

Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики

А. Е. Головина, Н. О. Катамадзе, Е. В. Бондарева, С. А. Сайганов, Л. Л. Берштейн

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Абстракт

Стандартом оценки сердечно-сосудистого риска является его расчет с использованием шкалы (стратегия высокого риска), однако большинство острых сердечно-сосудистых событий (ССО) происходит у лиц с низким расчетным риском. Раннее обнаружение субклинического каротидного атеросклероза (СКА) как мощного предиктора ССО является наиболее перспективным альтернативным подходом. В настоящем обзоре обсуждается один из наиболее распространенных методов выявления СКА – дуплексное сканирование (ДС) каротидного бассейна. Несмотря на большое количество исследований и безусловный интерес к этой методике, с ней связано большое число по-прежнему не решенных вопросов.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистый риск, субклинический атеросклероз, дуплексное сканирование сонных артерий.*

The role of ultrasound imaging of subclinical carotid atherosclerosis in predicting of cardiovascular risk in primary prevention of cardiovascular diseases

A. E. Golovina, N. O. Katamadze, E. V. Bondareva, S. A. Saiganov, L. L. Berstein

State budget institution of higher education «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov» under the Ministry of Public Health of the Russia, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Calculation of the risk of score (a high-risk strategy) is a standard of cardiovascular risk evaluation, but the majority of acute cardiovascular events occur in individuals with a low calculated risk. Early detection of subclinical atherosclerosis (SA) as a powerful predictor of the acute cardiovascular events is the most promising alternative approach. In this review we discuss the carotid ultrasound – one of the most common methods of SA detection. Despite the large number of studies and an undoubted interest in this technique there are a large number of still unresolved issues associated with it.

Keywords: *cardiovascular risk, subclinical atherosclerosis, ultrasound of the carotid arteries.*

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют среди причин летальности в большинстве стран [1]. Ключевым звеном первичной профилактики ССЗ является расчет сердечно-сосудистого

риска с использованием стандартных шкал [2], однако в последние годы широко обсуждается ограниченная эффективность указанного подхода [3–6]. Одной из наиболее перспективных альтернативных методик оценки сердечного риска является диагностика субклинического атеросклероза, который

определяется как первый бессимптомный этап атеросклеротического поражения сосудов с периода начала его формирования до достижения гемодинамической значимости или развития острого сердечно-сосудистого события. Двухмерное ультразвуковое исследование (дуплексное сканирование – ДС) сонных артерий является информативным и в то же время одним из наиболее доступных методов диагностики субклинического каротидного атеросклероза (СКА). Однако подходы к выполнению и интерпретации данных ДС сонных артерий, их значение в оценке уровня сердечно-сосудистого риска, влияние на лечебную тактику остаются вопросами, которые до настоящего времени еще далеко не решены.

Стандартная стратификация риска ССЗ в первичной профилактике

В настоящее время основой первичной профилактики ССЗ на уровне индивидуального пациента является стратегия высокого риска – выявление пациентов с высоким риском развития связанного с атеросклерозом сердечно-сосудистого события в течение определенного периода времени и коррекция у них основных факторов риска [7].

Для выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском применяются шкалы, созданные на основе крупномасштабных наблюдательных исследований и включающие так называемые традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ. Наиболее распространенные шкалы риска – Framingham, ATP-III, PROCAM, QRISK, Reynolds для мужчин и женщин и SCORE [2]. В настоящее время в Российской Федерации рекомендована шкала SCORE: считается, что поскольку данные от нашей страны учитывались при ее разработке, эта система расчета риска ССЗ в большей степени подходит для использования в РФ [7].

Тем не менее, как показывают многочисленные исследования, до 70% случаев ССЗ развивается у лиц с низким расчетным риском, которые составляют большинство в популяции [5, 6], таким образом, при использовании стандартной шкалы происходит недооценка фактического риска. Для РФ, где распространенность и смертность от ССЗ и, в частности, ИБС значительно превышают аналогичные показатели в большинстве стран Европы и США [1, 8], это особенно актуально. Пути решения этой проблемы – важнейший аспект современных исследований в профилактической медицине во всем мире. Попытки расширения списка ТФР и включения их в стандартные шкалы пока не привели к значимым успехам в плане повышения точности прогнозирования [3, 9]. Альтернативной перспективной методикой является диагностика субклинической стадии атеросклероза [10, 11]. Прямая визуализация СКА позволяет оценить результат воздействия всего спектра факторов риска (не только традиционных) в течение жизни, в отличие от стандартной шкалы риска, которая представляет собой оценку

ограниченного перечня факторов риска, имеющихся на момент обследования.

Распространенность СКА по данным различных инструментальных методик

Распространенность субклинического атеросклероза в точности неизвестна, а имеющиеся данные достаточно противоречивы, что объясняется различиями в определении субклинического атеросклероза, методиках его детекции, а также характеристиках обследованных пациентов.

Эпидемиологические исследования распространенности субклинического атеросклероза проводились с середины XX века. Так, в 1970-х годах в исследовании J. J. McNamara по результатам аутопсии молодых здоровых мужчин, погибших во Вьетнаме, распространенность бессимптомного коронарного атеросклероза была почти 50% [12], такие же данные были получены в работе W. P. Newman в 1986 г. [13]. В то же время в исследовании Cardiovascular Health Study, включавшем более пяти тысяч испытуемых, субклинический атеросклероз был диагностирован лишь у 36% женщин и 38,7% мужчин, хотя возраст пациентов был на несколько десятилетий старше: ≥ 65 лет [14]. Аналогичные данные были получены в 2002 г. в субисследовании Framingham Offspring Study. 3799 испытуемых, не имевших верифицированного диагноза «ССЗ» и каких-либо кардиальных симптомов, были разделены на группы по возрасту и полу, и из полученных групп в случайном порядке было выбрано 318 пациентов в возрасте 60 ± 9 лет для выполнения торакоабдоминальной МРТ. У 38% женщин и у 41% мужчин были определены признаки атеросклероза аорты [15].

