

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия

## ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭХОГЕННОСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК, У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 40–64 ЛЕТ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Выявить клинико-лабораторные параметры, связанные с эхогенностью атеросклеротической бляшки (АСБ) по данным анализа медианы серой шкалы (Grey-scale median, GSM), у пациентов в возрасте 40–64 лет.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Материал и методы   | В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна. GSM-анализ полученных изображений проводили с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop CS6.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Результаты          | Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания наблюдались у 31 (21,4%) пациента. Корреляционный анализ установил обратные взаимосвязи между GSM и индексом массы тела (ИМТ) ( $r=-0,359$ ; $p<0,0001$ ), окружностью талии ( $r=-0,357$ ; $p<0,0001$ ), уровнями мочевой кислоты ( $r=-0,244$ ; $p=0,021$ ) и глюкозы ( $r=-0,205$ ; $p=0,032$ ). По данным линейной регрессии статистически значимые взаимосвязи после поправки на пол и возраст сохранялись между GSM и ИМТ, а также окружностью талии. |
| Заключение          | У пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом снижение GSM АСБ ассоциировалось с увеличением ИМТ и ОТ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ключевые слова      | Атеросклеротическая бляшка; эхогенность атеросклеротической бляшки; GSM-анализ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Для цитирования     | Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Lebedev E. V., Shaposhnik I. I. Factors associated with atherosclerotic plaque echogenicity in patients aged 40–64 with carotid atherosclerosis. Kardiologiya. 2021;61(6):35–40. [Russian: Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Факторы, связанные с эхогенностью атеросклеротических бляшек, у пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом. Кардиология. 2021;61(6):35–40]                                                                 |
| Автор для переписки | Генкель Вадим Викторович. E-mail: henkel-07@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### Введение

По результатам крупных эпидемиологических исследований, проведенных в том числе в Российской Федерации, известно, что субклинический атеросклероз артерий каротидного бассейна, определяемый по наличию атеросклеротической бляшки (АСБ), является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. В настоящее время ведется активный поиск новых ультразвуковых маркеров каротидного атеросклероза, позволяющих получить дополнительную диагностическую и прогностическую информацию после выявления АСБ и определения степени стенозирования сосудов [2].

Количественный анализ эхогенности АСБ путем определения медианы серой шкалы (grey-scale median, GSM) позволяет неинвазивно при проведении дуплексного сканирования (ДС) сосудов оценить морфологию атеромы и выявить «нестабильные» АСБ [3]. Гипоэхогенные АСБ (GSM <30), имеющие обширное липидно-некротическое ядро, являются предиктором развития неблагоприятных кардиоваскулярных собы-

тий [4–7]. Идентификация факторов, ассоциированных с эхогенностью АСБ, имеет значения как с точки зрения оптимизации алгоритмов диагностики и наблюдения пациентов с субклиническим атеросклерозом, так и с точки зрения понимания механизмов дестабилизации АСБ. В настоящее время данные по этому вопросу ограничены. По данным GSM-анализа, в исследовании MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с эхогенностью каротидных АСБ ассоциировались мужской пол, возраст и этническая принадлежность (GSM была меньше у афроамериканцев) [8]. Статистически значимых взаимосвязей GSM с другими факторами выявлено не было. В исследовании NOMAS (Northern Manhattan Study) было продемонстрировано, что курение более чем в два раза увеличивает вероятность выявления АСБ с GSM менее 48 (первая квинтиль) [9].

### Цель исследования

Выявить клинико-лабораторные параметры, связанные с эхогенностью АСБ по данным GSM-анализа, у пациентов в возрасте 40–64 лет.

## Материал и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом, определяемым по наличию АСБ в артериях каротидного бассейна. Источниковую популяцию составляли пациенты, направленные на прохождение ДС артерий каротидного бассейна лечащим врачом с целью уточнения кардиоваскулярного риска на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №10 от 27.10.2018). Критериями невключения в исследование и/или исключения из исследования являлись следующие клинические состояния: тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); злокачественные новообразования.

## Ультразвуковое исследование

Всем пациентам проводили ДС артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА) из переднего, латерального и заднего доступов. Исследование проводили линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере «Samsung Medison ЕКО7» (Республика Корея). АСБ считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окру-

жающей толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [10]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial), определяя максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА) [11].

