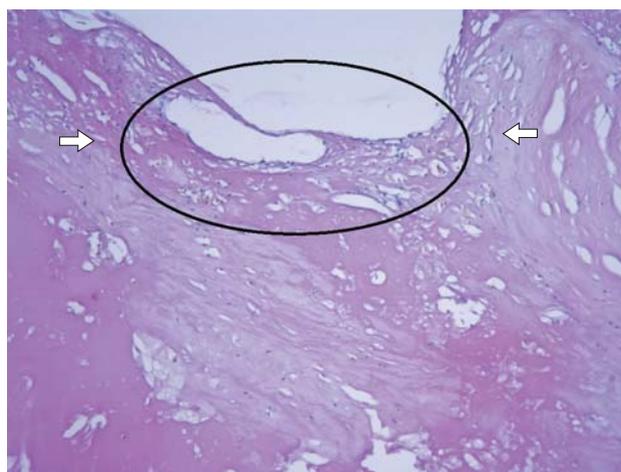


**Рис. 5.** Лимфомакрофагальный воспалительный инфильтрат (овал) вокруг липидного ядра. Максимальная концентрация макрофагов указана стрелками.

накопления УЗКП проводился по максимально доступной площади АСБ.

При патоморфологическом исследовании АСБ, полученные при КЭЭ, фиксировались в 10%-м растворе формалина в течение 24 ч. Обызвествленные бляшки дополнительно выдерживались в стандартизованном декальцинирующем растворе “SoftiDee” в течение 3–4 суток в зависимости от степени выраженности обызвествления. Проводка тканевых фрагментов осуществлялась в автомате для гистологической проводки карусельного типа STP–120 с использованием изопропилового спирта. АСБ исследовались полностью, резка материала производилась серийно поперечными срезами толщиной 3–4 мм с использованием ротационного микротомы Microm HM 340E. Полученные тканевые срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилин-эозином по Ван Гизону. Оценка морфологических изменений в образцах производилась с использованием светового микроскопа Nikon ECLIPSE E200 LED с системой компьютерной визуализации Nikon.

При микроскопическом исследовании кроме стандартного алгоритма, включающего в себя такие параметры, как структура липидного ядра (рис. 4), состояние покрышки АСБ, наличие кровоизлияний, состав и выраженность воспалительного инфильтрата (рис. 5), наличие очагов дистрофического обызвествления, проводилась оценка степени выраженности вторичной васкуляризации АСБ (указывалась при микроско-



**Рис. 6.** Положительное поле зрения малого увеличения (+): наличие мелких сосудов (овал) на площади более 1/4 одного поля зрения (увеличение  $\times 200$ ). Самые крупные сосуды указаны стрелками.

пическом описании). Васкуляризация бляшки условно была разделена на 4 степени. При микроскопии в исследуемом образце отмечались 10 различных полей зрения (10 ПЗ) малого ( $\times 200$ ) увеличения. Наличие сосудов на площади более 1/4 одного поля зрения позволяло считать поле зрения положительным (+) (рис. 6). При наличии менее 3 положительных полей зрения ( $< 3/10$  ПЗ) АСБ считалась слабо васкуляризованной (1-я степень). Васкуляризация при показателе от 3 до 7 (3–7/10 ПЗ) считалась умеренной (2-я степень). При наличии

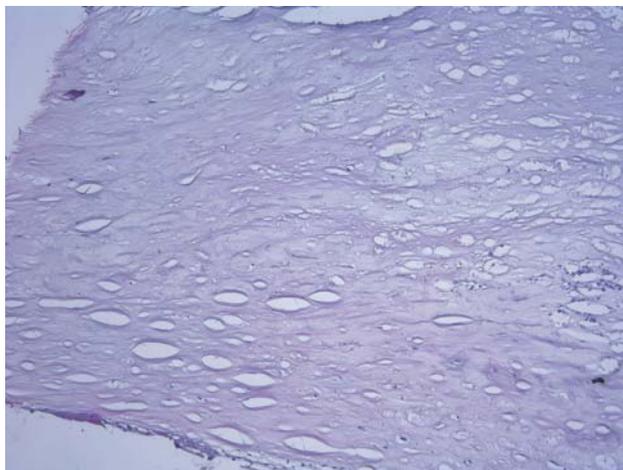


Рис. 7. Отрицательное поле зрения малого увеличения (-): сосуды не определяются (увеличение  $\times 200$ ).

более 7 положительных полей зрения ( $>7/10$  ПЗ) степень васкуляризации образца считалась высокой (3-я степень). В случае, когда мелкие сосуды в препарате не определялись либо определялись единичные разрозненно лежащие капилляры, при микроскопическом описании указывалось “васкуляризация не определяется” (0-я степень) (рис. 7). Участки некроза с вовлечением сосудистой стенки не позволяли достоверно судить о васкуляризации, поэтому в обсчет не входили.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились при помощи пакета прикладных программ Statistica 6 и SPSS 17.0. Основными методами анализа служили методы непараметрической статистики. Количественные признаки представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), минимального и максимального значений. Результаты считались достоверными при

$P \leq 0,05$ . У всех пациентов для определения пороговых значений ряда параметров КУУЗИ был проведен ROC-анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По степеням неангиогенеза АСБ распределились следующим образом: 0-я степень – 4 случая, 1-я степень – 17 случаев, 2-я степень – 18 случаев, 3-я степень – 11 случаев. Ввиду малочисленности группы с 0-й степенью неангиогенеза сравнение различных параметров с этой группой не проводилось. Однако результаты, полученные при 0-й степени неангиогенеза, использовались для корреляционного анализа и ROC-анализа. Учитывая то, что наличие неангиогенеза в АСБ является предиктором ее нестабильности, нами был проведен корреляционный анализ между значениями изучаемых параметров и степенью неангиогенеза по данным патоморфологического исследования. Полученные результаты представлены в табл. 1. Сильная корреляционная связь неангиогенеза выявлена с Peak, умеренная – с Peak% и AUC, слабая – с МТТ.