Представление о распространенности субклинического атеросклероза на современном этапе должно дать проспективное исследование PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), которое стартовало в 2010 г. и включает 4184 пациента. Цель работы – выявить распространенность субклинического атеросклероза в группе пациентов среднего возраста (40–54 лет) без установленного диагноза «ССЗ». Верификация субклинического атеросклероза осуществляется при помощи выявления атеросклеротической бляшки (АСБ) при ультразвуковом исследовании (сонные артерии, брюшная аорта, подвздошно-бедренный бассейн), а также коронарного кальциевого индекса > 1 при КТ сердца. Планируемая дата завершения – 2019 г., однако уже в промежуточных результатах выявлена высокая распространенность субклинического атеросклероза – 63% (71% среди мужчин и 48% среди женщин) [16]. АСБ выявляли наиболее часто в подвздошно-бедренном бассейне (44%); в сонных артериях АСБ были выявлены у 31%, в аорте у 25% пациентов. Наиболее редко диагностировался коронарный кальциноз (18%). Субклинический атеросклероз в 2 и более сосудистых бассейнах выявляли у 41%

обследованных. Важно отметить, что АСБ были верифицированы у 58% лиц с низким расчетным 10-летним сердечным риском по Фрамингемской шкале риска.

Продолжающееся в настоящий момент отечественное исследование ЭССЕ-РФ ставит своей целью в том числе и выявление распространенности субклинического атеросклероза в российской популяции. Опубликованы первые данные по встречаемости СКА в популяции Томска, которая составила 36,4% у мужчин и 24,4% у женщин [17].

В работе Салтыковой М. М. и соавт. была продемонстрирована широкая распространенность СКА у пациентов низкого и умеренного риска по шкале SCORE. Было обследовано 387 женщин и 117 мужчин, из них у 60 и 71% соответственно была выявлена АСБ каротидного бассейна [18].

Таким образом:

- субклинический атеросклероз имеет высокую распространенность у бессимптомных лиц среднего возраста;
- АСБ сонных артерий является одним из наиболее ранних и чувствительных проявлений СКА;
- субклинический атеросклероз часто имеет генерализованный характер;
- субклинический атеросклероз часто наблюдается у лиц с низким сердечно-сосудистым риском.

Указанные факты, а также доступность, воспроизводимость и отсутствие лучевой нагрузки [19] обуславливают высокий потенциал детекции СКА при ДС сонных артерий как метода, способного улучшить стратификацию риска ССЗ, а следовательно, и повысить эффективность мер первичной профилактики.

Взаимосвязь традиционных факторов риска, расчетного риска и СКА

В исследовании NOMAS (the Northern Manhattan Study) были получены данные о значимой связи традиционных факторов риска (ТФР) с обнаружением АСБ сонных артерий [20]. Атеросклеротическая бляшка сонных артерий была выявлена у 58% пациентов, причем наличие ТФР ассоциировалось с большей частотой выявления АСБ: 61,3% у лиц с артериальной гипертензией, 64,9% при сахарном диабете, 66,0% у курильщиков и 60,4% у лиц с повышенным уровнем холестерина ЛПНП.

В то же время Катамадзе Н. О. [21] было выявлено неодинаковое влияние ТФР на толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) различных отделов сонных артерий, а также невысокая степень зависимости ТКИМ от уровня ТФР. Отсутствие выраженной зависимости ТКИМ от ТФР было продемонстрировано и в исследовании Т. Rundek на материале 1790 пациентов. ТФР определяли вариабельность ТКИМ только на 11%, из них на возраст приходилось 7%, на пол 3%, и менее 1% на уровень глюкозы, ЛПНП

и индекс курильщика [22]. Отсутствие прямой взаимосвязи ТФР и СКА также подтверждено и в других работах [23, 24]. Таким образом, СКА, очевидно, является самостоятельным прогностическим маркером, выраженность которого не полностью объясняется традиционными факторами риска.

СКА по данным ДС сонных артерий: толщина комплекса интима-медиа или атеросклеротическая бляшка?

Толщина комплекса интима-медиа

Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) определяется как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда, согласно методике Pignoli и Salonen [25]. Полный протокол оценки ТКИМ включает билатеральное измерение на трех уровнях сосудистого русла: в проксимальной, медиальной и дистальной зонах на протяжении 1 см от бифуркации по задней (а иногда также и по передней) стенке артерии [7]. Тем не менее наиболее надежно удается оценить ТКИМ только в общей сонной артерии, и ряд рекомендаций предлагает только ее измерение [11]. Такой подход не позволяет получить полное представление о наличии и выраженности атеросклеротического поражения каротидного бассейна. Кроме того, до сих пор не существует единых нормативов значений ТКИМ [26].

В результате, хотя на протяжении последних десятилетий показатель ТКИМ нашел широкое применение в клинической практике и научных исследованиях как хороший неинвазивный маркер СКА, а также достоверный предиктор инфаркта миокарда и инсульта [27] и рекомендовался для повышения точности оценки сердечно-сосудистого риска [26, 28], по более современным представлениям добавление ТКИМ к стандартным моделям прогнозирования риска ССЗ не приводит к существенному увеличению их эффективности [27]. Этот взгляд отражен в документе Европейского общества кардиологов о роли сосудистых биомаркеров в первичной и вторичной профилактике [29]. Аналогичным образом в последних американских рекомендациях по профилактике ССЗ, вышедших в 2013 г. [30], измерение ТКИМ для скринингового обследования с целью стратификации риска признается нецелесообразным.