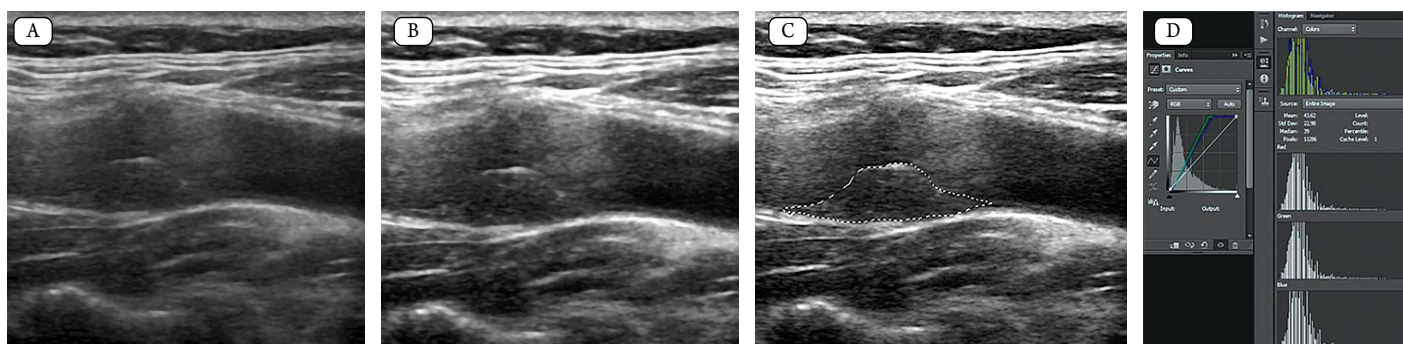
При выявлении АСБ в продольной проекции достигали наилучшей визуализации атеромы с последующим сохранением изображения и его экспортом. GSM-анализ полученных изображений проводили с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop CS6 (Adobe System Incorporated, USA) по стандартной методике [4, 12, 13]. Для этого проводили нормализацию импортированного изображения, принимая за референсные значения черного цвета просвет сосуда, белого цвета – адвентиции сосуда [14]. После этого определяли модифицированную GSM в зоне интереса, соответствующей АСБ. Этапы GSM-анализа представлены на рисунке 1.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле: вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>). За ожирение принимали ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Окружность талии (ОТ) измеряли по стандартной методике с помощью сантиметровой ленты в положении стоя, руки вдоль туловища. Абдоминальное ожирение определяли при ОТ  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин.

## Лабораторное исследование

Определяли следующие биохимические лабораторные показатели крови после, как минимум, 8 часов голодания: содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, гликированного гемоглобина, уровень мочевой кислоты, креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI.

Рисунок 1. GSM-анализ АСБ



А – экспортированное нативное изображение; В – нормализованное изображение АСБ; С – выделение зоны интереса, соответствующей контурам АСБ; D – определение медианы серой шкалы.

**Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов**

| Показатели                                | Пациенты, n=145   |
|-------------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет, Ме (ИИ)                     | 53,0 (46,0; 59,0) |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (ИИ)          | 27,1 (24,8; 30,5) |
| Ожирение, n (%)                           | 43 (29,6)         |
| Окружность талии, см, Ме (ИИ)             | 90,0 (83,0; 98,0) |
| Абдоминальное ожирение, n (%)             | 85 (58,6)         |
| Курение, n (%)                            | 23 (15,8)         |
| Артериальная гипертензия, n (%)           | 89 (61,4)         |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%)         | 27 (18,6)         |
| Реваскуляризация миокарда, n (%)          | 11 (7,58)         |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)       | 13 (8,96)         |
| ОНМК, n (%)                               | 2 (1,37)          |
| Перебегающая хромота, n (%)               | 2 (1,37)          |
| Дезагреганты, n (%)                       | 33 (22,7)         |
| Бета-адреноблокаторы, n (%)               | 42 (28,9)         |
| Ингибиторы РААС, n (%)                    | 51 (35,2)         |
| Диуретики, n (%)                          | 19 (13,1)         |
| Статины, n (%)                            | 51 (35,1)         |
| ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)                     | 6,19 (5,12; 7,10) |
| ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме (ИИ)                 | 3,96 (3,01; 4,73) |
| ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме (ИИ)                 | 1,32 (1,15; 1,61) |
| ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)                      | 1,37 (1,00; 1,90) |
| Глюкоза, ммоль/л, Ме (ИИ)                 | 5,60 (5,11; 6,13) |
| Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)      | 5,33 (5,20; 5,97) |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме (ИИ) | 71,0 (62,0; 89,5) |

ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИИ – интерквартильный интервал.

