

# Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях

Кочергин Н. А., Кочергина А. М.

ФГБНУ «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Внутрисосудистая визуализация нестабильных бляшек *in vivo* имеет большой потенциал для прогнозирования коронарных событий. В настоящее время существует несколько методов внутрисосудистой визуализации, которые позволяют верифицировать компоненты бляшки и, соответственно, ее уязвимость. Наиболее распространенными являются виртуальная гистология внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптическая когерентная томография. В ряде исследований доказано, что с помощью этих методов визуализации возможна стратификация риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также оценка эффективности медикаментозной терапии. В настоящей статье описаны преимущества и недостатки внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии в выявлении уязвимых поражений коронарных артерий.

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, внутрисосудистый ультразвук, нестабильная бляшка, фиброатерома с тонкой капсулой.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1673.2020.7.

Поступила 13/05-2021

Рецензия получена 06/07-2021

Принята к публикации 24/07-2021



**Для цитирования:** Кочергин Н. А., Кочергина А. М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2909. doi:10.15829/1728-8800-2022-2909

## Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries

Kochergin N. A., Kochergina A. M.

Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Intravascular imaging of vulnerable plaques *in vivo* has great potential for predicting coronary events. Currently, there are several methods of intravascular imaging, which make it possible to verify the components of the plaque and, accordingly, its vulnerability. The most common are virtual-histology intravascular ultrasound and optical coherence tomography. Several studies have shown that these imaging techniques can stratify the risk of adverse cardiovascular events, as well as assess the effectiveness of drug therapy. This article will describe the advantages and disadvantages of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying vulnerable coronary lesions.

**Keywords:** optical coherence tomography, intravascular ultrasound, vulnerable plaque, thin-cap fibroatheroma.

**Relationships and Activities.** The article was supported by the grant of the President of the Russian Federation МК-1673.2020.7.

Kochergin N. A.\* ORCID: 0000-0002-1534-264X, Kochergina A. M. ORCID: 0000-0003-3998-7028.

\*Corresponding author:

nikotwin@mail.ru

**Received:** 13/05-2021

**Revision Received:** 06/07-2021

**Accepted:** 24/07-2021

**For citation:** Kochergin N. A., Kochergina A. M. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2909. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2909

ВГ — виртуальная гистология, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ОШ — отношение шансов, ССС — сердечно-сосудистые события, ФАТК — фиброатерома с тонкой капсулой, PROSPECT — The Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree, VIVA — VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikotwin@mail.ru

Тел.: +7 (908) 952-32-35

[Кочергин Н. А.\* — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-1534-264X, Кочергина А. М. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0003-3998-7028].

## Введение

Незначимое, склонное к разрыву коронарное поражение получило в литературе название “нестабильная бляшка” [1]. Чтобы выяснить природу нестабильной/уязвимой бляшки, были проведены многочисленные патогистологические исследования. Их результаты внесли значительный вклад в понимание патофизиологии уязвимой бляшки. Нестабильные бляшки включают большое липидное ядро, тонкую фиброзную капсулу, положительное ремоделирование артерии, инфильтрацию макрофагов и наличие неоваскуляризации [2].

Благодаря внутрисосудистой визуализации, в условиях *in vivo* можно оценить морфологию и характер бляшки, определяющие ее уязвимость. Основными методами выявления нестабильных бляшек стали внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) с виртуальной гистологией (ВГ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). Ряд исследований были посвящены изучению эффективности этих методов внутрисосудистой визуализации в оценке морфологии бляшек. Параллельно с этим в нескольких проспективных исследованиях оценивалась прогностическая значимость внутрисосудистой визуализации в выявлении уязвимых бляшек и пациентов, которые подвержены высокому риску сердечно-сосудистых событий (ССС). В настоящем обзоре представлены доказательная база, а также преимущества и недостатки ВСУЗИ с ВГ и ОКТ при выявлении нестабильных бляшек.