Атеросклеротическая бляшка сонных артерий и сердечно-сосудистый риск

Под АСБ обычно понимают локальное увеличение ТКИМ более чем на 50% относительно соседних участков артерии или локальное увеличение ТКИМ более чем 1,5 мм с его протрузией в просвет сосуда [31]. Выявление АСБ однозначно указывает на наличие субклинического атеросклероза.

По данным многих исследований, в том числе и отечественных, АСБ, даже незначительных размеров, является более мощным предиктором

ССЗ, нежели увеличение ТКИМ [15, 23]. АСБ служит прогностическим фактором смерти от ССЗ, независимым от результата стратификации риска по стандартным шкалам, в частности, увеличивает уровень риска в 2 раза в группе умеренного риска и в 4 раза в группе низкого риска при совместном применении [29].

В исследовании NOMAS более половины пациентов в группах низкого и умеренного риска по Фрамингемской шкале были реклассифицированы в группу более высокого риска на основании наличия АСБ в сонных артериях. По результатам почти семилетнего наблюдения риск ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти увеличивался в 2,8 раза у пациентов с максимальной толщиной АСБ $\geq 1,9$ мм, по сравнению с лицами без АСБ. Сердечно-сосудистые события произошли у 319 пациентов с АСБ (14%), из них у 121 был зарегистрирован ишемический инсульт, у 118 инфаркт миокарда, а 166 умерло по другим причинам, связанным с сосудистой патологией. Это подтверждает значимость нестенозирующих АСБ сонных артерий как маркера риска не только мозговых, но и сердечных событий [20].

В исследовании ARIC, включавшем более 13 тысяч испытуемых, у 23% пациентов выявлялась АСБ. По данным восьмилетнего наблюдения, риск развития ишемического инсульта возрастал в два раза при обнаружении АСБ. Аналогичные результаты были получены и в других крупных работах: Cardiovascular Health Study и Rotterdam Study [32–34]. Кроме того, по данным исследования ARIC, на степень уточнения уровня риска при добавлении данных ДС сонных артерий влиял уровень расчетного риска по Фрамингемской шкале. Так, реклассификация при добавлении данных о наличии АСБ сонных артерий в группах расчетного риска <5 , 5–10, 10–20 и $>20\%$ составила 17,4; 32,8; 36,6 и 25,2% у мужчин и 5,1; 40,2; 38,4 и 24,9% у женщин соответственно [35]. Таким образом, наиболее ценным исследование сонных артерий было у пациентов промежуточного риска. Аналогичные результаты были получены и в других работах [36–38].

В работе Рябикова А. Н. и соавт. при обследовании 372 мужчин наличие АСБ каротидного бассейна ассоциировалось с увеличением риска инфаркта миокарда и смерти от ССЗ: относительный риск, соответственно, 3,5 (95% ДИ 1,0–12,56; $p=0,036$) и 6,0 (95% ДИ 3,62–15,65; $p\leq 0,001$). Эти данные подтверждают наличие выраженной и значимой связи между выявлением АСБ и риском ССЗ [39].

Количественная оценка АСБ и сердечно-сосудистый риск

Помимо самого наличия АСБ сонных артерий, для стратификации риска ССЗ важны количественные характеристики АСБ. Важным прогностическим фактором является количество АСБ. В 4-летнем проспективном исследовании Three-City Study, включавшем 5895 человек, было доказано, что,

в отличие от увеличения ТКИМ, наличие АСБ было независимым предиктором риска ССО [29], причем риск возрастал с увеличением числа АСБ [40]. По сравнению с контрольной группой при обнаружении от 1 до 2 АСБ риск возрастал в 2,89 раза, при количестве АСБ от 3 до 4 – в 2,91, а при наличии более чем 4 АСБ – в 4,9 раза. Аналогичные результаты были получены в The Rotterdam Study: при обнаружении одной, двух и трех или более АСБ риск инфаркта миокарда увеличивался в 1,19; 1,49 и 2,45 раза соответственно, по сравнению с контрольной группой [33].

Для оценки тяжести атеросклеротического поражения каротидных сосудов также рассчитывают суммарную толщину АСБ. Чаще всего для расчета индекса артерию делят на 4 сегмента, каждый из которых имеет длину 1,5 см: 1-й сегмент – 1,5 см выше бифуркации, 2-й сегмент – бифуркация, 3-й и 4-й сегменты – участки артерии ниже бифуркации, и максимальная толщина бляшки измеряется в каждом из указанных сегментов. Суммарная толщина АСБ рассчитывается как сумма максимальной толщины всех АСБ [41, 42]. Получены данные о достоверной связи увеличения этого показателя с поражением коронарных артерий, в частности в работе Morito N. и соавт. при интактных коронарных артериях показатель был 1,3, а при одно-, двух- и трехсосудистом поражении 3,8; 4,8 и 7,9 соответственно ($p<0,0001$). Следует отметить, что в этой работе АСБ определялась как локальное увеличение ТКИМ более 1,1 мм [43].

По сравнению с определением ТКИМ по рутинному протоколу измерение суммарной толщины АСБ включает оценку не только задней, но и передней стенки 3 сегментов каротидного бассейна, позволяя точнее судить о степени распространения и выраженности атеросклеротического процесса (атеросклеротическая нагруженность), что имеет большую ценность для неинвазивного прогнозирования состояния коронарного русла и стратификации риска ССЗ [42, 44]. Более высокая диагностическая ценность исследования АСБ сонных артерий по сравнению с ТКИМ подтверждена и в работе Ершовой А. И. и соавт. при изучении стратификации риска у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Было проведено сравнение показателей средней ТКИМ, максимального значения ТКИМ, числа АСБ, суммарной толщины АСБ и процента стенозирования просвета сосуда у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и высоким риском ССЗ и их здоровыми родственниками первой линии. Получены следующие результаты: средняя ТКИМ $0,64 \pm 0,18$ мм против $0,58 \pm 0,13$ мм в контрольной группе ($p=0,349$); максимальная ТКИМ $0,99 \pm 0,35$ в сравнении с $0,76 \pm 0,19$ ($p=0,0057$); количество АСБ 3 ± 3 против 1 ± 2 ($p=0,0009$); суммарная толщина АСБ $5,14 \pm 4,97$ мм против $1,58 \pm 3,09$ мм ($p=0,0009$); процент стенозирования $38 \pm 22\%$ против $12 \pm 20\%$ ($p=0,0004$) в контрольной группе соответственно [45].

