

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

УДК 616.1–073.53
Поступила 4.10.2012 г.



Н.Д. Гладкова, д.м.н., профессор, руководитель проблемной научной группы оптической когерентной томографии НИИ ПФМ¹;
Е.В. Губарькова, младший научный сотрудник НИИ ПФМ¹;
Е.Г. Шарабрин, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики ФПКВ; директор НИИ ПФМ¹;
В.И. Стельмашок, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии²;
А.Э. Бейманов, зав. ангиографическим кабинетом³

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь, 220036, ул. Р. Люксембург, 110;

³Больница скорой медицинской помощи, Минск, Республика Беларусь, 220024, ул. Кижеватова, 58

Анализируется накопленный опыт использования внутрисосудистой оптической когерентной томографии (ОКТ) для диагностики и контроля атеросклеротических поражений. Описан принцип получения ОКТ-изображений, оценены достоинства и недостатки метода, отмечены безопасность и возможность выполнения внутрисосудистой ОКТ-процедуры. Показан огромный потенциал внутрисосудистой ОКТ для развития понимания и управления атеросклеротической болезнью. Оценены возможности метода для прижизненной диагностики «уязвимой» атеросклеротической бляшки, определения количества кальция, отображения макрофагов и оценки особенностей коронаротромбоза. Подробно рассмотрена роль внутрисосудистой ОКТ в мониторинге стентирования. Показаны пути совершенствования метода и перспективы его развития.

Ключевые слова: внутрисосудистая оптическая когерентная томография; атеросклеротическая бляшка; стентирование.

English

The Potential and Limitations of Intravascular Optical Coherence Tomography

N.D. Gladkova, D.Med.Sc., Professor, Head of Task Research Group of Optical Coherence Tomography, Scientific Research Institute of Applied and Fundamental Medicine¹;
E.V. Gubarkova, Junior Research Worker, Scientific Research Institute of Applied and Fundamental Medicine¹;
E.G. Sharabrin, D.Med.Sc., Professor, the Department of Radiodiagnosis, the Faculty of Doctors' Advanced Training; Director of Scientific Research Institute of Applied and Fundamental Medicine¹;
V.I. Stelmashok, PhD, Leading Research Worker, the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology²;
A.E. Beimanov, Head of Angiography Room³

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Republic Scientific Practical Centre "Cardiology", R. Luxemburg St., 110, Minsk, Republic of Belarus, 220036;

³Emergency Hospital, Kizhevato St., 58, Minsk, Republic of Belarus, 220024

Для контактов: Гладкова Наталья Дорощеевна, тел. раб. 8(831)465-41-13; e-mail: natalia.gladkova@gmail.com

There has been analyzed the experience gained on optical coherence tomography (OCT) application for diagnosis and control of arterial sclerotic disease. The principles of OCT-images acquisition have been described; there have been assessed the advantages and disadvantages of intravascular OCT devices used in clinical practice; and safety and the capabilities of intravascular OCT-procedure have been discussed. Great potential of intravascular OCT for understanding and management of arterial sclerotic disease has been demonstrated. There have been considered the possibilities of life-time diagnostics of a "vulnerable" atherosclerosis plaque, the determination of calcium and macrophages content in atherosclerosis plaque, as well as the features of coronarothrombosis. There has been brought to a sharper focus the role of intravascular OCT in stenting monitoring. The ways of improvement of intravascular OCT and its further development prospects have been presented.

Key words: intravascular optical coherence tomography; atherosclerosis plaque; stenting.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — пример инновационной медицинской диагностической технологии, построенной на принципе «видения в мутных средах». Она используется для получения изображений внутренней структуры тканей тела человека, обеспечивая микронное разрешение и демонстрируя высококонтрастные двух- и трехмерные изображения структуры тканей в режиме реального времени на глубину 1–2 мм. Технология основана на интерферометрии волн в инфракрасном диапазоне, которые имеют наибольшую глубину проникновения в биоткани [1]. Большим преимуществом метода является способность получать изображения внутренних органов с помощью эндоскопических зондов [2–8].

Уже изобретатели ОКТ предположили, что она может быть использована для визуализации атеросклеротического процесса в сосудах [9]. Технология демонстрирует большой потенциал при внутрисосудистом отображении, являясь альтернативным или дополнительным инструментом к внутрисосудистому ультразвуковому исследованию (ВС УЗИ). В данном обзоре обсуждается накопленный опыт применения внутрисосудистой ОКТ (ВС ОКТ) для диагностики и наблюдения за атеросклеротическими поражениями. Для иллюстрации использованы внутрисосудистые ОКТ-изображения, полученные в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь) на ОКТ-установке M2 (LightLab Imaging, Inc., США), приводятся ссылки на материалы, размещенные на сайте компании Assomedica, — представительства LightLab Imaging, Inc. в Республике Беларусь [10].

Принцип ОКТ

Метод ОКТ основан на интерференционном приеме и измерении рассеянного назад широкополосного света в инфракрасном диапазоне [1]. Принцип работы ОКТ сходен с принципом работы ультразвука и радара: детектирование (разрешение) слоев ткани на различных глубинах основано на времени распространения волны от излучателя до соответствующего слоя ткани и обратно до приемника. В отличие от ультразвукового метода, в котором фиксируется обусловленный пространственным распределением акустического импеданса отраженный сигнал — «эхо», в

методе ОКТ принимается свет, рассеянный назад от оптических неоднородностей.

В одной из наиболее простых схем (ОКТ во временной области — Time-domain OCT) излучение от источника при помощи светоделителя поровну распределяется в предметное и опорное плечи оптического устройства, называемого интерферометром. Продольный (в глубину) элемент разрешения в изображениях определяется шириной спектра источника света и может достигать единиц микрон, что на один-два порядка лучше, чем в обычных ультразвуковых методах. Поперечное разрешение определяется остротой фокусировки широкополосного света оптической системой и может достигать аналогичных значений. Изображение получают на живом объекте в режиме реального времени. В ОКТ используется свет с длинами волн в диапазоне от 700 до 1300 нм («терапевтическое окно прозрачности»), в котором поглощение относительно невелико. Картина оптических неоднородностей визуализируется с пространственным разрешением 15–20 мкм до глубины 1–2 мм.

В последние годы достигнут значительный прогресс в развитии новой версии ОКТ, основанной на спектральной интерферометрии и получившей название «ОКТ в частотной области» (Frequency domain OCT). Поскольку подавляющее большинство результатов в клиническом применении ОКТ получено с использованием традиционной технологии, в настоящем обзоре термин «ОКТ» будет использоваться в смысле «ОКТ во временной области».

Безопасность и выполнимость внутрисосудистой ОКТ-процедуры

К началу 2000-х гг. было проведено несколько клинических исследований ВС ОКТ, которые показали превосходство метода над ВС УЗИ в визуализации микроструктуры коронарных артерий [11–15]. Известно, что эритроциты крови вызывают многократное рассеивание и существенное ослабление сигнала от артериальной стенки [13, 16, 17]. Потребовалась разработка стабильно работающего катетера, в котором проводилось бы омывание исследованной области прозрачным раствором. Такой катетер был создан (Helios Occlusion Balloon Catheter, LightLab Imaging, Inc., Westford, Massachusetts, США) (рис. 1, а), а его