### Статистический анализ

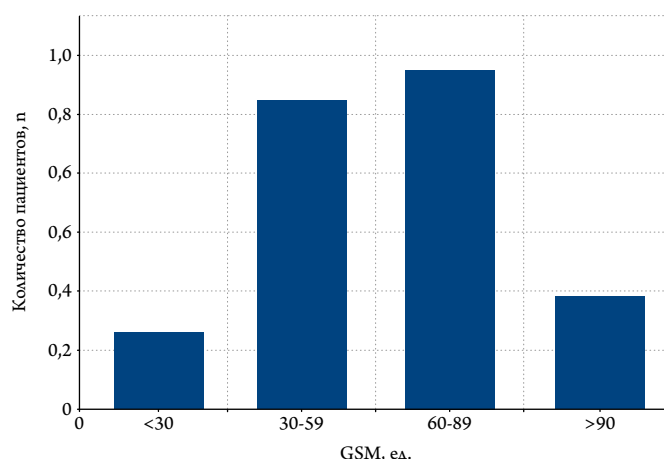
Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Ме) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (М) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05.

**Таблица 2. Результаты ДС каротидных артерий**

| Показатели                   | Пациенты, n=145   |
|------------------------------|-------------------|
| АСБ в сонных артериях, n (%) | 145 (100)         |
| Стеноз ЛОСА, %, Ме (ИИ)      | 23,5 (0,00; 30,5) |
| Стеноз ПОСА, %, Ме (ИИ)      | 25,0 (0,00; 30,0) |
| Стеноз ЛВСА, %, Ме (ИИ)      | 0,00 (0,00; 30,0) |
| Стеноз ПВСА, %, Ме (ИИ)      | 0,00 (0,00; 26,5) |
| МаксСтСА, %, Ме (ИИ)         | 30,0 (25,0; 38,5) |
| Стенозы СА ≥50%, n (%)       | 16 (11,0)         |
| GSM, Ме (ИИ)                 | 64,0 (47,0; 81,0) |

СА – сонные артерии; АСБ – атеросклеротические бляшки; МаксСтСА – максимальный стеноз сонных артерий; ЛОСА – левая общая сонная артерия; ПОСА – правая общая сонная артерия; ЛВСА – левая внутренняя сонная артерия; ПВСА – правая внутренняя сонная артерия; GSM – gray scale median, ИИ – интерквартильный интервал.

**Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от GSM АСБ**



Для оценки зависимости одной количественной переменной от другой применяли процедуру линейной регрессии.

### Результаты

В исследование были включены 145 пациентов с атеросклерозом артерий каротидного бассейна, 79 (54,5%) мужчин и 66 (45,5%) женщин. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таким образом, установленные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) наблюдались у 31 (21,4%) пациента. Также необходимо отметить, что получаемая лекарственная терапия указана на момент включения в исследование, то есть до получения результатов ДС сонных артерий (табл. 2).

На рисунке 2 представлено распределение пациентов в зависимости от значений GSM АСБ. Таким обра-

**Таблица 3. Результаты линейного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст, демонстрирующие взаимосвязи GSM, ИМТ и ОТ**

| Показатель | R     | R2    | B     | 95% ДИ для B  |                | p       |
|------------|-------|-------|-------|---------------|----------------|---------|
|            |       |       |       | Нижний предел | Верхний предел |         |
| GSM        |       |       |       |               |                |         |
| ИМТ        | 0,374 | 0,140 | -1,94 | -2,85         | -1,04          | <0,0001 |
| GSM        |       |       |       |               |                |         |
| ОТ         | 0,354 | 0,125 | -0,65 | -0,98         | -0,31          | <0,0001 |

ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии.