### ВСУЗИ с ВГ

В 1990г было разработано ВСУЗИ [3]. Одним из ключевых преимуществ ВСУЗИ является то, что оно позволяет выполнить количественный анализ объема бляшки *in vivo*. Кроме того, ВСУЗИ стало инструментом для оценки эффективности лекарственных препаратов благодаря возможности осуществления количественного анализа и хорошей воспроизводимости исследования. Что касается способности ВСУЗИ для визуализации уязвимых бляшек, в ряде исследований было доказано, что ослабление ультразвуковых сигналов соответствует наличию некротического ядра. ВСУЗИ с ВГ определяет четыре тканевых компонента бляшки: фиброзный, липидный, некротический и кальцинированный. Соответствие результатов ВГ при проведении ВСУЗИ и данных гистологии в выявлении структур бляшки составило 87,1, 87,1, 88,3 и 96,5% для фиброзных и липидных компонентов, некротического ядра и кальцинированного компонента, соответственно [4].

Brown A, et al. исследовали способность ВСУЗИ с ВГ идентифицировать фиброатерому с тонкой капсулой (ФАТК) в сравнении с гистологией [5]. Это исследование показало, что диагностическая точность и чувствительность ВСУЗИ с ВГ состави-

ли 76,5 и 83,6%, соответственно. ВСУЗИ с ВГ позволяет визуализировать большое некротическое ядро, но имеет ограничение для правильной оценки тонкой фиброзной капсулы. Так, в исследовании [6] было показано, что положительная прогностическая ценность ВСУЗИ для выявления ФАТК составляет всего 19%.

Поскольку поражения, содержащие как большое некротическое ядро, так и выраженный липидный компонент, представляют повышенный риск развития ССС, возникает вопрос, может ли ВСУЗИ с ВГ предсказать неблагоприятный исход. В крупнейшем проспективном исследовании PROSPECT (The Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) изучалось прогностическое значение ФАТК, выявленной с помощью ВСУЗИ с ВГ, на развитие ССС. В исследование было включено 697 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). С помощью ВСУЗИ с ВГ были идентифицированы 596 ФАТК у 313 пациентов. Средний период наблюдения составил 3,4 года. Было продемонстрировано, что ФАТК является независимым предиктором серьезных неблагоприятных ССС — отношение шансов (ОШ)=3,35, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,77-6,36 ( $p<0,001$ ), а также инсулин-потребный сахарный диабет — (ОШ=3,32, 95% ДИ: 1,43-7,72 ( $p=0,005$ ), площадь бляшки  $>70\%$  — ОШ=5,03, 95% ДИ: 2,51-10,11 ( $p<0,001$ ) и минимальная площадь просвета  $\leq 4,0 \text{ мм}^2$  — ОШ=3,21, 95% ДИ: 1,61-6,42 ( $p=0,001$ ). Следует отметить, что вероятность неблагоприятного исхода увеличивалась при сочетании ВСУЗИ-признаков (без признаков — 0,3%, 1 признак — 4,8%, 2 признака — 10,5%, 3 признака — 18,2%,  $p<0,001$ ) [7].

В исследовании VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) анализировалась связь характеристик бляшек, полученных при ВСУЗИ с ВГ, с клиническими исходами у пациентов как со стабильной стенокардией ( $n=100$ ), так и с ОКС ( $n=70$ ). В этом исследовании со средним периодом наблюдения 625 дней было продемонстрировано, что ФАТК, выявленная с помощью ВСУЗИ с ВГ, ассоциировалась с возникновением неблагоприятных ССС — ОШ=4,43, 95% ДИ: 1,50-13,18 ( $p=0,007$ ). Основными ВСУЗИ-характеристиками, ассоциированными с неблагоприятными исходами, были ФАТК, объем бляшки относительно просвета артерии  $>70\%$  и индекс ремоделирования [8].