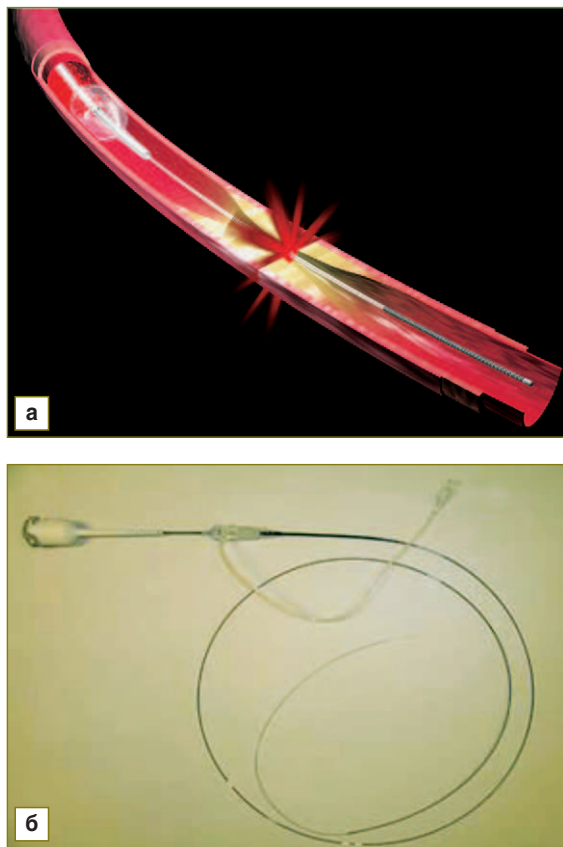


Рис. 1. Внутрисосудистый катетер: *а* — внутрисосудистый катетер Helios Occlusion Balloon Catheter, оптическое волокно диаметром 0,006 дюйма, вращающееся в пределах 0,016-дюймового катетера с прозрачным раздуваемым баллончиком на конце [18]; *б* — новая система C7 XR, которая при получении ВС ОКТ-изображения не требует окклюзии сосуда; катетер подключается через конец *а* к источнику солевого и контрастного раствора, а через конец *б* — к консоли прибора, для получения изображения достаточно нескольких секунд [20]

безопасность и выполнимость ВС ОКТ в клинических условиях первоначально оценена у 76 пациентов с коронарной болезнью, обследованных в 8 центрах Японии в 2007 г. [18]. Система получения ОКТ-изображений (ImageWire, LightLab Imaging, Inc.) включала 0,006-дюймовое (0,152 мм) оптическое волокно, вращающееся в пределах 0,016-дюймового катетера (0,4 мм) с прозрачным раздуваемым баллоном на конце. ОКТ-исследование проводилось во время перекрытия артерии эластичным баллоном при непрерывном омывании области исследования лактатным раствором Рингера. Время перекрытия сосуда составляло $48,3 \pm 13,5$ с с давлением баллона $0,4 \pm 0,1$ атм при скорости омывания раствором $0,6 \pm 0,4$ мл/с. Никаких серьезных неблагоприятных осложнений, таких как разрыв сосуда, фатальная аритмия или тромбоз, не наблюдалось. Использование моторизованного зонда лимитировано его диаметром (0,016 дюймов), что затрудняло наблюдение за относительно длинными артериальными сегментами (более 55 мм). Результаты исследования, проведенного Yamaguchi Т. и соавт., по-

казали, что катетер ОКТ-системы имеет преимущество перед ВС УЗИ в визуализации узкого просвета. Показатель успешности процедуры составил 97,3% для ВС ОКТ и 94,5% — для ВС УЗИ. Минимальный диаметр просвета и длина пораженной области, оцененные с помощью ОКТ и ВС УЗИ, хорошо коррелировали ($r=0,91$; $p<0,0001$ и $r=0,95$; $p<0,0001$ соответственно) [18] (рис. 2).

Позднее F. Prati и соавт. [19] описали возможность получения ВС ОКТ-изображения без баллонной проксимальной окклюзии сосуда. Это стало возможно при использовании изомолярного контрастного вещества иодиксанола, который впрыскивается из проводника. Этот прием в комбинации с использованием ОКТ в частотной области (система C7 XR, позволяющая получать изображение шестисантиметровой артерии за 3 с) требует вливания 4 мл контрастного вещества в час [20] (рис. 1, б).

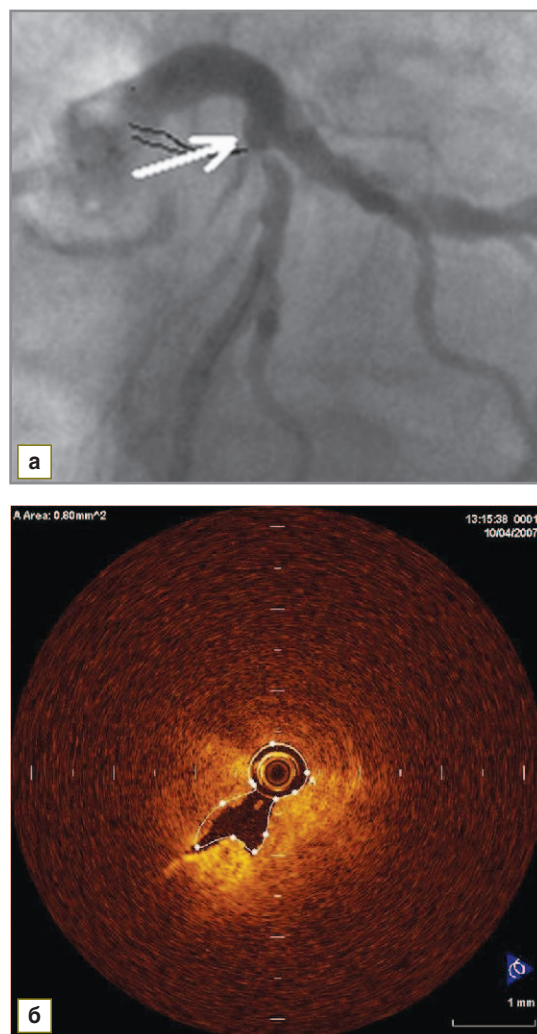


Рис. 2. Критический стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии: *а* — данные коронарографии; стрелкой указана локализация зоны стенозирования на границе 1-го и 2-го сегментов передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; *б* — ВС ОКТ; визуализируется щелевидный просвет в зоне стенозирования, площадь просвета около 1 мм²

Что отображает ОКТ в артериальном сосуде и атеросклеротической бляшке?

ОКТ позволяет визуализировать структуру нормальных и пораженных атеросклерозом артерий. В нормальной артериальной стенке выделяется трехслойная структура. Толщина интимы в нормальном коронарном сосуде обычно составляет 5–10 мкм, она находится вне зоны разрешения ОКТ, поэтому представлена ярким сигналом внутренней эластической мембраны. Медиа представлена однородным сигналом низкой интенсивности, адвентиция — сигналом высокой интенсивности [21].

Первые ОКТ-изображения артерий, пораженных атеросклерозом, были получены М.Е. Brezinski и соавт. в середине 90-х гг. на посмертном образце аорты. Они продемонстрировали оптические свойства фиброатеромы и кальцифицированной бляшки [22]. В 2002 г. Н. Yabushita и соавт. описали ОКТ-признаки различных типов атеросклеротических бляшек, основанные на корреляции ОКТ- и гистологических изображений на большой серии аутопсий [23]. Фиброзная ткань была охарактеризована как однородная область с интенсивным сигналом, кальцифицированная ткань — как гетерогенные области со слабым сигналом и четкими границами, а ткань липидного ядра — как гомогенная область со слабым сигналом и размытыми границами. Чувствительность и специфичность описанных признаков, определенная авторами в исследованиях *ex vivo*, находилась в пределах 71–98% для фиброзной бляшки, 95–97% — для атеросклеротической бляшки с кальцинозом и 90–94% — для бляшки, богатой липидной тканью (индекс согласия κ составлял 0,83–0,84). Позднее I.K. Jang и соавт. подтвердили эти данные, показав, что те же самые критерии применимы к изображениям, полученным *in vivo* [13]. Тогда же было отмечено [24], что макрофагальные пенные клетки могут обнаруживаться и определяться количественно с высокой точностью. В дальнейшем эти наблюдения были подтверждены многими другими исследованиями и стали основанием для разработки стандарта визуальной характеристики ОКТ-изображения [17, 21, 25].

Возможности ВС ОКТ в диагностике атеросклероза достаточно широки.

1. Прижизненная диагностика «уязвимой» бляшки. Тонкая фиброзная капсула — хорошо известная особенность атеросклеротической бляшки, которая приводит к ее разрыву. Критерии нестабильной, «уязвимой», склонной к разрыву бляшки сформулированы R. Virmani и соавт. [26, 27]: средний размер бляшки — 2–3 мм в диаметре; наличие липидного ядра и кровоизлияние в бляшку (когда ядро занимает более 40% объема бляшки); толщина фиброзной капсулы — менее 65 мкм; малое количество коллагена I типа и преобладание коллагена III типа в капсуле; ангиогенез интимы и выраженная степень воспаления внутри капсулы. Высокая разрешающая способность ОКТ позволяет прижизненно идентифицировать тонкую фиброзную капсулу <65 мкм.