Для изучения влияния размеров АСБ, полученных при трассировке по максимально доступной для измерения площади АСБ, на результаты КУУЗИ проведен корреляционный анализ показателя Area ( $\text{мм}^2$ ) (площадь области исследования) с другими показателями кривой. Результаты представлены в табл. 2. Площадь АСБ не коррелировала ни с одним из показателей накопления УЗКП. Также площадь АСБ не коррелировала со степенью неангиогенеза (см. табл. 1). При сравнительном анализе показателей Area ( $\text{мм}^2$ ) при разных степе-

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа показателей кривой КУУЗИ и степени неангиогенеза

Корреляции	$R_s$	P
Peak (ПЕИ) и неангиогенез (степени)	<b>0,816830</b>	<b>0,000000</b>
Peak% (%) и неангиогенез (степени)	<b>0,640563</b>	<b>0,000001</b>
Тр (с) и неангиогенез (степени)		
AUC (%s) и неангиогенез (степени)	<b>0,632478</b>	<b>0,000001</b>
МТТ (с) и неангиогенез (степени)	<b>0,406015</b>	<b>0,003439</b>
Area ( $\text{мм}^2$ ) и неангиогенез (степени)	0,217257	0,129633

Примечание:  $R_s$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Жирным шрифтом выделены достоверные значимые корреляции.

**Таблица 2.** Результаты корреляционного анализа Area (мм<sup>2</sup>) с показателями кривой КУУЗИ

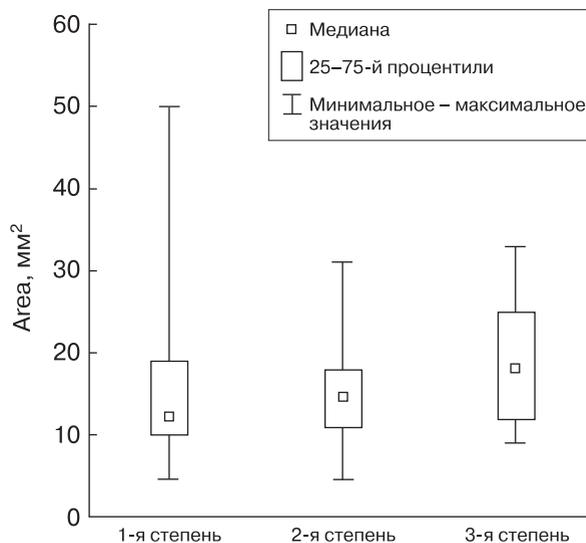
Корреляции	R <sub>s</sub>	P
Peak (ПЕИ) и Area (мм <sup>2</sup> )	-0,014257	0,921723
Peak% (%) и Area (мм <sup>2</sup> )	0,066088	0,648396
Тр (с) и Area (мм <sup>2</sup> )	-0,063606	0,660783
AUC (%s) и Area (мм <sup>2</sup> )	-0,003559	0,980430
МТТ (с) и Area (мм <sup>2</sup> )	0,072916	0,614806

Обозначения как в табл. 1.

нях неоангиогенеза, подтвержденных морфологически, статистически значимых различий выявлено не было (рис. 8). Таким образом, размеры АСБ (площадь) не влияют как на характеристики накопления УЗКП, так и на степень неоангиогенеза.

Учитывая полученные результаты проведенного корреляционного анализа, при котором установлено наличие достоверной связи значений показателей Peak, Peak%, AUC и МТТ с неоангиогенезом, нами проведен сравнительный анализ указанных ранее параметров в зависимости от степени неоангиогенеза (табл. 3).

Значения показателей кривой Peak%, Peak, AUC и МТТ, полученных при КУУЗИ АСБ, между 1-й и 2-й степенями неоангиогенеза имели статистически значимые различия при  $P < 0,005$ , между 1-й и 3-й степенями неоангиогенеза – при  $P < 0,001$ . Однако достоверные различия значений между 2-й и 3-й степенями неоангиогенеза имели место по двум параметрам: Peak

**Рис. 8.** Распределение значений Area (мм<sup>2</sup>) по степеням неоангиогенеза согласно морфологическому исследованию.**Таблица 3.** Распределение значений показателей кривой КУУЗИ в зависимости от степени неоангиогенеза