Однако оценить состояние передней стенки из-за инструментальных трудностей можно не всегда [26]. Данные крупных исследований о применении этого показателя в стратификации риска ССЗ на сегодняшний день отсутствуют.

Оценка структуры АСБ

С точки зрения риска развития ССЗ большое значение имеют не только количественные характеристики, но и структура АСБ. Оценка морфологических характеристик АСБ лежит в основе выявления нестабильной АСБ – субстрата острых сердечно-сосудистых событий.

Наиболее информативными методами выявления нестабильных АСБ являются внутрисосудистое ультразвуковое исследование и в особенности оптическая когерентная томография [46–48]. Однако это инвазивные методики, что значительно сужает возможность их применения для скрининга бессимптомных лиц.

В то же время по данным ДС сонных артерий можно также выявить ряд патоморфологических маркеров нестабильности АСБ. К ним относятся: малая толщина фиброзной капсулы, наличие эрозий, изъязвлений, кровоизлияний, большие размеры липидного ядра. Наиболее опасными представляются гетерогенные бляшки с тонкой капсулой, низкой эхогенностью и неровными контурами [46]. По данным ДС сонных артерий может быть оценена степень изъязвления капсулы АСБ. Критерием изъязвления является наличие локального углубления на поверхности бляшки по меньшей мере 2 мм в глубину и 2 мм в длину. Обнаружение пристеночного тромба также является важным признаком нестабильности АСБ и предиктором ишемического инсульта [49].

Для количественной оценки степени эхогенности существует ряд подходов. Наибольшее распространение получила компьютерная методика определения медианы серой шкалы. Суть методики заключается в обработке полученного в результате ДС изображения АСБ в серой шкале и сравнении с референсными зонами. Как правило, к таким зонам относится просвет сосуда, которому соответствует значение 0–5, и его адвентициальный слой (185–195). После нормирования изображения проводится оценка эхогенности АСБ по соотношению участков с разными показателями медианы серой шкалы [65]. Чем ниже этот показатель, тем более нестабильна АСБ. Продолжается усовершенствование методики и дискуссия о ее месте в стратификации риска ССЗ [50, 51]. Метод медианы серой шкалы также может быть использован и для получения данных о структуре фиброзной капсулы [49].

ДС сонных артерий с контрастированием – новая перспективная методика оценки степени уязвимости АСБ, позволяет измерить степень неореваскуляризации, которая является маркером нестабильности АСБ и предпосылкой разрыва фиброзной капсулы. Неоваскуляризация на ДС с контрастом

видна как мелкие эхогенные пузырьки, движущиеся внутри АСБ [52]. Достоверность выявления неореваскуляризации АСБ при помощи данной методики была подтверждена гистологическим исследованием [53]. К ограничениям ДС с контрастированием относятся: необходимость специализированного программного обеспечения для устройства; затрудненная визуализация сильно кальцинированных АСБ (как и при любом другом ультразвуковом исследовании) [53–56].

Одно из сравнительно новых направлений оценки состава АСБ – применение интегрированного обратного рассеяния (ИОР), основанного на разнице в акустических характеристиках импеданса между АСБ и окружающей тканью, и вычисляется как плотность ткани, умноженная на скорость звука [66]. Чем выше значение ИОР, тем более кальцинирована бляшка, в то время как низкие значения свидетельствуют о большом содержании липидов, нестабильности АСБ и являются прогностическим фактором развития осложнений [57]. Несмотря на то, что метод впервые начал применяться еще в 1970-х, он стал пользоваться популярностью только в последнее десятилетие и его использование не закреплено в рекомендациях. Известно, что данные ИОР достоверно коррелируют с показателями, полученными при МРТ сонных артерий [58].

Нестабильность каротидной АСБ и прогноз коронарных событий

Является ли нестабильность АСБ сонной артерии предиктором риска острых коронарных событий?

В исследовании MESA (6814 пациентов) нестабильность АСБ сонных артерий достоверно коррелировала с повышением коронарного кальциевого индекса, т. е. с тяжестью коронарного атеросклероза (отношение шансов 1,87; 95% ДИ 1,50–2,32) [59].

Ряд исследований показал большую частоту выявления нестабильной АСБ сонных артерий у лиц с острым коронарным синдромом (ОКС) по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией напряжения и контрольной группой [60]. В работе Seo Y. и соавт. признаки нестабильности АСБ сонных артерий предлагается использовать в качестве суррогатного маркера высокого сердечного риска после ОКС [61].

В работе Nakamura J., включавшей 206 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, выполнялось ДС сонных артерий с контрастированием. Нестабильная каротидная АСБ являлась достоверным предиктором сердечно-сосудистых событий, независимым от традиционных факторов риска (ОР 1,13; 95% ДИ 1,05–1,21; $p < 0,001$) [52]. Аналогичные результаты также были получены ранее Staub D. et al. [56].

В исследовании Honda O. et al. для оценки степени нестабильности АСБ использовался метод ИОР. Для оценки состояния коронарных артерий и характера поражения выполнялась коронарография.