2. Отображение макрофагов. Макрофаги являются неперенным компонентом атеросклеротических бляшек и играют важную роль и при их возникновении, и в период развития, и в момент разрыва. ОКТ способна обнаруживать присутствие макрофагов и оценить их количество. Стандартом в определении количества макрофагов в подобных исследованиях является иммунопероксидазное окрашивание CD 68 [24].

3. Отображение особенностей коронаротромбоза. Впервые это было показано Т. Kume с соавт. [25]. Красные тромбы идентифицируются как выпячивания в полость артерии с сигналом высокой интенсивности, дающие тень, за которой сигнал полностью экранирован. Белые тромбы отображаются как образования с интенсивным сигналом, которые проецируются на стенку сосуда и ослабляют сигнал к этой области, но в меньшей мере, чем красные.

4. Наблюдение за стенками [11, 28, 29]. ВС УЗИ не может точно визуализировать ткань неоинтимы, если она состоит только из нескольких слоев клеток. ОКТ обеспечивает более точную информацию о скорости гиперплазии неоинтимы на стратах стента [15, 29–31]. ОКТ является потенциально многообещающей технологией при работе со стенками, а также при ранней диагностике связанных с этой процедурой осложнений и долгосрочного наблюдения за пациентами.

5. Раздельная оценка элементов бляшки. ОКТ дает возможность дифференцировать гладкие мышечные клетки и коллагеновые волокна. Использование поляризационных свойств коллагена позволяет применить поляризационно-чувствительную ОКТ [32].

Рассмотрим подробнее указанные возможности ВС ОКТ.

Диагностика нестабильной («уязвимой») бляшки. ОКТ на сегодня является лучшим инструментом для обнаружения нестабильной бляшки. Это утверждение делается на основе результатов целого ряда работ. Исследование Т. Kubo с соавт. [33], где сравнивались возможности ВС ОКТ, ВС УЗИ и ангиоскопии у больных с острым инфарктом миокарда, показало, что ОКТ лидирует в обнаружении разрыва бляшки (73% против 40 и 43% соответственно; $p=0,021$), эрозии (23% против 0 и 3%; $p=0,003$) и тромба (100% против 33 и 100%; $p<0,001$). Индекс согласия составил 0,61–0,83. Высокая разрешающая способность ОКТ позволяет прижизненно идентифицировать тонкую фиброзную капсулу (<65 мкм) (рис. 3).

Т. Kume и соавт. [34] исследовали надежность ОКТ для определения толщины фиброзной капсулы. При оценке 35 липидных бляшек, полученных от 38 трупов, корреляция толщины капсулы бляшек на гистологии и ОКТ-изображении была высокой ($r=0,9$; $p<0,001$). Т. Sawada и соавт. [35] сравнили возможности ОКТ и ВС УЗИ для обнаружения тонкой капсулы фиброатеромы. Возможности ОКТ оказались очевидно выше — 77,8% против 45,9%. Т. Kubo и соавт. [36] оценили отношение между цветом бляшки при ангиоскопии и толщиной фиброзной капсулы на ОКТ-изображении. Установлена отрицательная корреляция между интенсивностью желтого цвета и толщиной фиброзной капсулы ($p<0,0001$).

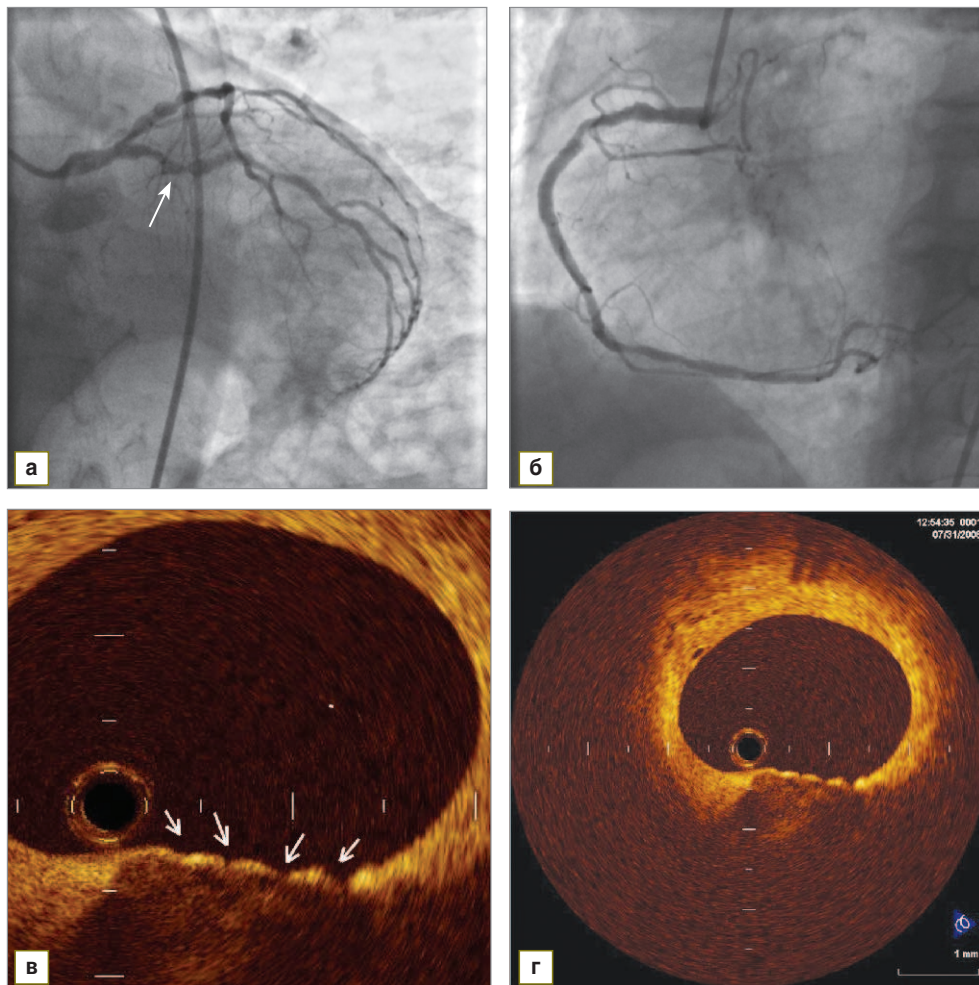


Рис. 3. Нестабильная атеросклеротическая бляшка: а, б — данные коронарографии: мультифокальное поражение коронарных артерий, проксимальнее стеноза в огибающей ветви (отмечено стрелкой) в ходе выполнения выявлена неоднородность окрашивания, что позволило заподозрить наличие реканализированного тромба в данной зоне; в, г — ВС ОКТ выполнена проксимальнее стеноза в огибающей ветви (в зоне, отмеченной стрелкой на рис. а); выявлено: отсутствие реканализированного тромбоза в исследуемой зоне; «случайная» находка — эрозия покрышки атеросклеротической бляшки (зоны эрозии указаны стрелками на рис. в), свидетельствующая о нестабильности данной атеросклеротической бляшки

М. Kashiwagi и соавт. [37] сравнили возможности ОКТ и компьютерной томографии в оценке толщины капсулы фиброатеромы при остром коронарном синдроме, показав преимущества ОКТ. I.K. Jang и соавт. [17] проанализировали ОКТ-изображения у 57 пациентов, среди которых были больные со стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. В группе с острым инфарктом миокарда по сравнению с остальными покрышка бляшки была тоньше и содержала больше липидов (72% против 50 и 20% соответственно; $p=0,012$). К. Fujii с соавт. [38] провели проспективный ОКТ-анализ всех трех основных коронарных артерий с целью оценить частоту и предсказательную ценность обнаружения бляшек с тонкой капсулой у пациентов с острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией. Тонкостенные бляшки чаще наблюдались у пациентов с острым инфарктом миокарда, чем при стабильной стенокардии

(69 против 10%; $p<0,001$). Многомерный анализ всей группы показал, что предсказательная ценность этого признака (в терминах отношения шансов Odds Ratio — OR) достаточна только для острого инфаркта миокарда (OR=4,12; 95% CI=2,35–9,87; $p=0,02$).