Следует отметить, что исследования PROSPECT и VIVA имеют ряд ограничений. Частота выявления ФАТК (22% в PROSPECT, 60,2% в VIVA) не соответствовала риску неблагоприятного исхода (4,9% в PROSPECT, 2,9% в VIVA). Кроме того, в исследовании PROSPECT более половины (51,9%) поражений, ассоциированных с неблагоприятными событиями, не были визуализированы на ВСУЗИ.

Это связано с тем, что анализу подвергались только проксимальные сегменты (6–8 см) трех основных эпикардиальных артерий. Кроме того, не все коронарные поражения, приведшие к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям, были нестабильными по данным ВГ ВСУЗИ — 49% в PROSPECT, 38,5% в VIVA.

Исследование ATHEROREMO-IVUS (European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis-Intravascular Ultrasound) представляет собой одноцентровое наблюдательное исследование, включившее 581 пациента с ОКС или стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). ВСУЗИ с ВГ проводилось на одном симптом-несвязанном сосуде. В этом исследовании наличие ФАТК (ОШ=1,98, 95% ДИ: 1,09–3,60,  $p=0,02$ ) и площади бляшки  $>70\%$  (ОШ=2,90, 95% ДИ: 1,60–5,25,  $p<0,001$ ) ассоциировались с повышенным риском неблагоприятного исхода в течение 6 мес. ( $p=0,011$ ) и 12 мес. ( $p<0,001$ ) [9]. Однако частота неблагоприятных событий была низкой, поэтому оценить независимый вклад ВСУЗИ ВГ в прогноз пациентов было невозможно.

В исследование PROSPECT II включено 900 пациентов с подтвержденным инфарктом миокарда. Для выявления бляшек с крупным липидным ядром использовалось ВСУЗИ с инфракрасной спектроскопией. Больные с поражениями с большим содержанием липидного компонента и объемом бляшки  $>65\%$  рандомизировались в две группы: имплантация биорезорбируемого скаффолда (Absorb) или оптимальной медикаментозной терапии. Всего было рандомизировано 182 пациента (93 в группу Absorb, 89 в группу медикаментозной терапии) в 15 центрах. Частота конечных точек, связанных с целевым сосудом, в течение 24 мес. была схожей у пациентов, получивших Absorb или только медикаментозную терапию — 4,3 vs 4,5% ( $p=0,96$ ). Связанные с поражением серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события произошли у 4,3% пациентов в группе Absorb, по сравнению с 10,7% пациентов в группе медикаментозной терапии — ОШ=0,38; 95% ДИ: 0,11–1,28 ( $p=0,12$ ) [10].

Последовательное выполнение ВГ ВСУЗИ позволило понять динамические изменения нестабильной бляшки. Kubo T, et al. [11] сообщили об изменениях различных типов бляшек у 99 пациентов. Исходно было выявлено 20 ФАТК. В период наблюдения стабилизация бляшек наблюдалась у 75% из них, а оставшиеся 25% ФАТК в динамике не изменились. Наши данные подтверждают, что в 58% случаев ФАТК стабилизируются на фоне медикаментозной терапии и только 16,6% ФАТК приводят к неблагоприятным коронарным событиям [12]. В обоих исследованиях показано, что не все ФАТК обязательно вызывают неблагоприятное коронарное событие.

#### Ограничения метода

Неоптимальная эффективность ВСУЗИ с ВГ при выявлении уязвимых поражений частично объясняется ограничениями метода в определении состава бляшек. Выраженный кальциноз маскирует внешние границы поражения, что затрудняет определение объема бляшки и, соответственно, ее структуры.