зом, гипоезохонные АСБ (GSM <30) были выявлены у 13 (8,96%) пациентов. Необходимо отметить, что значения GSM у пациентов, получающих статины, значимо не отличались в сравнении с пациентами, не получающими статины ( $p=0,282$ ). По результатам корреляционного анализа были установлены обратные корреляционные связи между GSM и ИМТ ( $r=-0,359$ ;  $p<0,0001$ ), ОТ ( $r=-0,357$ ;  $p<0,0001$ ), уровнями мочевой кислоты ( $r=-0,244$ ;  $p=0,021$ ) и глюкозы ( $r=-0,205$ ;  $p=0,032$ ). Для выявления независимых взаимосвязей между GSM и данными факторами был проведен линейный регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст, результаты которого представлены в таблице 3.

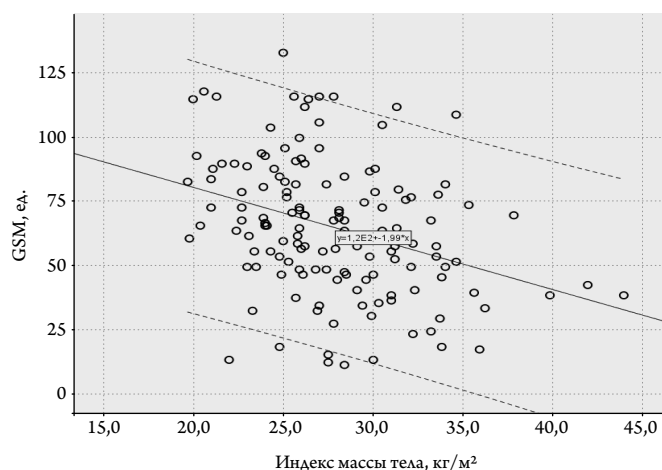
Согласно результатам линейной регрессии статистически значимые взаимосвязи после поправки на пол и возраст сохранялись между GSM и ИМТ (рис. 3), а также ОТ (рис. 4). Таким образом, ИМТ и ОТ объясняли до 14,0% вариальности GSM АСБ.

## Обсуждение

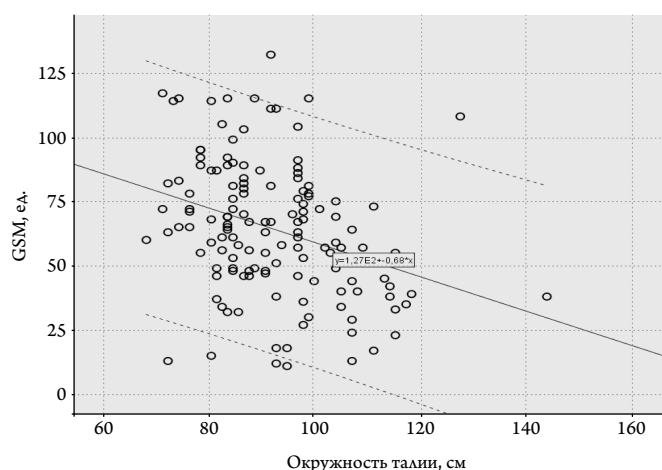
Наличие гипоезохонных АСБ в сонных артериях является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта. Более того, прогрессивное снижение эхогенности АСБ при динамическом наблюдении позволяет получить дополнительную прогностическую информацию и идентифицировать пациентов, имеющих максимальный риск развития кардиоваскулярных катастроф [15].

Основным результатом проведенного исследования является установление независимых взаимосвязей между эхогенностью АСБ в сонных артериях, с одной стороны, и ИМТ, ОТ – с другой. Кроме того, были выявлены корреляционные связи между GSM и уровнями мочевой кислоты и глюкозы, которые не были значимы при проведении линейного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст. Ранее в крупных клинических исследованиях было продемонстрировано, что ожирение и кластер метаболических факторов риска являются сильным предикторами наличия нестабильных и осложненных АСБ. Так, в работе V. Rovella с соавт. ожирение