Таблица 1. Характеристика наиболее значимых работ, представленных в статье

Исследование	Исследуемая популяция	Кол-во пациентов	Конечные точки	Исследуемый показатель	Результаты	Ссылка
Rundek T. и соавт. (NOMAS)	Лица без инсульта и ИБС. У участников с АСБ в 96% случаев нестенозирующее поражение	2189	Инсульт ИМ Сердечная смерть	Наличие АСБ Максимальная толщина АСБ	Увеличение частоты конечных точек в 2,8 раза у лиц с АСБ	20
Nambi V. и соавт. (ARIC)	Лица без клинически манифестированной ИБС	13 145	Инсульт	Наличие АСБ	Увеличение частоты инсульта в 2 раза при наличии АСБ	32
Hollander M. и соавт. (Rotterdam Study)	Лица старше 55 лет без инсульта в анамнезе	4217	Ишемический инсульт	Наличие АСБ Количество АСБ	Увеличение частоты инсульта в 1,5 раза при наличии АСБ. При обнаружении 1, 2, 3 или более АСБ риск инфаркта миокарда увеличивался в 1,19; 1,49 и 2,45 раза, соответственно	33
Рябиков А. Н. и соавт.	Мужчины без клинически манифестированной ИБС в возрасте 35–54 лет	372	ИМ Сердечная смерть	Наличие АСБ	Увеличение риска ИМ в 3,5 (95% ДИ 1,0–12,56; $p = 0,036$). Увеличение риска ССС в 6,0 (95% ДИ 3,62–15,65; $p \leq 0,001$)	39
Plichart M. и соавт. (The Three-City Study)	Лица без клинически манифестированной ИБС в возрасте 65–85 лет	5895	Любое острое сердечно-сосудистое событие	Наличие АСБ Количество АСБ	При обнаружении одной и двух и более АСБ риск событий увеличивался в 1,5 и 2,2 раза соответственно	40
Morito N. и соавт.	Лица со стабильным течением ИБС	116	Сравнение с количеством пораженных коронарных артерий	Суммарная толщина АСБ	Чем выше показатель, тем более выражено поражение коронарных артерий (при интактных коронарных 1,3; при одно-, двух- и трехсосудистом поражении 3,8; 4,8 и 7,9 соответственно ($p < 0,0001$))	43
Ершова А. И. и соавт.	Лица с гиперхолестеринемией без терапии статинами в прошлом и их здоровые родственники первой линии	115	Сравнение показателей у пациентов с гиперхолестеринемией и их здоровыми родственниками	Наличие АСБ Суммарная толщина АСБ	Наличие АСБ 3 ± 3 vs 1 ± 2 ($p = 0,0009$); суммарная толщина АСБ $5,14 \pm 4,97$ мм vs $1,58 \pm 3,09$ мм ($p = 0,0009$);	45

Ariyoshi K. и соавт.	Лица с сахарным диабетом II типа	84	Манифестация ССЗ	Медиана серой шкалы Количество АСБ	При значении медианы серой шкалы <32 и количестве АСБ ≥5 манифестация ССЗ происходила достоверно чаще ОШ 4,601	50
Lee K. и соавт. (MESA study)	Лица без клинически манифестированной ИБС в возрасте 45–85 лет	6814	Корреляция нестабильности АСБ сонных артерий с повышением коронарного кальциевого индекса	Нестабильность АСБ по данным ДС	Достоверная корреляция: отношение шансов 1,87; 95% ДИ 1,50–2,32	59
Seo Y. и соавт.	Лица со стабильной ИБС, острым коронарным синдромом, а также без клинически манифестированной ИБС	434	ОКС	Медиана серой шкалы Нестабильность АСБ по данным ДС	Нестабильная АСБ достоверно увеличивала ССР после ОКС	61
Nakamura J. и соавт.	Лица со стабильным течением ИБС	206	Любое острое сердечно-сосудистое событие	ДС сонных артерий с контрастированием	Нестабильная каротидная АСБ являлась достоверным предиктором сердечно-сосудистых событий, независимым от традиционных факторов риска (ОР 1,13; 95% ДИ 1,05–1,21; $p < 0,001$)	52
Honda O. и соавт.	Лица со стабильной ИБС, острым коронарным синдромом	286	Любое острое сердечно-сосудистое событие	Корреляция ИОР каротидной АСБ с коронароангиографией	Степень эхогенности каротидной АСБ показала себя как сильнейший независимый предиктор тяжести поражения коронарного русла (ОР 11,5; 95% ДИ 5,5–23,7; $p < 0,001$)	60

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ССР – сердечно-сосудистый риск; ОКС – острый коронарный синдром.

Была проведен анализ факторов, определяющих наличие нестабильной АСБ коронарных артерий. Среди них были: нестабильная АСБ сонных артерий, уровень С-реактивного белка, низкая концентрация ЛПВП, увеличение ТКИМ, мужской пол. Конечной точкой являлись сердечно-сосудистые события. Степень эхогенности каротидной АСБ показала себя как сильнейший независимый предиктор тяжести поражения коронарного русла (ОР 11,5; 95% ДИ 5,5–23,7; $p < 0,001$) и, соответственно, сердечных событий [60].

Таким образом, детекция и характеристики СКА широко используются в клинических исследованиях. В табл. 1 обобщена информация по представленным в статье наиболее значимым работам.

Современный подход к учету данных визуализации СКА при оценке риска ССЗ

Выявление СКА рутинно не используется при оценке сердечно-сосудистого риска, и многих пациентов с СКА на основании расчета по шкале

относят к категории низкого риска, что не соответствует их фактическому риску [62].

Между тем учет наличия СКА уже давно обсуждается в различных рекомендациях, однако имеющиеся в рекомендациях положения зачастую оказываются противоречивыми.