Исследование GLAGOV (GLobal Assessment of plaque reGression with a PCSK9 antiBody as Measured by intraVascular ultrasound) продемонстрировало, что эволокумаб вызывает снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и регресс коронарного атеросклероза по данным ВСУЗИ с ВГ [13, 14]. Несмотря на уменьшение объема бляшки ( $-3,6$  vs  $-0,8$  мм<sup>3</sup>;  $p=0,04$ ), не было значимых различий в ее структуре, полученной с помощью ВСУЗИ с ВГ — объем включений кальция ( $1,0\pm0,3$  vs  $0,6\pm0,3$  мм<sup>3</sup>,  $p=0,49$ ), фиброзный компонент ( $-3,0\pm0,6$  vs  $-2,4\pm0,6$  мм<sup>3</sup>,  $p=0,49$ ), объем липидного компонента ( $-5,0\pm1,0$  vs  $-3,0\pm1,0$  мм<sup>3</sup>,  $p=0,49$ ) и некротического ядра ( $-0,6\pm0,5$  vs  $-0,1\pm0,5$  мм<sup>3</sup>,  $p=0,49$ ), между эволокумабом и контрольной группой. Отсутствие значимых различий между группами предполагает ограничение ВСУЗИ с ВГ для оценки эффективности терапии.

Кроме того, вариабельность частоты сердечных сокращений пациента приводит к некоторой степени горизонтального смещения во время серийных ВСУЗИ с ВГ. Это может привести к разному количеству кадров на исходной и последующей визуализации, что является ограничением для анализа одного и того же сегмента в клинических исследованиях [15].

#### ОКТ

ОКТ использует ближний инфракрасный свет, что позволяет выполнять визуализацию с высоким разрешением. Разрешающая способность метода составляет до 10 мкм при осевом разрешении и до 20 мкм при боковом разрешении, что в ~10 раз выше, чем при ВСУЗИ [16]. Эта отличительная особенность ОКТ позволяет получать высококачественные изображения микроструктур бляшек, таких как тонкая фиброзная капсула, *vasa vasorum*, скопление липидов и макрофагов [17].

Ряд исследований посвящены особенностям микроструктуры бляшек по данным ОКТ у пациентов с ИБС. ФАТК была определена как бляшка с липидной дугой  $>90^\circ$  и толщиной фиброзной покрышки  $<65$  мкм. У пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдались тонкая фиброзная капсула, разрыв бляшки, наличие тромба и/или ФАТК. Наличие *vasa vasorum* ассоциировалось с более тонкой фиброзной покрышкой, более высокой частотой ФАТК и более высоким уровнем С-реактивного белка [18].

Частота ФАТК была значительно выше у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента

ST и ОКС без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией — 72, 50 и 20%, соответственно ( $p=0,012$ ). Кроме того, пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST чаще имели более тонкую фиброзную капсулу — 47,0, 53,8 и 102,6 мкм, соответственно ( $p=0,034$ ) [19].

Ранее проведено исследование *ex vivo* по сравнению ОКТ с гистологическим исследованием с использованием 357 артериальных сегментов, полученных на аутопсии [20]. Чувствительность и специфичность для фиброзного компонента составила 79 и 98%, для кальцинированных бляшек — 96 и 97%, и бляшек, богатых липидами, — 94 и 92%, соответственно. Воспроизводимость результатов ОКТ между операторами и у одного оператора были высокими (значения каппа 0,88 и 0,91, соответственно).

Xing L, et al. [21] в проспективном многоцентровом исследовании анализировали корреляцию бляшек, богатых липидами, с развитием ССС. В исследование включено 1474 пациента с ИБС, которым была проведена ОКТ. Бляшки с большим содержанием липидного компонента были выявлены у 33,6% пациентов. В течение периода наблюдения (медиана — 2 года) наличие богатых липидами бляшек ассоциировалось с повышенным риском неблагоприятного исхода (отношение рисков = 2,061, 95% ДИ: 1,050–4,044,  $p=0,036$ ), ОКС (отношение рисков = 2,538, 95% ДИ: 1,246–5,173,  $p=0,010$ ). Дальнейший анализ ОКТ выявил, что бляшки, приведшие к неблагоприятным ССС, характеризуются большей протяженностью липидной зоны ( $9,9\pm 3,6$  vs  $7,9\pm 4,6$  мм,  $p<0,001$ ), более широкой липидной дугой ( $240,9\pm 78,4$  vs  $205,1\pm 69,3$ ,  $p=0,023$ ) и меньшей минимальной площадью просвета ( $3,71\pm 2,18$  vs  $5,22\pm 2,87$  мм<sup>2</sup>,  $p=0,003$ ) по сравнению с группой без каких-либо событий.