Показатели кривой КУУЗИ	Степени неоваскуляризации			
	0-я (n = 4)	1-я (n = 17)	2-я (n = 18)	3-я (n = 11)
Peak (ПЕИ)	6,0, 8,0, 11,0, 7,9	9,5 <sup>&amp;</sup> 7,1–11,1 6,5–16,0	16,0* 13,0–19,4 9,6–31,0	24,0# 18,0–33,0 15,5–37,0
Peak% (%)	25, 43, 38, 32	31 <sup>&amp;</sup> 27–34 20–50	44* 38–53 28–76	49 42–60 40–68
AUC (%s)	15, 86, 123, 29	54 <sup>&amp;</sup> 30–57 9–79	77* 65–84 45–293	121# 71–141 67–642
МТТ (с)	1,5, 7,0, 6,6, 3,0	3,3 <sup>&amp;</sup> 2,1–4,1 1,1–6,0	4,7* 4,1–6,2 2,2–10,0	5,1 4,1–6,1 3,4–21,0

*Примечание:* на первой строке ячейки представлена медиана, на второй – интерквартильный размах, на третьей – минимальное – максимальное значения. \* – достоверные различия между 1-й и 2-й степенями неоангиогенеза при  $P < 0,005$ , # – между 2-й и 3-й степенями неоангиогенеза при  $P < 0,05$ , & – между 1-й и 3-й степенями неоангиогенеза при  $P < 0,001$ .

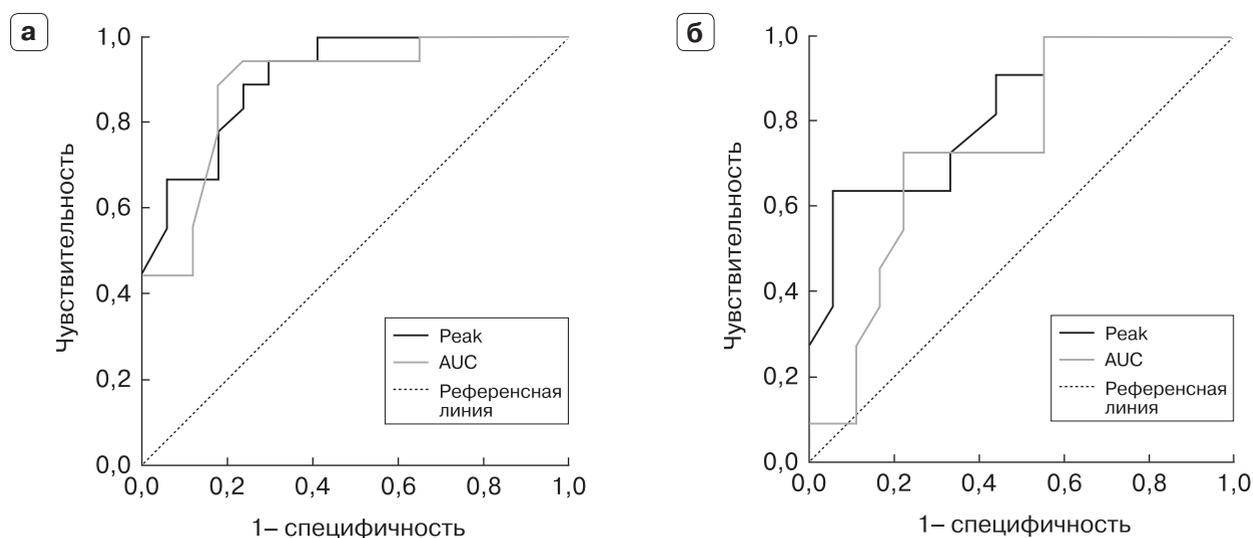


Рис. 9. ROC-кривые показателей Peak и AUC в дифференциации 2-й (а) и 3-й (б) степени неангиогенеза.

и AUC ( $P < 0,05$ ). Таким образом, значения показателей Peak и AUC более достоверно отражают изменения АСБ в зависимости от степени неангиогенеза. Как было указано выше, сравнения с 0-й степенью неангиогенеза не проводились ввиду малочисленности данной группы.

Учитывая данные, полученные при сравнительном анализе значений показателей кривой КУУЗИ, для определения оптимальных пороговых значений в дифференциации степеней неангиогенеза был проведен ROC-анализ для показателей Peak и AUC. Полученные результаты представлены в табл. 4 и на рис. 9.

Согласно полученным данным чувствительность метода для Peak и AUC при определении 2-й степени неангиогенеза была одинаковой (88,9%), однако специфичность была выше для AUC на 5,9% (82,4 против 76,5%) (пороговое значение Peak – 11,6 ПЕИ, AUC – 59% s). В определении 3-й степени неангиогенеза чувствительность при выборе AUC была выше и соста-

вила 72,7 против 63,6% для Peak, но при этом специфичность для Peak была значительно выше AUC и составила 94,4 против 77,8%. Таким образом, в определении степени неангиогенеза АСБ при КУУЗИ необходимо учитывать значения как Peak, так и AUC.

Рост и распространение незрелых хрупких неососудов в теле АСБ может дестабилизировать бляшку, приводя к развитию местного кровотечения и являясь независимым прогностическим фактором внутриочагового кровоизлияния и разрыва бляшки [9, 10, 16, 23, 31–33]. В работе P.R. Moreno et al. [34] отмечена положительная корреляционная связь между плотностью микрососудов и разрывом АСБ, степенью выраженности инфильтрации макрофагов в области покрышки и плеч АСБ и кровоизлияниями в АСБ. В то же время не было выявлено корреляционной связи между плотностью микрососудов в области основания АСБ с ее разрывом и кровоизлияниями [34].