Как сказано выше, согласно последним рекомендациям Американского общества кардиологов по профилактике ССЗ определение ТКИМ не рекомендовано для стратификации уровня риска [30] – имеется в виду нецелесообразность оценки ТКИМ общей сонной артерии.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г. подтверждается самостоятельная прогностическая значимость определения ТКИМ в трех отделах сонной артерии и/или АСБ сонных артерий как независимого предиктора развития инсульта и инфаркта миокарда. Рекомендовано выполнение ДС сонных артерий с целью выявления бессимптомного поражения органов-мишеней и субклинического атеросклероза, особенно у пациентов старшей возрастной группы (класс доказательности IIa, уровень доказательности B) [63]. Выявление субклинического атеросклероза в ряде случаев переводит пациента с АГ в более высокую градацию риска, что влечет за собой более раннее начало медикаментозной антигипертензивной терапии. Тем не менее указанные рекомендации не определяют более низкие целевые значения ХС ЛПНП при выявлении СКА, а в российских и европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике детекция СКА не влияет на тактику назначения гипوليлипидемической терапии.

Согласно мнению американской группы исследователей SHARP, ДС сонных артерий с целью измерения ТКИМ и обнаружения АСБ целесообразно для пациентов с промежуточным уровнем риска, рассчитанным по стандартным шкалам [64]. Данный подход, однако, не поддержан доказательной базой, в связи с чем официально не одобрен рабочими группами кардиологических обществ.

Действительно, для решения вопроса о применении визуализации АСБ в целях стратификации стратегии лечения лиц без манифестированного атеросклеротического заболевания необходимо проведение проспективных исследований о влиянии изменения подхода к первичной профилактике на основании визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий на клинические исходы. Это было констатировано в документе рабочей группы Американского общества эхокардиографии [26].

Количественная оценка АСБ и оценка ее структуры, очевидно, делают ультразвуковую визуализацию сонных артерий информативнее, однако место этих подходов в структуре мероприятий первичной профилактики также нуждается в уточнении.

Заключение

Общепризнанный подход к первичной профилактике ССЗ, основанный на применении шкал риска, имеет существенные ограничения, особенно в странах с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. Одним из наиболее перспективных альтернативных подходов к скрининговой оценке сердечного риска является оценка субклинического атеросклероза сонных артерий, и в первую очередь количественное и качественное исследование АСБ в качестве маркера субклинического атеросклероза. Тем не менее следует еще раз отметить, что, несмотря на многочисленные свидетельства прогностической роли субклинического атеросклероза сонных артерий, существует значительное число открытых вопросов, связанных с применением этой методики.

К наиболее актуальным относятся:

- отсутствие единого определения понятия субклинического атеросклероза сонных артерий, в связи с этим – расхождения в данных о его распространенности в популяции;
- вопрос о приоритетности разных методик количественного анализа АСБ;
- отсутствие единых протоколов оценки качественных характеристик оценки АСБ и недостатков данных о прогностической роли нестабильной АСБ сонных артерий в отношении сердечных событий;
- отсутствие данных рандомизированных исследований о значении результатов визуализации АСБ сонных артерий в алгоритме выбора стратегии первичной сердечно-сосудистой профилактики.

Конфликт интересов

Коллектив авторов декларирует отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

1. World Health Organization. *Research for universal health coverage: World health report 2013*:168.
2. Donald M. Lloyd-Jones *Cardiovascular Risk Prediction Basic Concepts, Current Status, and Future Directions* *Circulation*. 2010;121:1768-77.
3. Paul M Ridker, Julie E. Buring, Nader Rifai, Nancy R. Cook *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score*. *JAMA*. 2007;297:611-9.
4. Björnson E, Borén J, Mardinoglu A. *Personalized Cardiovascular Disease Prediction and Treatment-A Review of Existing Strategies and Novel Systems* *Medicine Tools. Front Physiol*. 2016;7:2.
5. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, Lin RB, Murray CJ; *Comparative Risk Assessment Collaborating Group*. *Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study*. *PLoS Med*. 2004;1:27-37.
6. Akosab KO, Shaper 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;41:1475-9.
7. *Cardiovascular Prevention. National recommendations Cardiovascular therapy and prevention, 2011*;10(6):1-64. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):1-64).
8. Shalnova SA, Deev AD. *Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;6:5-10. Russian (Шальнова СА, Деев АД. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;6:5-10).
9. Berstein LL, Katamadze NO, Laznam SS, Grishkin YN. *Individual risk prediction of coronary heart disease in primary prevention*. *Cardiology*. 2012;52(10):65-74. Russian (Берштейн ЛЛ, Катамадзе НО, Лазнам СС, Гришкин ЮН. Индивидуальное прогнозирование риска развития ишемической болезни сердца в рамках первичной профилактики. Кардиология. 2012;52(10):65-74).
10. Van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, Schinkel AF. *Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis*. *Atherosclerosis*. 2013;228:1-11.
11. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mobler E; *American Society of Echocardiography; Society for Vascular Medicine and Biology* *Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology*. *American Society of Echocardiography Report. Vasc. med*. 2006;11:201-11.
12. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. *Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam*. *JAMA*. 1971;216(7):1185-7.
13. Newman DC, Hicks RG, Hoiton DA. *Coexistent carotid and coronary arterial disease: out-come in 50 cases and method of management* *J. Cardiovasc. Surg*. 1987;28:599-606.
14. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, Psaty B, Robbins J. *Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study*. *Am. J. Epidemiol*. 1994;139:1164-79.
15. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, Chan SK, Kissinger KV, Kupka MJ, Salton C, Botnar RM, Levy D, Manning WJ. *Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study*. *ArteriosclerThromb-Vasc Biol*. 2002;22(5):849-54.
16. Fernández-Friera, Pecalvo JL, Fernández-Ortiz, Ibáñez B, López-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Moco-roa A, Mendiguren J, Martínez de Vega V, García L, Molina J, Sánchez-González J, Guzmán G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovás JM, Sanz G, Jiménez-Borreguero LJ, Fuster V. *Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study*. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13.
17. Balabonova TV, Zbernakova Yu, Kavesnikov VS, Karpov RS, Oshechekova EV, Serebryakov VN, Trubacheva IA, Chazova IE. *The prevalence of carotid atherosclerosis in unorganized population of Tomsk. Systemic hypertension* 2014;4(11):37-42. Russian (Балахонова ТВ, Жернакова ЮВ, Кавешников ВС, Карпов РС, Ощепкова ЕВ, Серебрякова ВН, Трубачева ИА, Чазова ИЕ. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии 2014;4(11):37-42).
18. Saltykova MM, Urazalina SZh, Balabonova TV, Kubarchuk VV, Karpov YuA, Boytsov SA. *Incidence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in men and women with low and moderate risk by SCORE scale in various age groups/* *Cardiology vestnik* 2011;2:16-20. Russian (Салтыкова ММ, Уразалина СЖ, Балахонова ТВ, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА, Бойцов СА. Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у мужчин и женщин с низким и умеренным риском по шкале SCORE в различных возрастных группах. Кардиологический вестник. 2011;2:16-20).