Исследование CLIMA (Relationship between Coronary pLaque morphology of the left anterior descending artery and longterm clinicAl outcome) является проспективным многоцентровым регистром [22]. В этом исследовании было проанализировано 1776 липидных бляшек в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии у 1003 пациентов. Характеристики бляшек на основе ОКТ, приведшие к MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), включали минимальную площадь просвета  $<3,5$  мм<sup>2</sup> (ОШ=2,1, 95% ДИ: 1,1–4,0,  $p=0,032$ ), толщину фиброзной покрышки  $<75$  мкм (ОШ=4,7, 95% ДИ: 2,4–9,0,  $p<0,001$ ), липидную дугу  $>180^\circ$  (ОШ=2,4, 95% ДИ: 1,2–4,8,  $p=0,017$ ) и макрофаги (ОШ=2,7, 95% ДИ: 1,2–6,1,  $p=0,027$ ). Следует отметить, что поражения, содержащие все эти признаки, демонстрируют наибольший риск неблагоприятных ССС — ОШ=7,54, 95% ДИ: 3,1–18,6 ( $p<0,001$ ).

В проспективное обсервационное исследование COMBINE (Optical Coherence Tomography Morphologic and Fractional Flow Reserve Assessment in Diabetes Mellitus Patients) были включены 550 пациентов с хроническими и острыми формами ИБС и ангиографически пограничными стенозами коронарных артерий. На первом этапе выполнялось измерение фракционного резерва кровотока. При гемодинамической незначимости поражения для выявления нестабильных бляшек проводилась ОКТ. Период наблюдения составил 18 мес. Было выявлено, что незначимые, но нестабильные бляшки достоверно повышают риск неблагоприятного коронарного события, преимущественно за счет повторной реваскуляризации — 11,2 vs 1,4% ( $p<0,0001$ ). Кроме того, в группе уязвимых поражений значимо чаще регистрировались инфаркт миокарда целевого сосуда (4,1 vs 0%,  $p<0,001$ ) и повторная экстренная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (6,2 vs 1,7%,  $p=0,002$ ) [23].

#### Ограничения метода

Поскольку глубина проникновения ОКТ составляет всего 2–3 мм, этот метод не подходит для оценки бляшек в крупных артериях (диаметром  $>4$  мм). По этой же причине ОКТ не позволяет количественно оценить объем бляшки — один из важных предикторов неблагоприятного прогноза. Во время протяжки необходимо постоянно вводить контрастное вещество, поскольку эритроциты вызывают ослабление сигнала. Следовательно, этот метод не подходит для визуализации устьевых поражений [24].

Еще одно ограничение заключается в том, что интерпретация изображений довольно субъективна. В частности, оценка липидных бляшек является непростой задачей [25]. Кроме того, измерение толщины фиброзной капсулы варьирует у разных операторов. В одном исследовании изучалась возможность улучшения воспроизводимости измерений липидной дуги и фиброзной покрышки [26]. Внутрикласовые коэффициенты корреляции этих показателей между двумя независимыми врачами составили 0,76 и 0,56, соответственно. После обсуждения и разработки алгоритмов воспроизводимость измерений была улучшена, что отражено в увеличении внутрикласовых коэффициентов корреляции до 0,82 и 0,88, соответственно. Это исследование показывает, что взаимное обсуждение и консенсус являются обязательными для точного и воспроизводимого ОКТ-анализа. В будущем новые технологии, такие как машинное обучение и/или искусственный интеллект, могут стать решением для улучшения анализа ОКТ.