Таблица 4. Данные ROC-анализа для значений Peak и AUC в определении степени неангиогенеза АСБ

Показатели ROC-кривой	2-я степень		3-я степень	
	Peak	AUC	Peak	AUC
Площадь под кривой	0,907	0,887	0,826	0,742
Пороговое значение	11,6 ПЕИ	59% s	23,5 ПЕИ	95% s
Чувствительность	88,9%	88,9%	63,6%	72,7%
Специфичность	76,5%	82,4%	94,4%	77,8%

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что размеры АСБ (ее площадь) не влияли как на характеристики накопления УЗКП, так и на степень неангиогенеза ( $P > 0,05$ ). Таким образом, этот показатель не может быть использован в качестве критерия определения стабильности/нестабильности АСБ.

КУУЗИ БЦА включено в рекомендации от 2011 г. *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)* [29]. Возможности КУУЗИ были отмечены многочисленными работами. Однако на сегодняшний день не накоплен достаточный опыт для систематизации данных количественного анализа.

V. Rafailidis et al. [33], D. Russell [35] показали, что при оценке характеристик АСБ КУУЗИ предоставляет более точную информацию, связанную с признаками дестабилизации бляшки, в частности по неоваскуляризации АСБ. Однако предложенные ранее способы оценки микрососудов в АСБ в большинстве своем являются качественными и полуколичественными. Так, в работе F. Shah et al. [36] использовался качественный способ оценки, в котором авторы выделили 3 степени васкуляризации, которые определялись визуально: отсутствие сосудов – 0, умеренная васкуляризация – 1, выраженная васкуляризация – 2, а при наличии пульсирующего сосуда в АСБ – 3. P.T. Huang et al. [37], используя тот же качественный способ оценки, предложили классификацию неоваскуляризации АСБ, основанную на 4 степенях: 1 – отсутствие васкуляризации, 2 – васкуляризация артериальной стенки, 3 – васкуляризация артериальной стенки и плеча АСБ, 4 – обширная васкуляризация АСБ.

Учитывая разные подходы к методологии количественной оценки накопления УЗКП, есть трудности в интерпретации данных (каждый производитель оборудования предлагает свое оригинальное программное обеспечение), поэтому многообразие предложенных методов не позволяет их сравнивать между собой. С течением времени, по мере развития технологий и накопления опыта различными исследователями, появилось понимание в необходимости специального программного обеспечения. На настоящий момент ряд авторов использовали рабочие станции, в которых были

загружены программы для количественного обсчета накопления УЗКП; ряд производителей не предоставляли программное обеспечение для количественного анализа, и исследователи были вынуждены применять разные пакеты, в которых присваивались собственные названия оцениваемым параметрам.

Полуколичественные методы оценки неоваскуляризации в АСБ проводились с использованием специализированного программного обеспечения. Так, A. Hoogi et al. [38], оценив результаты 22 пациентов, разработали алгоритм, позволяющий определять область неоваскуляризации относительно общей площади бляшки, соотношение между которыми может быть использовано в качестве критерия нестабильности АСБ. Следует признать, что использование этих способов оценки имеет высокую операторзависимость и значительный субъективизм в интерпретации результатов.

Другая исследовательская группа J. Shalhoub et al. [39], изучая диагностические возможности КУУЗИ, разработала свою методику количественной оценки задержки микропузырьков УЗКП в АСБ на 6-й минуте после введения УЗКП (в так называемую позднюю фазу), предположив, что микропузырьки задерживаются в области воспаления в АСБ, и пришла к выводу, что интенсивность накопления УЗКП в поздней фазе отражает биологическую картину воспаления и неангиогенеза в АСБ [39]. Полученные авторами данные мы не можем сравнить со своими, так как у нас были разные методологии проведения исследования.

Несколько позже K. Saito et al. [32] в числе первых провели количественную оценку микроциркуляции в АСБ. Особенностью их работы являлось изучение отдельных частей АСБ (ядро, плечи АСБ). Авторами анализировались полученные кривые “время–интенсивность”. В качестве референтного метода использовалось морфологическое исследование. Особенностью исследования являлась методология расчета накопления УЗКП, при которой авторы получали усиление интенсивности (Дб) (в нашем исследовании Peak, ПЕИ), которое рассчитывалось путем вычитания базовой линии из пиковых интенсивностей в ядре, плече АСБ и просвете сосуда [32]. Полученные нами данные сопоставимы с результатами этих

авторов, которые на основании показателя усиления интенсивности (у нас Peak) делают заключение о возможности использования КУУЗИ в оценке неоваскуляризации.

Одной из последних работ, посвященных количественному анализу, является работа А.О. Четчикина и соавт. [16]. Авторами была получена достоверная корреляционная связь данных КУУЗИ с абсолютным количеством микрососудов при патоморфологическом исследовании АСБ. При проведении КУУЗИ и анализа 27 АСБ разработан собственный подход к количественной оценке неоваскуляризации АСБ [16].