**Рисунок 3. Взаимосвязи между GSM АСБ и индексом массы тела**



**Рисунок 4. Взаимосвязи между GSM АСБ и окружностью талии**



было связано с увеличением относительного риска наличия нестабильных каротидных АСБ по данным гистоморфологического исследования в 5,91 раза (95% ДИ: 1,17–29,8) [16]. Ранее в исследовании N. Kadoglou с соавт., включавшем 74 пациента с каротидным атеросклерозом, были показаны независимые обратные корреляционные взаимосвязи между содержанием жира в организме и эхогенностью каротидных АСБ по данным

GSM-анализа [17]. Кроме того, в целом ряде исследований было установлено влияние ожирения на композиционный состав АСБ в различных сосудистых бассейнах по данным разнообразных визуализирующих методов исследования [18]. Среди важнейших механизмов, посредством которых реализуются взаимосвязи ожирения и структуры АСБ, рассматривается активация сигнальных путей воспаления [19, 20].

Таким образом, следует отметить, что ожирение является фактором, который оказывает существенное влияние на качественные и количественные характеристики атеросклеротического поражения сосудов. Так, например, известно, что ожирение является независимым предиктором прогрессирования субклинического атеросклероза, в том числе на фоне терапии статинами [21, 22]. Количественная оценка показателей бремени атеросклероза и экзогенности АСБ у пациентов с ожирением может способствовать получению дополнительной прогностической информации у данной категории пациентов. Перспективным является также сегментарный GSM-анализ каротидных атером. Ранее было продемонстрировано, что наличие гипоехогенных участков в прилежащих к просвету сосуда отделах АСБ может иметь дополнительную прогностическую значимость [23, 24].

В литературе представлено достаточно публикаций, свидетельствующих о взаимосвязи приема статинов и величины GSM [25]. Тем не менее в нашем исследовании не было установлено достоверных различий в значениях GSM в зависимости от приема статинов. Полученный результат может быть обусловлен рядом причин: недостижением целевых уровней ЛПНП, недостаточной продолжительностью приема статинов, разнородностью исследуемой группы.

Возможными ограничениями проведенной работы можно считать: небольшой объем выборки, гетерогенность исследуемой популяции и одноцентровый характер исследования.

## Заключение

У пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом снижение GSM АСБ ассоциировалось с увеличением ИМТ, ОТ, уровня мочевой кислоты и глюкозы. По результатам линейного регрессионного анализа, статистически значимые взаимосвязи после поправки на пол и возраст сохранялись между GSM и ИМТ, а также ОТ.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 20.01.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ershova A.I., Meshkov A.N., Deev A.D., Aleksandrova E.L., Lishchenko N.E., Novikova A.S. et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):34–9. [Russian: Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д., Александрова Е.Л., Лищенко Н.Е., Новикова А.С. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):34–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-34-39
- Zhu G, Hom J, Li Y, Jiang B, Rodriguez F, Fleischmann D et al. Carotid plaque imaging and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2020;10(4):1048–67. DOI: 10.21037/cdt.2020.03.10
- Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boisard G et al. Stratified Gray-Scale Median Analysis and Color Mapping of the Carotid Plaque: Correlation With Endarterectomy Specimen Histology of 28 Patients. Stroke. 2005;36(4):741–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000157599.10026.ad
- Asciutto G, Dias NV, Persson A, Nilsson J, Gonçalves I. Treatment with betablockers is associated with higher grey-scale median in carotid plaques. BMC Cardiovascular Disorders. 2014;14(1):111. DOI: 10.1186/1471-2261-14-111
- Mitchell CC, Stein JH, Cook TD, Salamat S, Wang X, Varghese T et al. Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability. Ultrasound in Medicine & Biology. 2017;43(1):129–37. DOI: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2016.08.011
- Spanos K, Tzorbatzoglou I, Lazari P, Maras D, Giannoukas AD. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. Journal of Vascular Surgery. 2018;68(6):1772–80. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.01.068
- Ariyoshi K, Okuya S, Kunitsugu I, Matsunaga K, Nagao Y, Nomiya R et al. 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. Journal of Diabetes Investigation. 2015;6(1):91–7. DOI: 10.1111/jdi.12242
- Mitchell C, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Post W, Tracy R et al. Ultrasound carotid plaque features, cardiovascular disease risk factors and events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2018;276:195–202. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.005
- Yang D, Iyer S, Gardener H, Della-Morte D, Crisby M, Dong C et al. Cigarette Smoking and Carotid Plaque Echodensity in the Northern Manhattan Study. Cerebrovascular Diseases. 2015;40(3–4):136–43. DOI: 10.1159/000434761
- Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML et al. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2018;19(11):1195–221. DOI: 10.1093/ehjci/jej103
- Mozzini C, Roscia G, Casadei A, Cominacini L. Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. Journal of Ultrasound. 2016;19(2):83–90. DOI: 10.1007/s40477-016-0193-6
- Tripoteny M.I., Pogorelova O.A., Khamchieva L.Sh., Rogoz A.N., Balakhonova T.V. Comparative evaluation of methods for determining the echogenicity of atherosclerotic plaques in the carotid arteries. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015;5S:174–5. [Russian: Трипотень М.И., Погорелова О.А., Хамчиева Л.Ш., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Сравнительная оценка методов определения эхогенности атеросклеротических бляшек в сонных