Jia H, et al. [27] установили критерии эрозии бляшки, определяемой ОКТ. Эрозия бляшки определяется и классифицируется в соответствии с разрушением фиброзной капсулы и наличием тромба.



Однако правильно диагностировать эрозию капсулы *in vivo* с помощью ОКТ в клинических условиях не всегда просто. Учитывая тот факт, что тромб в просвете скрывает подлежащую бляшку, в >20% случаев морфологию поражения идентифицировать сложно.

### Сравнение двух методов

ВСУЗИ с ВГ и ОКТ являются наиболее распространенными методами внутрисосудистой визуализации, и позволяют выявлять уязвимые бляшки в коронарных артериях. В отличие от ВСУЗИ ОКТ требует непрерывной инфузии контрастного вещества во время протяжки для качественной визуализации. Этот технический аспект может стать ограничением для пациентов с высоким риском острого повреждения почек. Кроме того, значения измерения диаметра сосуда и просвета различаются между ВСУЗИ и ОКТ. Хотя измерения размеров сосудов на ОКТ коррелируют с измерениями на ВСУЗИ, различия могут достигать 11-22%. В частности, площадь просвета, измеренная с помощью ОКТ, обычно меньше, чем площадь просвета, полученная с помощью ВСУЗИ [28].

ВСУЗИ с ВГ и ОКТ имеют разную разрешающую способность, поэтому позволяют визуализировать различные компоненты в структуре бляшки. Так, ВСУЗИ с ВГ в отличие от ОКТ позволяет измерить объем каждого компонента бляшки [29]. Кроме того, оценка липидного компонента с помощью ОКТ является субъективной. Ранее было продемонстрировано несоответствие между ВСУЗИ с ВГ и ОКТ в выявлении ФАТК [30, 31]. В этом исследовании ВСУЗИ с ВГ выявило 61 ФАТК, тогда как ОКТ — 36 ФАТК. Причем только 28 поражений соответствовали ФАТК, выявленным

с помощью обоих методов. У остальных 33 ФАТК, выявленных на ВСУЗИ с ВГ, на ОКТ наличие тонкой капсулы не подтвердилось. В свою очередь, у 8 ФАТК, выявленных на ОКТ, некротическое ядро, по данным ВСУЗИ с ВГ, составляло <10%. Для оптимального выбора внутрисосудистой визуализации и правильной интерпретации изображений важно понимать различия между двумя методами: описанные методы имеют не только разную разрешающую способность, но и разную проникающую способность, вследствие чего ВСУЗИ позволяет лучше визуализировать внутривенечные компоненты, а ОКТ — компоненты внутри просвета сосуда.

### Заключение

Данные клинических исследований показали, что внутрисосудистая визуализация уязвимых бляшек является потенциальным инструментом для прогнозирования будущего риска ССС. Несмотря на то, что каждый из представленных методов внутрисосудистой визуализации имеет свои преимущества и недостатки, ВСУЗИ и ОКТ позволяют оценить морфологию атеросклеротического поражения. Однако важно понимать, что не только анатомические особенности бляшек, но и биохимические факторы, а также функциональность бляшек могут играть важную роль в развитии ОКС. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить возрастающую ценность внутрисосудистой визуализации в стратификации риска пациентов с ИБС.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1673.2020.7.