Измерение толщины фиброзной капсулы с помощью ОКТ возможно, однако оно не всегда может быть выполнено достаточно точно. Граница между фиброзной капсулой и липидным ядром, столь отчетливая на гистологии, не во всех случаях точно определяется на ОКТ, если скопление липида невелико. Исследователи могут положиться на ОКТ-изображения для идентификации тонкой капсулы фиброатеромы только в бляшках большего размера [33, 35].

Диагностика коронарного кальциноза. Кальциноз коронарных артерий — важный маркер атеросклероза [39–41]. Неинвазивное измерение кальция обычно выполняется с помощью компьютерной томографии

[42, 43] или ВС УЗИ. На ОКТ кальций визуализируется как область с низким сигналом и четкими границами. Кальциевые отложения могут быть обнаружены ОКТ с высокой чувствительностью (96%) и специфичностью (97%) [23]. Важнейшим преимуществом ОКТ перед другими методами отображения кальция является возможность создания трехмерного объемного изображения кальциевой области, которое не может быть получено с помощью ВС УЗИ из-за слабой проникающей способности ультразвука в кальциевые образования [40]. Хотя компьютерная томография способна косвенно оценить объем кальция [44], низкая разрешающая способность метода (около 1 мм) не дает точного представления о структуре бляшки. ОКТ обеспечивает самое высокое разрешение с лучшим проникновением в отложения кальция по сравнению с другими методами. Наличие и степень поверхностного кальциноза могут оказать существенное влияние на успех чрескожного коронарного вмешательства, будучи причиной расширения сосуда и тромбоза ниже стента [45]. Поэтому ОКТ может эффективно использоваться для сбора информации относительно количества кальция и его расположения относительно сосудистого просвета, чтобы обеспечить успех таким методам лечения, как ротационная атерэктомия и баллонирование [46].

Для общей оценки объема кальция, а также для определения глубины и степени отвердения коронарного сосуда при чрескожном коронарном вмешательстве целесообразно применение автоматического метода оценки ОКТ-изображения. Автоматическое выявление кальция очень важно для полнообъемного анализа и может указать оптимальные области для имплантации стента [47, 48].

Обнаружение макрофагов (пенистых клеток). Пенистые клетки — макрофаги, наполненные холестерином, обнаруживаются как на ранней стадии атеросклероза, так и позднее в бляшках, богатых липидами [49]. Высокая плотность макрофагов коррелирует с высоким риском разрыва бляшки и ассоциирована с острыми коронарными событиями [50]. Исследования 2000-х гг. показали, что ОКТ способна идентифицировать макрофаги [24, 51, 52]. Пенистые клетки имеют показатель преломления, отличающийся от внеклеточного окружения. ОКТ демонстрирует макрофаги как пятна с высокой интенсивностью сигнала. Выдвигая гипотезу, что макрофаги способствуют высокой неоднородности сигнала, G.J. Tearney и соавт. [24] для определения количества макрофагов используют нормированное стандартное отклонение интенсивности сигнала в пределах окна в фиброзной капсуле, выбранного случайным образом. В более позднем клиническом исследовании оценивалась связь между распределением макрофагов и клиническими проявлениями коронарной болезни [52]. ВС ОКТ использовалась для исследования бляшек, которые были или не были виновниками клиники коронарной болезни у больных со стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Плотность макрофагов оценивалась количественно и соотносилась с клиническими проявлениями. Большая плотность

макрофагов была найдена у пациентов с нестабильной стенокардией как в фиброзных, так и в богатых липидами бляшках ($p=0,025$ и $p=0,002$ соответственно). У каждого из пациентов плотности макрофагов в бляшках-виновниках и невиновниках клинических проявлений коронарной болезни статистически значимо коррелировали ($r=0,66$; $y=0,88$; $x=0,43$; $p=0,01$). В области разрыва бляшки плотность макрофагов была статистически значимо выше, чем в участках без разрыва ($6,95\pm 1,60\%$; $5,29\pm 1,17\%$; $p=0,002$). Участки поверхностной инфильтрации макрофагами сильнее предсказывали неустойчивые клинические проявления, чем участки глубокой инфильтрации. Результаты показали, что плотность макрофагов тесно связана с тяжестью клинических симптомов. Надежные средства обнаружения макрофагальных очагов до острых коронарных событий могут помочь в прогнозе разрыва и обеспечить эффективную профилактику.

В исследовании B.D. MacNeill и соавт. [52] обрабатываемый сегмент фиброзной капсулы выбирался автоматически с помощью бимодальной гистограммы. Высказывается мнение [53], что этот метод не отражает истинной плотности макрофагов в пределах капсулы, так как может существовать много причин повышенного сигнала (в частности, любые границы клеток и тканей). Делается утверждение, что только методы ОКТ с ультравысоким разрешением (1–5 мкм) могут обеспечить достоверную визуализацию макрофагов.

Диагностика коронаротромбоза. В ряде исследований показано, что с помощью ОКТ можно обнаружить внутрикоронарные тромбы. Они визуализируются как массы, выступающие в просвет сосуда. Красные тромбы состоят преимущественно из эритроцитов и характеризуются значительным затуханием сигнала, в то время как белые тромбы в основном состоят из лейкоцитов и тромбоцитов и характеризуются низким затуханием сигнала.

Особенности коронаротромбоза на ОКТ-изображении были изучены T. Kume с соавт. [25] на 108 сегментах коронарных артерий от 40 трупов. Красные тромбы идентифицированы как выпячивания в полость артерии с сигналом высокой интенсивности, дающие тень, за которой сигнал полностью экранирован. Белые тромбы отображаются как образования с интенсивным сигналом, которые проецируются на стенку сосуда и ослабляют сигнал к этой области, но в меньшей мере, чем красные. Не обнаружено различий в интенсивности ОКТ-сигнала от красных и белых тромбов (130 ± 18 против 145 ± 34 ед., $p=0,12$). Тем не менее 1/2 ширины затухания сигнала красного и белого тромбов существенно различались (324 ± 50 против 183 ± 42 мкм; $p<0,0001$). Пороговое значение 250 мкм 1/2 ширины затухания сигнала может служить дифференциальным признаком белого тромба с чувствительностью 90% и специфичностью 88% [25, 47, 54].

В работах других авторов, проводивших исследование при остром коронарном синдроме, также продемонстрированы потенциальные возможности ОКТ в выявлении тромбов [33]. Тем не менее отличить

тромбы от других тканей, аномально появляющихся внутри просвета сосудов, затруднительно, особенно при стентировании. Остаточное количество крови в коронарном сосуде при ОКТ как результат недостаточной ее замены прозрачным раствором, фибрин или лохмотья интимы могут имитировать тромбы. Е.А. Механна и соавт. [55] предложили использовать более общий термин «анормальные ткани внутри просвета» (АТВП), чтобы описывать эти структуры до момента получения более объективных доказательств. АТВП — внутрисосудистый материал, связанный с сосудистой стенкой и выступающий в просвет, чем создает неровную поверхность и «затенение» со значительным затуханием сигнала (рис. 4). АТВП были разделены на 4 категории в зависимости от покрытия страты стента, наличия неоинтимы и расположения рестеноза внутри стента. Такой подход облегчает интерпретацию сложных клинических случаев.

Исследование коронарных стентов. ОКТ является надежным инструментом для исследования стентов. Есть все основания предполагать, что в ближайшее время она станет прижизненной методикой оценки состояния стента и его взаимодействия с сосудом. По мнению L.J. Diaz-Sandoval и соавт. [11], E. Regar и соавт. [28] и Y. Suzuki и соавт. [29], ОКТ может быть по-

лезна при чрескожных коронарных вмешательствах в процессе имплантации стента. E. Regar и соавт. [28] продемонстрировали успешное применение ОКТ в режиме реального времени для выбора оптимального места внедрения стента. Y. Suzuki и соавт. [29] показали, что применение ОКТ позволяет оптимизировать углы между стратами после раскрытия стентов с лекарственным покрытием, которые, как известно, способны существенно ограничить рост неоинтимы.