В нашем исследовании была проведена оценка результатов КУУЗИ с количественным анализом накопления УЗКП в АСБ и выполнено сравнение полученных результатов с данными морфологического исследования. Для решения задач, поставленных в исследовании, нами была разработана патоморфологическая классификация степени выраженности вторичной васкуляризации АСБ (указывалась при микроскопическом описании). Полученные результаты наглядно демонстрируют, что КУУЗИ АСБ при каротидном стенозе позволяет дифференцировать разные степени неоваскуляризации АСБ, что подтверждается данными морфологии. Выраженное накопление УЗКП в АСБ может быть предиктором риска эмболизации и кровоизлияния в АСБ. Кроме того, на наш взгляд, применение количественного анализа сокращает зависимость от оператора и служит для более надежного сравнения результатов, что согласуется с литературными данными [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение УЗКП открывает новые возможности ультразвукового метода в диагностике АСБ за счет выявления неоваскуляризации. Согласно полученным данным сильная корреляционная связь неангиогенеза выявлена с Peak, умеренная – с Peak% и AUC, слабая – с МТТ. Размеры АСБ (площадь) не связаны ни с характеристиками накопления УЗКП, ни со степенью неангиогенеза. Значения показателей кривой Peak%, Peak, AUC и МТТ, полученных при КУУЗИ АСБ, между 1-й и 2-й степенями неангиогенеза имели статистически значимые различия при  $P < 0,005$ , между 1-й

и 3-й степенями неангиогенеза – при  $P < 0,001$ . Однако достоверные различия значений между 2-й и 3-й степенями неангиогенеза имели место только по двум параметрам: Peak и AUC ( $P < 0,05$ ). При проведении ROC-анализа были выявлены информативные тесты для дифференциации 2-й и 3-й степеней неангиогенеза. Чувствительность параметра Peak (пороговое значение 11,6 ПЕИ) для определения 2-й степени неангиогенеза составила 88,9%, специфичность – 76,5%, площадь под кривой – 0,907; параметра AUC (пороговое значение 59% s) – 88,9%, 82,4%, 0,887. Чувствительность параметра Peak (пороговое значение 23,5 ПЕИ) для определения 3-й степени неангиогенеза составила 63,6%, специфичность – 94,4%, площадь под кривой – 0,826; параметра AUC (пороговое значение 95% s) – 72,7%, 77,8%, 0,742. Полученные результаты позволяют надеяться, что по мере накопления опыта исследований, стандартизации методики, разработки алгоритмов сортировки артефактов метод КУУЗИ займет свое место в перечне диагностических методик при обследовании пациентов с каротидным стенозом и сможет играть важную роль в выборе тактики лечения и повышении эффективности хирургических вмешательств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 3. Экстракраниальные (брахиоцефальные) артерии. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. 130 с.
2. Варакин Ю.Я., Суслина З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007. № 2. С. 22–28.
3. Клиническая ангиология: Руководство. Т. 1 / Под ред. А.В. Покровского. М.: Медицина, 2004. 808 с.
4. Четчикин А.О., Друина Л.Д. Возможности контрастного ультразвукового исследования в ангионеврологии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015. Т. 9. № 2. С. 35–40.
5. Покровский А.В., Кияшко В.А. Ишемический инсульт можно предупредить // *Русский медицинский журнал*. 2003. № 12. С. 691–695.
6. Ануфриев П.Н., Гулевская Т.С., Евдокименко А.Н. “Нестабильная” структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса и нарушения мозгового кровообращения // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 3. С. 1–8.