### Литература/References

1. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989;79:733-43. doi:10.1161/01.cir.79.4.733.
2. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2019;40:2566-84. doi:10.1093/eurheartj/ehz332.
3. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1478-92. doi:10.1016/s0735-1097(01)01175-5.
4. Nakano M, Yahagi K, Yamamoto H, et al. Additive Value of Integrated Backscatter IVUS for Detection of Vulnerable Plaque by Optical Frequency Domain Imaging: An Ex Vivo Autopsy Study of Human Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:163-72. doi:10.1016/j.jcmg.2015.07.011.
5. Brown AJ, Obaid DR, Costopoulos C, et al. Direct Comparison of Virtual-Histology Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography Imaging for Identification of Thin-Cap Fibroatheroma. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003487. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003487.
6. Fujii K, Hao H, Shibuya M, et al. Accuracy of OCT, Grayscale IVUS, and Their Combination for the Diagnosis of Coronary TCFA: An Ex Vivo Validation Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:451-60. doi:10.1016/j.jcmg.2014.10.015.
7. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35. doi:10.1056/NEJMoa1002358.
8. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:894-901. doi:10.1016/j.jcmg.2011.05.005.

9. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J*. 2014;35:639-47. doi:10.1093/eurheartj/ehz484.
10. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, et al., for the PROSPECT ABSORB Investigators. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2289-301. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.547.
11. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.078.
12. Kochergin NA, Kochergina AM, Khorlampenko AA, et al. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease: 12-months follow-up. *Kardiologiya*. 2020;60(2):1-6. (In Russ.) Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Хорламченко А.А. и др. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение. *Кардиология*. 2020;60(2):1-6. doi:10.18087/cardio.2020.2.n467.
13. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
14. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Composition. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2012-21. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.078.
15. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. IBIS 4 (Integrated Biomarkers and Imaging Study-4) Trial Investigators (NCT00962416). Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015;36:490-500. doi:10.1093/eurheartj/ehz373.
16. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2018;39:3281-300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
17. Kataoka Y, Hammadah M, Puri R, et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 2015;242:490-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.005.
18. Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, et al. Relation of microchannel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:1673-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.346.
19. Kitahara S, Kataoka Y, Otsuka F, et al. Plaque erosion or coronary artery embolism? Findings from clinical presentation, optical coherence tomographic and histopathological analysis in a case with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:1791-2. doi:10.1007/s10554-019-01641-6.
20. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106:1640-5. doi:10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6.
21. Xing L, Higuma T, Wang Z, et al. Clinical Significance of Lipid-Rich Plaque Detected by Optical Coherence Tomography: A 4-Year Follow-Up Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2502-13. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.556.
22. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *Eur Heart J*. 2020;41:383-91. doi:10.1093/eurheartj/ehz520.
23. Kedhi E, Berta B, Roleder T, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *Eur Heart J*. 2021 Dec 1;42(45):4671-4679. doi:10.1093/eurheartj/ehab433.
24. Tarkin JM, Dweck MR, Evans NR, et al. Imaging Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118:750-69. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306247.
25. Sugane H, Kataoka Y, Otsuka F, Yasuda S. Cholesterol-crystallized coronary atheroma as a potential precursor lesion causing acute coronary syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2019;3:ytz128. doi:10.1093/ehjcr/ytz128.
26. Kini AS, Vengrenyuk Y, Yoshimura T, et al. Fibrous Cap Thickness by Optical Coherence Tomography In Vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:644-57. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.028.
27. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1748-58. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.071.
28. Okamura T, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. First-in-man evaluation of intravascular optical frequency domain imaging (OFDI) of Terumo: A comparison with intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography. *EuroIntervention*. 2011;6:1037-45. doi:10.4244/EIJV6I9A182.
29. Kochergin NA, Kochergina AM, Ganjukov VI, Barbarash OL. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(3):65-71. (In Russ.) Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(3):65-71. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71.
30. Sawada T, Shite J, Garcia-Garcia HM, et al. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma. *Eur Heart J*. 2008;29:1136-46. doi:10.1093/eurheartj/ehn132.
31. Fomin VN, Rudenko BA, Shanoyan AS, et al. Optical coherence tomography in differential diagnosis of the morphology of in-stent restenosis and neoatherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2501. (In Russ.) Фомин В.Н., Руденко Б.А., Шаноян А.С. и др. Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике морфологии рестеноза и неоатеросклероза стента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2501. doi:10.15829/1728-8800-2020-2501.