ВС УЗИ не может точно визуализировать неоинтиму, если она состоит из нескольких слоев клеток. ОКТ дает более достоверную информацию о распространении неоинтимы на стратах стентов с лекарственным покрытием и позволяет определить толщину слоя [15, 31]. Кроме того, стенты, покрытые сиролимусом, склонны к развитию позднего тромбоза, который часто приводит к различным осложнениям, включая острый инфаркт миокарда. ОКТ может информировать о ходе образования неоинтимы на стентах, покрытых сиролимусом [31, 56]. Эта информация может быть чрезвычайно полезна для своевременного использования антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии у таких больных и долгосрочного мониторинга пациентов.

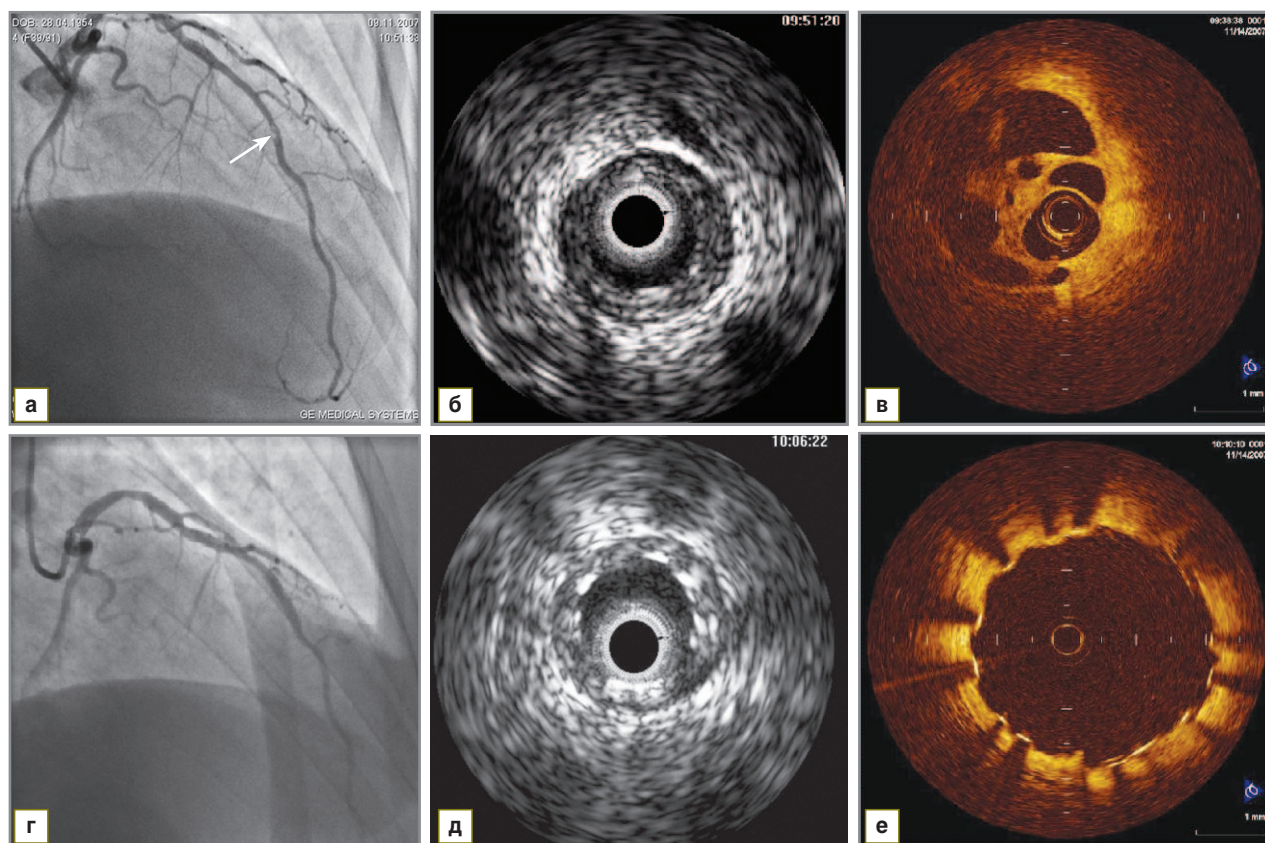


Рис. 4. Реканализированный тромб во 2-м сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии: а — данные ангиографии: зона просветления указана стрелкой; б — данные ВС УЗИ: в участке артерии с ангиографически определяемой зоной просветления визуализируется концентрическая бляшка; в — данные ВС ОКТ: в участке артерии с ангиографически определяемой зоной просветления визуализируется сотообразная структура — реканализированный тромб; г, д, е — состояние после имплантации стента в зоне реканализированного тромба (полное прилегание страт стента к сосудистой стенке верифицировано методом ВС ОКТ, рис. е)

ВС ОКТ позволяет прижизненно в деталях анализировать состояние страт стента [57]. Важнейшие базовые параметры имплантации стента, такие как диаметр сосуда и неправильная позиция страт, оцениваются с помощью ОКТ лучше, чем методом ВС УЗИ [58] (рис. 5). ОКТ позволяет подробно визуализировать тканевое покрытие стента с последующим его анализом [59].

В нескольких недавно опубликованных работах ОКТ применена для оценки стентов с лекарственным покрытием [60–62]. Методология получения и анализа ОКТ-изображений для оценки стентов была предложена G. Guagliumi и соавт. [63, 64]. Важно получить информацию о полной длине стента. Простым

способом оценки общей длины стента является наблюдение высокого сигнала отражения, генерируемого голометаллическими стратами стента, даже через цельную (не разведенную растворами) кровь. Это свойство можно использовать в клинических условиях для позиционирования катетера дистальнее области интереса, чтобы охватывать всю длину стента. Катетер может быть выдвинут до исчезновения на изображении страт стента, что свидетельствует о прохождении дистального края стента.

Высокое разрешение ОКТ имеет явное преимущество перед ВС УЗИ в случае длительного наблюдения за стентом, особенно при количественной оценке гиперплазии неоинтимы [59, 65].

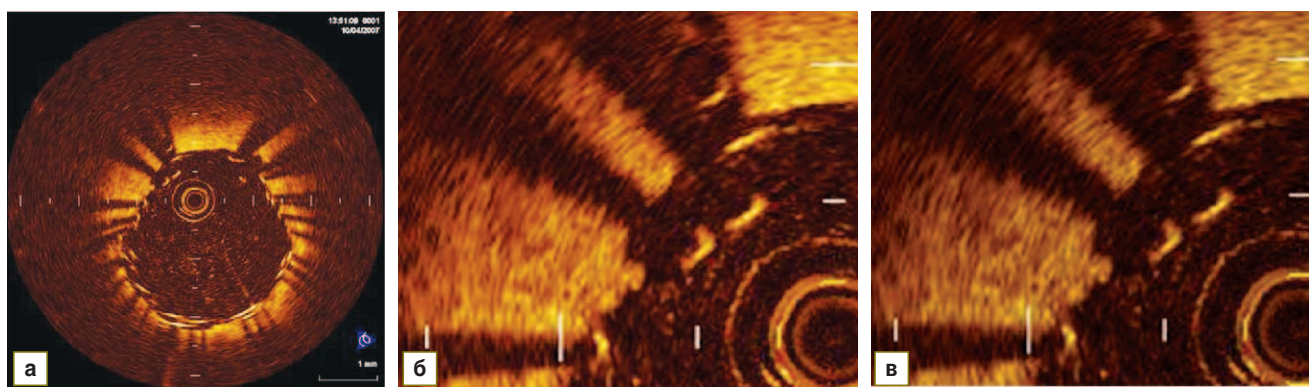


Рис. 5. Плохо расправленный стент: а, б, в — данные ВС ОКТ с разной степенью увеличения изображения: выявлено неполное прилегание в зоне стыка страт стентов имплантированных стентов как друг к другу, так и к сосудистой стенке, что свидетельствует о недостаточном расправлении стента в данном сосудистом участке (наиболее плохо расправлен стент на 11 часах и на 1–2 часах)