7. Rodgers A., Ezzati M., Vander Hoorn S., Lopez A.D., Lin R.B., Murray C.J.; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease Study // *PLoS Med.* 2004. V. 1. No. 1. P. e27. Doi: 10.1371/journal.pmed.0010027.
8. Dalager S., Paaske W.P., Kristensen I.B., Laurberg J.M., Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness // *Stroke.* 2007. V. 38. No. 10. P. 2698–2705.
9. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Герасимова В.В., Сафиулина А.А., Рогоза А.Н. Контрастное усиление при ультразвуковом исследовании сосудов: атеросклероз, неспецифический аортоартериит // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2015. № 4. С. 33–45.
10. Тимина И.Е., Калинин Д.В., Чехоева О.А., Кармазановский Г.Г. Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастного препарата (обзор литературы и первый опыт применения) // *Медицинская визуализация.* 2015. № 1. С. 126–132.
11. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Изд. 3-е. М.: Реальное время, 2007. 343 с.
12. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М.: Стром, 2011. 118 с.
13. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности // *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2012. № 2. С. 20–28.
14. Токлуева Л.Р., Балахонова Т.В., Шишкина В.С., Ваховская Т.В., Стразднь Е.Ю., Шария М.А., Лукьянов М.М., Рудас М.С., Радюхина Н.В., Тарарак Э.М., Бойцов С.А. Сравнительная характеристика результатов инструментальных методов исследования и гистохимического анализа каротидной атеросклеротической бляшки у асимптомных больных с выраженным атеросклерозом // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2012. № 6. С. 70–76.
15. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M., Baumgartner I., Clément D., Collet J., Cremonesi A., Carlo M., Ostergren J., Poldermans D., Rimbaut V., Roffi M., Rother J., Sievert H., van Sambeek M., Zeller T., Erbel R., Fowkes F., Heras M., Kownator S., Minar E. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012. Т. 8. № 4. Приложение. С. 4–73.
16. Четчин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н., Гулевская Т.С., Скрылев С.И., Танащян М.М. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017. Т. 11. № 1. С. 47–54.
17. Gorelich P.V. Burden of stroke and risk factors // *Stroke. Practical Guide for Clinicians* / Ed. by N.M. Bornstein. Basel: Karger, 2009. P. 9–23.
18. Shalhoub J., Owen D.R., Gauthier T., Monaco C., Leen E.L., Davies A.H. The use of contrast enhanced ultrasound in carotid arterial disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010. V. 39. No. 4. P. 381–387. Doi: 10.1016/j.ejvs.2009.12.011.
19. Cheng C., Tempel D., van Haperen R., van der Baan A., Grosveld F., Daemen M.J., Krams R., de Crom R. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress // *Circulation.* 2006. V. 113. No. 23. P. 2744–2753.
20. Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S.W., Litovsky S., Rumberger J., Badimon J.J., Stefanadis C., Moreno P., Pasterkamp G., Fayad Z., Stone P.H., Waxman S., Raggi P., Madjid M., Zarrabi A., Burke A., Yuan C., Fitzgerald P.J., Siscovick D.S., de Korte C.L., Aikawa M., Juhani Airaksinen K.E., Assmann G., Becker C.R., Chesebro J.H., Farb A., Galis Z.S., Jackson C., Jang I.K., Koenig W., Lodder R.A., March K., Demirovic J., Navab M., Puri S.G., Rekhter M.D., Bahr R., Grundy S.M., Mehran R., Colombo A., Boerwinkle E., Ballantyne C., Insull W. Jr., Schwartz R.S., Vogel R., Serruys P.W., Hansson G.K., Faxon D.P., Kaul S., Drexler H., Greenland P., Muller J.E., Virmani R., Ridker P.M., Zipes D.P., Shah P.K., Willerson J.T. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I // *Circulation.* 2003. V. 108. No. 14. P. 1664–1672.
21. Varetto G., Gibello L., Castagno C., Quaglino S., Ripeti M., Benintende E., Gattuso A., Garneri P., Zan S., Capaldi G., Bertoldo U., Rispoli P. Use of contrast-enhanced ultrasound in carotid atherosclerotic disease: limits and perspectives // *Biomed Res. Int.* 2015. P. 293163. Doi: 10.1155/2015/293163.
22. Partovi S., Loebe M., Aschwanden M., Baldi T., Jager K.A., Feinstein S.B., Staub D. Contrast-enhanced ultrasound for assessing carotid atherosclerotic plaque lesions // *AMJ.* 2012. V. 198. No. 1. P. W13–W19. Doi: 10.2214/AJR.11.7312.
23. Weskott H.-P. Contrast Sonography. 2<sup>nd</sup> ed. Bremen: UNI-MED Science, 2013. 240 p.
24. Picano E., Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. No. 5. P. 10121–10133. Doi: 10.3390/ijms160510121.
25. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X.; World Federation for Ultrasound in Medicine; European Federation of Societies for Ultrasound Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // *Ultrasound Med. Biol.* 2013. V. 39. No. 2. P. 187–210. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002.

26. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L., Claudon M., Correas J.M., Cosgrove D., Greiner L., Jager K., Jong N.D., Leen E., Lencioni R., Lindsell D., Martegani A., Solbiati L., Thorelius L., Tranquart F., Weskott H.P., Whittingham T., EFSUMB Study Group. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004 // *Ultraschall Med.* 2004. V. 25. No. 4. P. 249–256. Doi: 10.1055/s-2004-813245.
27. Grant E.G., Benson C.B., Moneta G.L., Alexandrov A.V., Baker J.D., Bluth E.I., Carroll B.A., Eliasziw M., Gocke J., Hertzberg B.S., Katarick S., Needleman L., Pellerito J., Polak J.F., Rholl K.S., Wooster D.L., Zierler E.; Society of Radiologists in Ultrasound. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference // *Ultrasound Q.* 2003. V. 19. No. 4. P. 190–198.
28. Von Reutem G.M., Goertler M.W., Bornstein N.M., Del Sette M., Evans D.H., Hetzel A., Kaps M., Perren F., Razumovsky A., von Reutern M., Shiogai T., Titianova E., Traubner P., Venketasubramanian N., Wong L.K., Yasaka M.; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods // *Stroke.* 2012. V. 43. No. 3. P. 916–921. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636084.
29. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann N.M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D’Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saftoiu A., Seidel G., Sidhu P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications // *Ultraschall Med.* 2011. V. 33. No. 1. P. 33–59. Doi: 10.1055/s-0031-1281676.
30. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Пеняева Э.И., Кашманова А.В., Сенча Е.А. Ультразвуковое исследование с использованием эхоконтрастных препаратов. М.: Видар, 2015. 144 с.
31. Staub D., Partovi S., Schinkel A.F., Coll B., Uthoff H., Aschwanden M., Jaeger K.A., Feinstein S.B. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US // *Radiology.* 2011. V. 258. No. 2. P. 618–626. Doi: 10.1148/radiol.10101008.
32. Saito K., Nagatsuka K., Ishibashi-Ueda H., Watanabe A., Kannki H., Iihara K. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques // *Stroke.* 2014. V. 45. No. 10. P. 3073–3075. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006483.
33. Rafailidis V., Pitoulis G., Kouskouras K., Rafailidis D. Contrast-enhanced ultrasonography of the carotids // *Ultrasonography.* 2015. V. 34. No. 4. P. 312–323. Doi: 10.14366/usg.15005.
34. Moreno P.R., Purushothaman K.R., Fuster V., Echeverri D., Trusczyńska H., Sharma S.K., Badimon J.J., O’Connor W.N. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability // *Circulation.* 2004. V. 110. No. 14. P. 2032–2038.
35. Russell D. Can we identify the unstable carotid artery plaque? // *Cerebrovasc. Dis.* 2013. V. 35. Suppl. 2. P. 8–9.
36. Shah F., Balan P., Weinberg M., Reddy V., Neems R., Feinstein M., Dainauskas J., Meyer P., Goldin M., Feinstein S.B. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? // *Vasc. Med.* 2007. V. 12. No. 4. P. 291–297.
37. Huang P.T., Chen C.C., Aronow W.S., Wang X.T., Nair C.K., Xue N.Y., Shen X., Li S.Y., Huang F.G., Cosgrove D. Assessment of neovascularization within carotid plaques in patients with ischemic stroke // *World J. Cardiol.* 2010. V. 2. No. 4. P. 89–97. Doi: 10.4330/wjc.v2.i4.8938.
38. Hoogi A., Adam D., Hoffman A., Kerner H., Reisner S., Gaitini D. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation // *AJR.* 2011. V. 196. No. 2. P. 431–436. Doi: 10.2214/AJR.10.4522.
39. Shalhoub J., Monaco C., Owen D.R., Gauthier T., Thapar A., Leen E.L., Davies A.H. Late-phase contrast-enhanced ultrasound reflects biological features of instability in human carotid atherosclerosis // *Stroke.* 2011. V. 42. No. 12. P. 3634–3636. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631200.