- артериях. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015;55:174-5]
13. Östling G, Persson M, Hedblad B, Gonçalves I. Comparison of grey scale median (GSM) measurement in ultrasound images of human carotid plaques using two different softwares. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2013;33(6):431–5. DOI: 10.1111/cpf.12049
14. Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Guchaeva D.A., Shahnovich R.M., Ruda M.Ya., Balakhonova T.V. Carotid Plaque Instability in Patients With Acute Coronary Syndrome as Assessed by Ultrasound Duplex Scanning. *Kardiologiia*. 2017;57(12):5–15. [Russian: Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонова Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017;57(12):5–15]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10061
15. Nezu T, Hosomi N. Usefulness of Carotid Ultrasonography for Risk Stratification of Cerebral and Cardiovascular Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020;27(10):1023–35. DOI: 10.5551/jat.RV17044
16. Rovella V, Anemona L, Cardellini M, Scimeca M, Saggini A, Santeusano G et al. The role of obesity in carotid plaque instability: interaction with age, gender, and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):46. DOI: 10.1186/s12933-018-0685-0
17. Kadoglou NPE, Sailer N, Moumtzouoglou A, Kapelouzou A, Gerasimidis T, Kostakis A et al. Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability. *European Journal of Clinical Investigation*. 2012;42(12):1278–86. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02728.x
18. Kataoka Y, Nicholls SJ. Imaging of atherosclerotic plaques in obesity: excessive fat accumulation, plaque progression and vulnerability. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2014;12(12):1471–89. DOI: 10.1586/14779072.2014.975210
19. Lu W, Park S, Meng Z, Wang F, Zhou C. Deficiency of Adipocyte IKK $\beta$  Affects Atherosclerotic Plaque Vulnerability in Obese LDLR Deficient Mice. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(12):e012009. DOI: 10.1161/JAHA.119.012009
20. Flynn MC, Pernes G, Lee MKS, Nagareddy PR, Murphy AJ. Monocytes, Macrophages, and Metabolic Disease in Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:666. DOI: 10.3389/fphar.2019.00666
21. Sandfort V, Lai S, Ahlman MA, Mallek M, Liu S, Sibley CT et al. Obesity Is Associated With Progression of Atherosclerosis During Statin Treatment. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e003621. DOI: 10.1161/JAHA.116.003621
22. Imahori Y, Mathiesen EB, Morgan KE, Frost C, Hughes AD, Hopstock LA et al. The association between anthropometric measures of adiposity and the progression of carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):138. DOI: 10.1186/s12872-020-01417-0
23. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T et al. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *Journal of Vascular Surgery*. 2013;57(3):609-618.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.09.045
24. Fernandes e Fernandes J, Mendes Pedro L, Gonçalves I. The conundrum of asymptomatic carotid stenosis – determinants of decision and evidence. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(19):1279. DOI: 10.21037/atm-2020-cass-12
25. Ibrahimi P, Jashari F, Bajraktari G, Wester P, Henein M. Ultrasound Assessment of Carotid Plaque Echogenicity Response to Statin Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):10734–47. DOI: 10.3390/ijms160510734