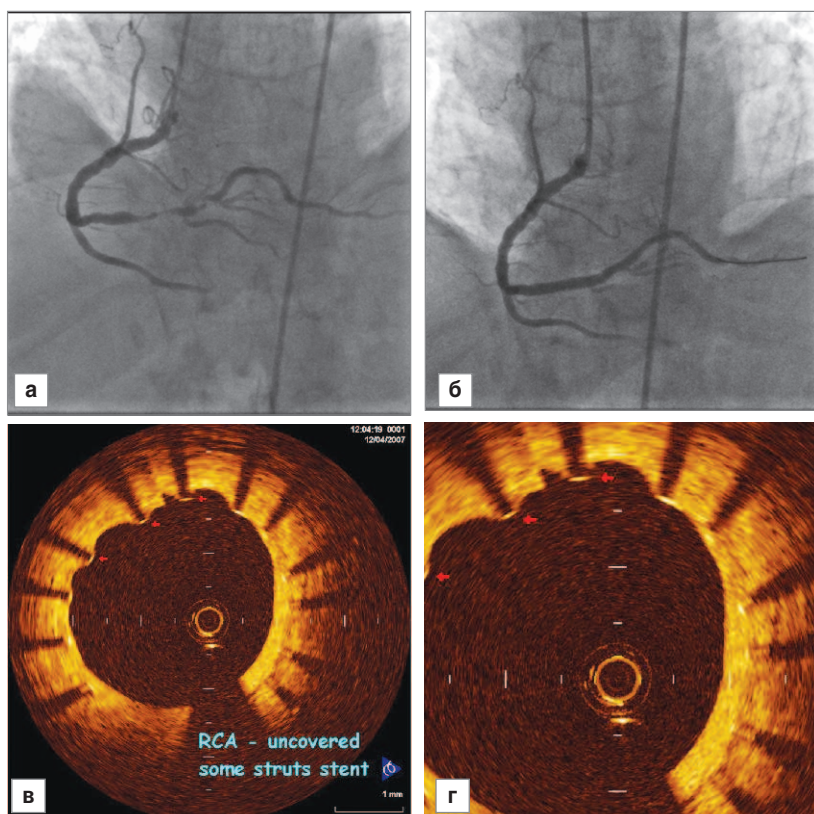


Рис. 6. Неполная эндотелизация страт голометаллического стента Medtronic S 670 через 1 год после имплантации: а, б — данные коронарографии до стентирования и через 1 год после стентирования; в, г — ВС ОКТ: выявлена неполная эндотелизация страт имплантированного голометаллического стента через 1 год после имплантации (страты стента, не покрытые эндотелием, локализуются на 9–12 часах, отмечены стрелками красного цвета)

Большинство стентов (голометаллические стенты или стенты с лекарственным покрытием) изготовлены из металлов и их сплавов. Свет полностью рассеивается (зеркальное отражение) на поверхности страт стента, создавая гиперсигнал, обычно называемый «цветением». Из-за неспособности света пройти через металл позади «цветения» образуется тень. Хотя подобное явление встречается и при ВС УЗИ, данный феномен более очевиден в ОКТ ввиду лучшего разрешения метода. Оператор должен знать об этом явлении, чтобы избежать неверной интерпретации изображений. Обе особенности («цветение» и тень) помогают в идентификации отдельных страт, что необходимо для качественного и количественного анализа ОКТ-изображений (рис. 6).

Биодеградирующие полимерные стенты (в отличие от голометаллических) пропускают свет, что помогает получать объемное ОКТ-изображение. Страты таких стентов визуализируются как «ящички» с четкими границами. Это позволяет надежно визуализировать развертывание биодеградирующих стентов, а также наблюдать их постепенную деградацию до полного исчезновения полимера и появления неоинтимы [66].

ОКТ фиксирует различные неудачи при имплантации стентов — недораскрытый стент с неправильной по-

зицией страт; диссекцию сосудистой стенки проксимальнее или дистальнее имплантированного стента, диссекцию в стентированном сегменте, протрузия ткани между стратами стента (рис. 7).

Оценка толщины неоинтимы в отдаленном периоде после имплантации стента может быть выполнена методом ОКТ с высокой точностью, сопоставимой с данными гистологии [67]. При умеренной гиперплазии неоинтимы она ясно видна только на ОКТ-изображениях. Обычно это случается при использовании биодеградирующих стентов с мощными сильнодействующими средствами [60, 65]. В пилотном исследовании [68] на 250 стентированных сегментах с неоинтимой, не поддающейся обнаружению с помощью ВС УЗИ, в 97% случаев она была идентифицирована с помощью ОКТ. Эти данные подтверждают необходимость использования методов с высокой разрешающей способностью для адекватного исследования биодеградирующих стентов. Наибольший риск неблагоприятных последствий из-за нераскрывшихся страт стента связан с развитием тромбоза стента [69] (рис. 8). Известно, что большие участки плохо раскрывшегося стента также коррелируют с риском развития тромбоза стента [70]. Следовательно, оцен-