## REFERENCES

1. Clinical guidelines for management of patients with vascular arterial pathology (Russian consensus document). Part 3. Extracranial (brachiocephalic) arteries. Moscow: Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2012. 130 p. (Guidelines in Russian)
2. Varakin Yu.Ya., Suslina Z.A. Epidemiological aspects of the study of stroke. Time to sum up // *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2007. No. 2. P. 22–28. (Article in Russian)
3. *Clinical Angiology: Manual.* V. 1 / Ed. by A.V. Pokrovsky. Moscow: Meditsina, 2004. 808 p. (Book in Russian)
4. Chechetkin A.O., Druina L.D. Capabilities of contrast-enhanced ultrasound in angioneurology // *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015. V. 9. No. 2. P. 35–40. (Article in Russian)
5. Pokrovskiy A.V., Kiyashko V.A. Ischemic stroke can be prevented // *Russian Medical Journal.* 2003. No. 12. P. 691–695. (Article in Russian)
6. Anufriev P.N., Gulevskaya T.S., Evdokimenko A.N. “Unstable” structure of carotid sinus atherosclerotic plaques and disturbances of cerebral blood circulation // *Modern Problems of Science and Education.* 2013. No. 3. P. 1–8. (Article in Russian)
7. Rodgers A., Ezzati M., Vander Hoorn S., Lopez A.D., Lin R.B., Murray C.J.; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Distribution of major health risks: findings from the Global



- Ultraschall Med. 2004. V. 25. No. 4. P. 249–256. Doi: 10.1055/s-2004-813245.
27. Grant E.G., Benson C.B., Moneta G.L., Alexandrov A.V., Baker J.D., Bluth E.I., Carroll B.A., Eliasziw M., Gocke J., Hertzberg B.S., Katarick S., Needleman L., Pellerito J., Polak J.F., Rholl K.S., Wooster D.L., Zierler E.; Society of Radiologists in Ultrasound. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference // *Ultrasound Q.* 2003. V. 19. No. 4. P. 190–198.
  28. Von Reutem G.M., Goertler M.W., Bornstein N.M., Del Sette M., Evans D.H., Hetzel A., Kaps M., Perren F., Razumovsky A., von Reutern M., Shiogai T., Titianova E., Traubner P., Venkatasubramanian N., Wong L.K., Yasaka M.; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods // *Stroke.* 2012. V. 43. No. 3. P. 916–921. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636084.
  29. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann N.M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D’Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saftoiu A., Seidel G., Sidhu P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications // *Ultraschall Med.* 2011. V. 33. No. 1. P. 33–59. Doi: 10.1055/s-0031-1281676.
  30. Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunov U.N., Penjaeva E.I., Kashmanova A.V., Sencha E.A. Contrast-Enhanced Ultrasound. Moscow: Vidar, 2015. 144 p. (Book in Russian)
  31. Staub D., Partovi S., Schinkel A.F., Coll B., Uthoff H., Aschwanden M., Jaeger K.A., Feinstein S.B. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US // *Radiology.* 2011. V. 258. No. 2. P. 618–626. Doi: 10.1148/radiol.10101008.
  32. Saito K., Nagatsuka K., Ishibashi-Ueda H., Watanabe A., Kannki H., Iihara K. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques // *Stroke.* 2014. V. 45. No. 10. P. 3073–3075. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006483.
  33. Rafailidis V., Pitoulis G., Kouskouras K., Rafailidis D. Contrast-enhanced ultrasonography of the carotids // *Ultrasonography.* 2015. V. 34. No. 4. P. 312–323. Doi: 10.14366/usg.15005.
  34. Moreno P.R., Purushothaman K.R., Fuster V., Echeverri D., Truszczynska H., Sharma S.K., Badimon J.J., O’Connor W.N. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability // *Circulation.* 2004. V. 110. No. 14. P. 2032–2038.
  35. Russell D. Can we identify the unstable carotid artery plaque? // *Cerebrovasc. Dis.* 2013. V. 35. Suppl. 2. P. 8–9.
  36. Shah F., Balan P., Weinberg M., Reddy V., Neems R., Feinstein M., Dainauskas J., Meyer P., Goldin M., Feinstein S.B. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? // *Vasc. Med.* 2007. V. 12. No. 4. P. 291–297.
  37. Huang P.T., Chen C.C., Aronow W.S., Wang X.T., Nair C.K., Xue N.Y., Shen X., Li S.Y., Huang F.G., Cosgrove D. Assessment of neovascularization within carotid plaques in patients with ischemic stroke // *World J. Cardiol.* 2010. V. 2. No. 4. P. 89–97. Doi: 10.4330/wjc.v2.i4.8938.
  38. Hoogi A., Adam D., Hoffman A., Kerner H., Reisner S., Gaitini D. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation // *AJR.* 2011. V. 196. No. 2. P. 431–436. Doi: 10.2214/AJR.10.4522.
  39. Shalhoub J., Monaco C., Owen D.R., Gauthier T., Thapar A., Leen E.L., Davies A.H. Late-phase contrast-enhanced ultrasound reflects biological features of instability in human carotid atherosclerosis // *Stroke.* 2011. V. 42. No. 12. P. 3634–3636. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631200.