19. Ram Bedi, Aslam Nagra, Takenori Fukumoto, Steven Lynum, Partho Sengupta, James Aw, Ivan Mefford, Sadik Raja Panwar, Nikhil Bansal, Puneet Insaan, Shaanemeet Singh, Rajababoo Panwar, Rajesh Vedanban, Valentin Fuster, Jagat Narula. Detection of Subclinical Atherosclerosis in Peripheral Arterial Beds With B-Mode Ultrasound: A Proposal for Guiding the Decision for Medical Intervention and an Artifact-Corrected Volumetric Scoring Index. *Global Heart* 2014;9(4):367-78.
20. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1200-7.
21. Katamadze NO. Traditional factors of cardiovascular risk and electrocardiographic parameters of the stress test as a predictors of subclinical atherosclerosis - abstract. Russia. (Катамадзе НО. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и параметры электрокардиографического стресс-теста как предикторы субклинического атеросклероза - автореферат).
22. Rundek T, Blanton SH, Bartels S, Dong C, Raval A, Demmer RT, Cabral D, Elkind MS, Sacco RL, Desvarieux M. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. *Stroke*. 2013;44(8):2101-8.
23. Pomogailo BV, Bovtusko PV, Filippov AE, Havanshanov AK. Ultrasound markers of subclinical atherosclerosis of carotid arteries and aorta in men of young and middle age. *Fundamental research* 2012;8:285-8. Russian (Помогайло ВВ, Бовтушко ПВ, Филиппов АЕ, Хаваншанов АК. Ультразвуковые маркеры субклинического атеросклероза сонных артерий и аорты у мужчин молодого и среднего возраста. Фундаментальные исследования 2012;8:285-8).
24. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (1)) *Atherosclerosis*. 2001;156(2):379-87.
25. Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ultrasonic Angiology Real Time* 2007;398. Russia (Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая ангиология. Реальное Время. 2007;398).
26. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mobler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93-111.
27. Stijn CH. van den Oordab, Eric JG. Sijbrands, Gerrit L. ten Kate, David van Klaverend, Ron T. van Domburg, Antonius FW. van der Steen b, Arend F.L. Schinkel Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228:1-11.
28. Philip Greenland, Jonathan Abrams, Gerard P. Aurigemma, M. Gene Bond, Luther T. Clark, Michael H. Criqui, John R. Lawrence Friedman, Valentin Fuster, David M. Herrington, Lewis H. Kuller, Paul M. Ridker, William C. Roberts, William Stanford, Neil Stone, H. Jeremy Swan, Kathryn A. Taubert, Lewis Wexler. Prevention Conference V: Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention: Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden : Writing Group III *Circulation* 2000;101:16-22.
29. Charalambos V, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cufkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhaelidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksäss A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Bou-touyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;(2):507-32.
30. David C. Goff Jr, MD, PhD, FACP, FAHA, Co-Chair; Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM, FACC, FAHA, Co-Chair; Glen Bennett, MPH; Sean Coady, MS et al. ACC/AHA Prevention Guideline 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 2014;129:49-73.
31. Eugene Lin, Beverly Hashimoto, Wayne Hwang *Imaging of Subclinical Atherosclerosis: Questions and Answers. Current Problems in Diagnostic Radiology* 2011;40(3):116-26.
32. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Bal-lantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Clin Epidemiol*. 2010;55(15):1600-7.
33. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation*. 2002;105(24):2872-7.
34. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med*. 1999;340:14-22.

35. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(15):1600-7.
36. Lee DG, Han JH, Kwon KY, Kim JH, Han KH, Lee EJ. Association of 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score with Carotid Intima-Media Thickness and Plaque. *Korean J Fam Med.* 2015;36(6):310-5.
37. Inaba Yn, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis *Atherosclerosis.* 2012;220(1):128-33.
38. Wyman RA, Mays ME, McBride PE, Stein JH. Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med.* 2006;11(2):123-30.
39. Ryabikov AN, Maljutina SA, Simonova GI, Gafarov VV, Veryovkin EG. Structural changes of the vascular wall and cardiovascular prognosis. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2008;7(6):320-1. Russia (Рябиков АН, Малюткина СА, Симонова ГИ, Гафаров ВВ, Вережкин ЕГ. Структурные изменения сосудистой стенки и кардиоваскулярный прогноз. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008;7(6):320-1).
40. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetiere P, Empana JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. *The Three-City Study. Atherosclerosis* 2011;2:917-24.
41. Junyent M, Gilibert R, Zambyn D, Pocovni M, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, Bots ML. Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: influence of the genetic defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):580-6.
42. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Kondo K, Matsushita K, Oku N, Hougaku H, Ohtsuki T, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(3):367-71.
43. Morito N, Inoue Y, Urata M, Yabiro E, Kodama S, Fukuda N, Saito N, Tsuchiya Y, Mibara H, Yamanouchi Y, Saku K, Urata H. Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease. *J Cardiol.* 2008;51(1):25-32.
44. Pende A, Artom N, Pistocchi G, Piscotta L, Dallegrì F. Carotid ultrasonography in the assessment of cardiovascular risk *Cardiovasc Med* 2015;18(02):61-7.
45. Ershova AI, Balakhonova TV, Mesbkov AN, Rozhkova TA, Boytsov SA. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(3):417-22.
46. Burmistenko OS, Semenov AE, Nozadze DN. Laboratory and instrumental methods in the identification of unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2013; 12 (3): 4-10. Russian (Бурмистенко ОС, Семенова АЕ, Нозадзе ДН. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013;12(3):4-10).
47. Dietbrich EB, Paulina Margolis M, Reid DB, Burke A, Ramaiah V, Rodriguez-Lopez JA, Wheatley G, Olsen D, Virmani R. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: the Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) study. *J Endovasc Ther.* 2007;14:676-86.
48. Hitchner E, Zayed MA, Lee G, Morrison D, Lane B, Zhou W. Intravascular ultrasound as a clinical adjunct for carotid plaque characterization. *J Vasc Surg.* 2014;59(3):774-80.
49. Huibers GJ, de Borst S, Wan F, Kennedy A, Giannopoulos FL, Moll T, Richards. Non-invasive Carotid Artery Imaging to Identify the Vulnerable Plaque: Current Status and Future Goals *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015:1-10.
50. Ariyoshi K, Okuya S, Kunitsugu I, Matsunaga K, Nagao Y, Nomiyama R, Takeda K, Tanizawa Y. Ultrasound analysis of gray-scale median value of carotid plaques is a useful reference index for cerebro-cardiovascular events in patients with type 2 diabetes *J. Diabetes Investig.* 2015;6(1):91-7.
51. De Blois J, Strandén E, Jogestränd T, Henareh L, Agewall S. Echogenicity of the carotid intima-media complex and cardiovascular risk factors. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32(5):400-3.
52. Nakamura J, Nakamura T, Deyama J, Fujioka D, Kawabata K, Obata JE, Watanabe K, Watanabe Y, Kugiyama K. Assessment of carotid plaque neovascularization using quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound imaging is useful for risk stratification in patients with coronary artery disease *International Journal of Cardiology* 2015;195:113-9.
53. Vasileios Rafailidis Georgios Pitoulis, Konstantinos Kouskouras, Dimitrios Rafailidis. Contrast-enhanced ultrasonography of the carotids *Ultrasonography.* 2015.
54. Vancraeynest D, Pasquet A, Roelants V, Gerber BL. Imaging the Vulnerable Plaque *J. Am Col of Cardiol.* 2011;57(20):1961-79.
55. Zhang Q, Li C, Zhou M, Liao Y, Huang C, Shi J, Wang Y, Wang W. Quantification of carotid plaque elasticity and intraplaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound and image registration-based elastography. *Ultrasonics* 2015;62:253-62.

56. Staub D, Schinkel AF, Coll B, Coli S, van der Steen AF, Reed JD, Krueger C, Thomenius KE, Adam D, Sijbrands EJ, ten Cate FJ, Feinstein SB. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of the Vasa Vasorum: From Early Atherosclerosis to the Identification of Unstable Plaques *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(7):761-71.
57. Katakami N, Kaneto H, Matsubisa M, Umayabara Y, Kosugi K, Yamasaki Y. Clustering of several cardiovascular risk factors affects tissue characteristics of the carotid artery. *Atherosclerosis* 2008;198:208-13.
58. Yamada K, Yoshimura S, Enomoto Y, Asano T, Minatoguchi S, Iwama T. Evaluation of symptomatic carotid plaques by tissue characterization using integrated backscatter ultrasound and magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(3):305-12.
59. Lee KB, Budoff MJ, Zavodni A, Polak JF, Jeffrey Carr J, Burke GL, Herrington DM. Coronary artery calcium is associated with degree of stenosis and surface irregularity of carotid artery. *Atherosclerosis* 2012;223(1):160-5.
60. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, Kojima S, Hirai N, Kawano H, Soejima H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1177-84.
61. Seo Y, Watanabe S, Isbizu T, Moriyama N, Takeyasu N, Maeda H, Ishimitsu T, Aonuma K, Yamaguchi I. Echolucent carotid plaques as a feature in patients with acute coronary syndrome *Circ J*. 2006;70(12):1629-34.
62. Urazalina SG, Semenova AE, Sergienko IV, Drapkina OM. Subclinical atherosclerosis as cardiovascular events risk factor. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2012;2(7):13-9. Russian (Уразалина СЖ, Семенова АЕ, Сергиенко ИВ, Драпкина ОМ. Субклинический атеросклероз - роль в стратификации сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеросклероз и дислипидемии* 2012;2(7):13-9).
63. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Kolb P, Lancellotti P, Linhart A, Niboyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kaban T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013;34:2159-219.
64. Sanne AE Peters, Hester M den Ruijter, Michiel L Bots, Karel G M Moons Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98:177-84.
65. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Pare GJ and Stevens JM. Reproducibility of Computer-Quantified Carotid Plaque Echogenicity: Can We Overcome the Subjectivity? *Stroke*. 2000;31:2189-96.
66. Kawasaki M. An integrated backscatter ultrasound technique for the detection of coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Sensors (Basel)* 2015;15(1):979-94.