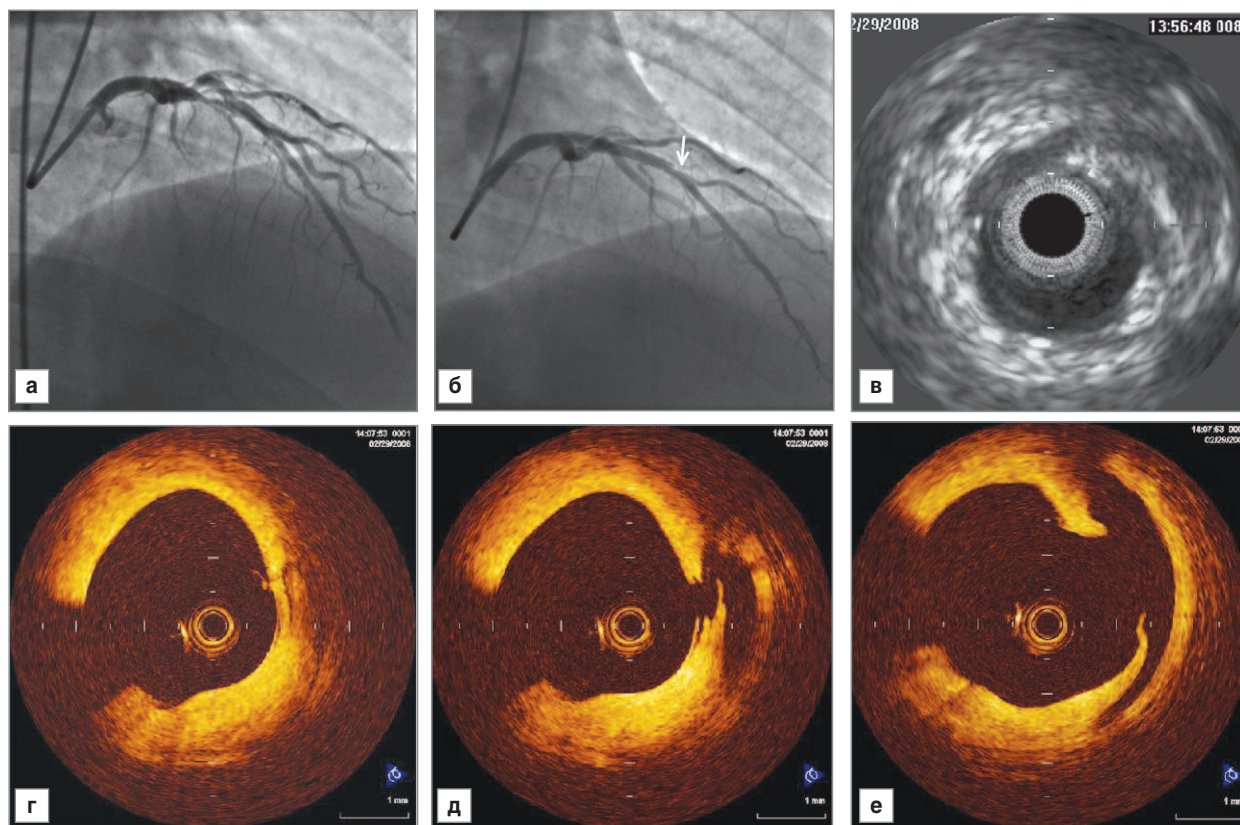
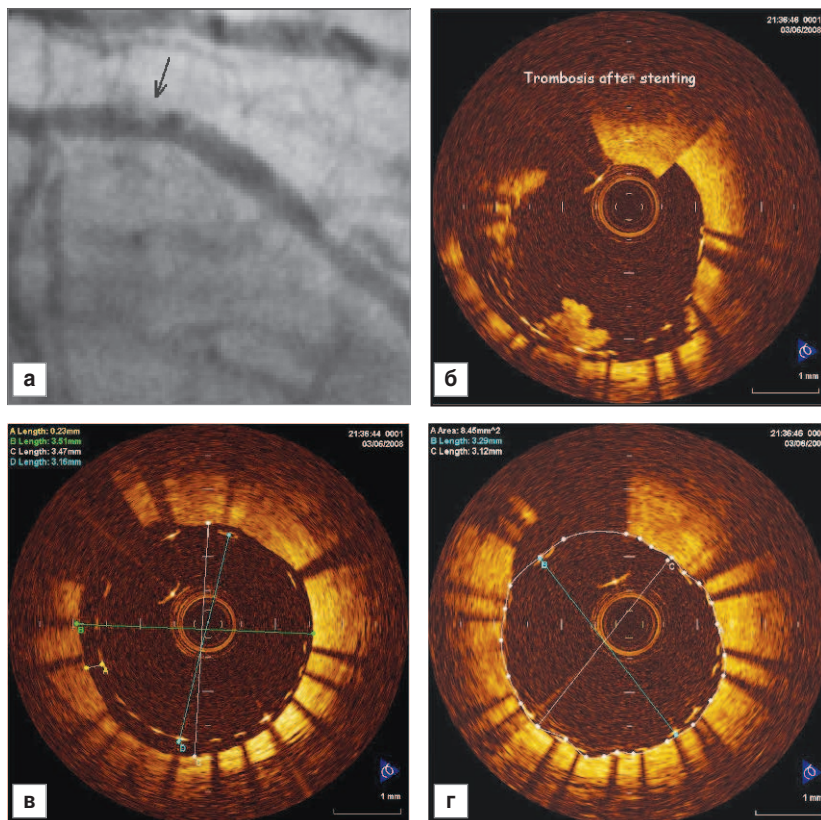


Рис. 7. Диссекция после имплантации стента: а — данные коронарографии до стентирования, выявлено наличие критического стенозирования во 2-м сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; б — данные коронарографии после стентирования, выявлено наличие диссекции интимы дистальнее зоны имплантированного стента (зона диссекции указана стрелкой белого цвета); в — данные ВС УЗИ (зона диссекции интимы на 10–12 часах); г — ВС ОКТ, начало диссекции (зона линейной диссекции в толще интимы на 3 ч, без четко визуализируемого сообщения с просветом сосуда); д — ВС ОКТ, разрыв интимы на 3 ч с четко визуализируемым сообщением сосудистого просвета с образовавшимся субинтимальным пространством; е — ВС ОКТ, максимально выраженная зона разрыва интимы на 3 ч с четко визуализируемым сообщением сосудистого просвета с образовавшимся субинтимальным пространством

Рис. 8. Острый тромбоз через 40 мин после проведения чрескожного коронарного вмешательства (причина острого тромбоза — неполное раскрытие стента): *а* — данные коронарографии через 40 мин после выполненного стентирования; визуализируются участки неомогенного просветления в бассейне передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (отмечены стрелкой черного цвета); *б* — данные ВС ОКТ, выявлено наличие пристеночного неокклюзирующего тромба на 7 ч и участки неполного прилегания страт стента к сосудистой стенке на 5–8 ч; *в* — данные ВС ОКТ, плохое прилегание страт стента к сосудистой стенке на 5–12 ч, свидетельствующее о недорасправленности стента в данном сосудистом участке; *г* — ВС ОКТ, хорошее прилегание страт стента к сосудистой стенке в зонах, иллюстрированных на рис. *б*, *в*, после повторной постдилатации коронарным баллонным катетером высокого давления



ка эффективности раскрытия стента после имплантации крайне важна. В отличие от ВС УЗИ, которое демонстрирует только поперечный срез, ОКТ, имеющая более высокое разрешение, позволяет получить детальную прижизненную информацию о каждом элементе страт стента [71–74].

Преимущества и ограничения внутрисосудистой ОКТ

Преимущества ВС ОКТ следует оценивать по следующим направлениям [32]:

преимущества метода — безопасность, высокое пространственное разрешение, высокая скорость получения изображения;

преимущества устройства — невысокая стоимость, мобильность, возможность использования эндоскопических зондов и получения изображений просвета сосудов; катетер ОКТ не требует преобразователя, непосредственно отображает структуру, является миниатюрным и недорогим;

исключительные клинические возможности — безопасность многократных повторных применений, быстрое действие и режим реального времени получения информации, что определяет целесообразность интраоперационного использования метода; способность видеть кальцилаты в бляшках, визуализировать гиперплазированную неоинтиму, возможность наблюдать поведение стентов, а также предсказывать поведение атеросклеротической бляшки, которое основано на ее морфологических особенностях.

Сравнительные исследования ВС ОКТ и ВС УЗИ показали, что все бляшки, идентифицированные ВС УЗИ, были распознаны на ОКТ-изображениях, но гиперплазия неоинтимы и области со слабой эхогенностью лучше идентифицировались при ВС ОКТ. ОКТ лучше распознает состав бляшек. Установлено, что некоторые осложнения при постановке стентов, не выявленные ВС УЗИ, успешно обнаружены ОКТ. По сравнению с ВС УЗИ ОКТ имеет лучшее разрешение (10–15 мкм против 100 мкм), в то время как ВС УЗИ может видеть через кровь и намного глубже проникать в ткань (1 см против 2–3 мм). ОКТ эффективна при процедурах стентирования, так как легко идентифицирует положение стента.

При всех достоинствах у метода ВС ОКТ есть и ограничения. Одним из ограничений ОКТ является ее малая глубина проникновения; визуализация ограничивается 2–3 мм. Это существенно препятствует качеству изображений артерий, содержащих некротические разрушения.

Получению интракоронарного ОКТ-изображения в клинической практике препятствует неспособность инфракрасного излучения проникнуть через кровь. Поэтому в отличие от ВС УЗИ ВС ОКТ требует осветления или смывания крови из просвета сосуда [23, 25, 75, 76]. Этот недостаток устраняется путем создания специальных приборных приспособлений, которые используются как в некоммерческой системе ОКТ во временной области, реализованной I.K. Jang и соавт. [13], так и в автоматизированных системах, разрешенных к использованию FDA и производимых в настоя-

щее время компаниями LightLab Imaging, Inc. (США) и St. Jude Medical (США).

Основными ограничениями ВС ОКТ считают неспособность ремоделировать всю толщину артериальной стенки ввиду сильного затухания сигнала на эритроцитах, а также принципиальную возможность развития ишемии миокарда ввиду необходимости продолжительной окклюзии сосуда баллонным катетером для улучшения визуализации сосудистой стенки. Использование новых технологий (в частности, ОКТ в частотной области) позволяет преодолевать некоторые из этих технических трудностей и способствует более широкому использованию метода в качестве надежного инструмента диагностики и терапии в кардиологии [77].

Пути совершенствования внутрисосудистой ОКТ

Совершенствование метода возможно в нескольких направлениях.