## ***Comparative evaluation of quantitative contrast-enhanced ultrasound and pathomorphology in neoangiogenesis degree determining in the atherosclerotic plaques***

*O.M. Mescheryakova<sup>1</sup>, A.N. Katrich<sup>1,2</sup>, R.A. Vinogradov<sup>1,2</sup>,  
E.A. Terman<sup>1</sup>, I.V. Litvinenko<sup>1</sup>, N.S. Ryabin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar*

<sup>2</sup> *Kuban State Medical University, Krasnodar*

*O.M. Mescheryakova – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar. A.N. Katrich – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1; Assistant Professor, Division of Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar. R.A. Vinogradov – M.D., Ph.D., Head of*

*Department of Vascular Surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1; Assistant Professor, Division of Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar. E.A. Terman – M.D., Ph.D., Pathomorphology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar. I.V. Litvinenko – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar. N.S. Ryabin – M.D., Department of Endoscopy, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar.*

*A retrospective analysis of the results of the examination and surgical treatment of 50 patients (women – 17, men – 33) aged 53–69 with 60–99% stenosis of the internal carotid arteries was carried out. All patients underwent unilateral carotid endarterectomy followed by a histological evaluation of the removed atherosclerotic plaque. Duplex ultrasound of brachiocephalic arteries and contrast-enhanced ultrasound (Acuson S2000, Siemens, Germany) with SonoVue as an ultrasound contrast agent were performed in all patients. The following parameters of time-intensity curve were evaluated: peak intensity (Peak), peak intensity averaged over the area of the plaque (Peak%), time to peak intensity (Tp or TTP), area under the curve (AUC), and mean transit time (MTT). Four degrees of neoangiogenesis (0–3) were assigned after histological examination. The strong correlation of neoangiogenesis was detected with Peak, a moderate correlation – with Peak% and AUC, and a weak correlation – with MTT ( $P < 0.05$ ). There were no correlations of the atherosclerotic plaque size (area) with the contrast enhancement parameters and neoangiogenesis degree. Statistically significant differences of Peak%, Peak, AUC, and MTT were obtained between 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> degrees of neoangiogenesis ( $P < 0.005$ ) and between 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> degrees of neoangiogenesis ( $P < 0.001$ ). Significant differences between 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degrees of neoangiogenesis occurred only for two parameters: Peak and AUC ( $P < 0.05$ ). With the use of ROC-analysis the diagnostic signs for 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degrees of neoangiogenesis differentiation were revealed. The sensitivity of Peak (cut-off value 11.6 IU) in determining of 2<sup>nd</sup> degree of neoangiogenesis was 88.9%, specificity – 76.5%, and area under the curve – 0.907; AUC (cut-off value 59%<sub>s</sub>) – 88.9%, 82.4%, and 0.887, respectively. The sensitivity of Peak (cut-off value 23.5 IU) in determining of 3<sup>rd</sup> degree of neoangiogenesis was 63.6%, specificity – 94.4%, and area under the curve – 0.826; AUC (cut-off value 95%<sub>s</sub>) – 72.7%, 77.8%, and 0.742, respectively. The use of ultrasound contrast agents augments the capabilities of ultrasound in the diagnosis of atherosclerotic plaques with a high risk of embolization due to the detection of neovascularization.*

**Key words:** *contrast-enhanced ultrasound (CEUS), quantitative CEUS, SonoVue, ischemic stroke, carotid atherosclerosis.*

**Citation:** *Mescheryakova O.M., Katrich A.N., Vinogradov R.A., Terman E.A., Litvinenko I.V., Ryabin N.S. Comparative evaluation of quantitative contrast-enhanced ultrasound and pathomorphology in neoangiogenesis degree determining in the atherosclerotic plaques // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2018. No. 1. P. 43–59. (Article in Russian)*