1. *Улучшение тканевых характеристик с помощью аппаратных средств.* Увеличить контрастность изображения фиброзной капсулы и липидной ткани помогает поляризационно-чувствительная ОКТ, измеряющая двулучепреломление ткани [78, 79]. Известно, что хорошо организованные волокна коллагена и гладкомышечные клетки являются более двулучепреломляющими, чем другие неорганизованные компоненты бляшки, такие как липидная ткань. Однако двулучепреломление может быть точно измерено только на относительно большой глубине (например, 200 мкм), которая существенно больше, чем толщина тонкой фиброзной капсулы (65 мкм) в уязвимых бляшках.

Отображение доплер-ОКТ может стать важным инструментом, оценивающим перфузию ткани [80–82].

Обработка изображений позволяет проводить измерения, которые полезны для объективизации диагностики и принятия клинических решений при лечении. Известно, что ОКТ-сигнал определяется коэффициентами рассеяния и ослабления тканей. Попытки измерить эти коэффициенты были сначала выполнены на трупных артериях [83, 84]. Однако бляшки обычно являются многослойными, что затрудняет точное соотнесение гистологических данных и ОКТ-информации. С. Хи и соавт. предложили измерение поперечника разрезанной артерии, в котором каждый компонент бляшки может быть измерен и легко идентифицирован гистологическим методом [85]. ОКТ-изображения на протяжении бляшки показали, что липидная область в верхнем слое демонстрирует интенсивный сигнал, а ослабление сигнала наблюдается только в более глубоких слоях. Для всех видов бляшек были определены коэффициенты обратного рассеяния и коэффициенты ослабления: для кальцинированной ткани ($\mu_1=4,9\pm 1,5 \text{ мм}^{-1}$; $\mu_2=5,7\pm 1,4 \text{ мм}^{-1}$), фиброзной ткани ($\mu_1=8,4\pm 6,4 \text{ мм}^{-1}$; $\mu_2=6,4\pm 1,2 \text{ мм}^{-1}$) и липидной ткани ($\mu_1=28,1\pm 5,9 \text{ мм}^{-1}$; $\mu_2=13,7\pm 4,5 \text{ мм}^{-1}$). Коэффициент ослабления был также измерен для ротационного ОКТ-изображения — здоровая стенка сосуда и утолщение интимы — $2\text{--}5 \text{ мм}^{-1}$; некротическое ядро $>10 \text{ мм}^{-1}$; макрофагальная инфильтрация $>12 \text{ мм}^{-1}$ [86]. Количественный анализ позволил по-новому подойти к интерпретации ОКТ-изображений.

2. *Развитие ОКТ в частотном диапазоне — спектральная ОКТ (Frequency domain OCT).* С появлением техники в частотном диапазоне ОКТ продвинулась от точечных высокоразрешающих изображений к всеобъемлющему трехмерному микроскопическому изображению значительных объемов, сопоставимых с размерами просвета внутренних органов. Это достижение потребовало развития новых лазеров, улучшения спектрометров, создания минимально инвазивных катетеров и эндоскопов, а также разработки новой стратегии обработки оптических сигналов. Последние исследования в сердечно-сосудистой, глазной и желудочно-кишечной клинических областях ОКТ в частотном диапазоне открыли новые возможности для диагностического скрининга больших участков ткани, недоступные ранее. Уже разработаны подходящие катетеры, которые обеспечивают минимально инвазивный доступ к главным коронарным артериям. Как уже упоминалось, главная проблема ВС ОКТ заключается в том, что кровь почти непрозрачна для зондирующего излучения и для исследования требуется на короткое время заменить кровь прозрачным физиологическим раствором. Такая замена безнаказанно, без риска ишемии, может происходить только в течение нескольких секунд. Клинические исследования ОКТ демонстрировали превосходное качество изображения, но предыдущие технологии позволяли получить несколько кадров в секунду, что давало возможность дискретно визуализировать лишь малую часть коронарных артерий. Недавний прогресс — развитие ОКТ в частотном диапазоне — преодолел это ограничение, увеличил скорость отображения до более чем 100 кадров в секунду. Это увеличение позволяет визуализировать длинные сегменты коронарной артерии после короткого (единицы секунд) введения раствора иодиксанола в направляющий катетер и тем самым получить объемные изображения всего участка коронаротромбоза [7, 87]. Возможность визуализировать большой участок артерии крайне важна для проведения ангиопластики и стентирования.

Возможно, важнейшей областью технического развития ОКТ-систем нового поколения станет обработка сигналов. В настоящее время системы способны передавать данные со скоростью 1 Гб/с. Потребуется новые алгоритмы для интерпретации изображений с целью диагностики или для выделения части данных, которые будут интерпретироваться только человеком. Будущая работа, несомненно, приведет к интеграции методов с целью улучшения контраста и молекулярной специфичности ОКТ в частотном диапазоне. Многие из методов, которые были разработаны для ОКТ во временной области, в том числе доплеровская ОКТ [88, 89], поляризационно-чувствительная ОКТ [90–92] и биохимические подходы [93–95], могут быть непосредственно переведены и на новую, частотную платформу. Важно отметить, что многие методы уже реализованы в системах ОКТ в частотной области визуализации потока [96–99] и поляризационно-чувствительной ОКТ [97, 100, 101]. В настоящее время уже более десяти ком-

паний готовы выйти на рынок с системами ОКТ нового поколения.

Заключение. Внутрисосудистая оптическая когерентная томография имеет огромный потенциал для развития понимания и управления атеросклеротической болезнью. До настоящего времени не существует метода, кроме ОКТ, который был бы так полезен в идентификации «уязвимой» бляшки, определении количества кальция и мониторинге стентирования. Метод ОКТ продолжает свое интенсивное развитие, и перспективы для его широкого распространения отличные.

Работа выполнена в рамках ФЦП Минобрнауки РФ «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» 2009–2013 гг., Соглашение №8145; гранта РФФИ №10-02-01175 и гранта Правительства Российской Федерации (Договор №11.G34.31.0017).

Литература/References

1. Руководство по оптической когерентной томографии. Под ред. Gladkoy N.D., Шаховой Н.М., Сергеева А.М. М: Физматлит; 2007; 296 с. *Rukovodstvo po opticheskoy kogerentnoy tomografii* [Handbook of optical coherence tomography]. Pod red. Gladkovoy N.D., Shakhovoy N.M., Sergeeva A.M. [N.D. Gladkova, N.M. Shakhova, A.M. Sergeev (editors)]. Moscow: Fizmatlit; 2007; 296 p.
2. Rollins A.M., Ung-arunyawee R., Chak A., Wong R.C.K., Kobayashi K., Sivak M.V., Izatt J.A. Real-time in vivo imaging of human gastrointestinal ultrastructure by use of endoscopic optical coherence tomography with a novel efficient interferometer design. *Opt Lett* 1999; 24 (19): 1358–1360.
3. Tearney G.J., Boppart S.A., Bouma B.E., Brezinski M.E., Weissman N. J., Southern J.F., Fujimoto J.G. Scanning single-mode fiber optic catheter-endoscope for optical coherence tomography: erratum. *Opt Lett* 1996; 21(12): 912.
4. Tearney G.J., Brezinski M.E., Bouma B.E., Boppart S.A., Pitris C., Southern J.F., et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 1997; 276: 2037–2039.
5. Xi J., Huo L., Wu Y., Cobb M.J., Hwang J.H., Li X. High-resolution OCT balloon imaging catheter with astigmatism correction. *Opt Lett* 2009; 34(13): 1943–1945.
6. Yun S.H., Tearney G.J., Vakoc B.J., Shishkov M., Yelin R., Oh W.Y., et al. Comprehensive volumetric optical microscopy in vivo. *Nat Med* 2006; 12: 1429–1433.
7. Sergeev A.M., Gelikonov V.M., Gelikonov G.V., Feldchtein F.I., Kuranov R.V., Gladkova N.D., et al. In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa. *Optics Express* 1997; 1(13): 432–440.
8. Jäckle S., Gladkova N., Feldchtein F., Terentjeva A., Brand B., Gelikonov G., Gelikonov V., Sergeev A., Fritscher-Ravens A., Freund J., Seitz U., Soehendra S., Schröder N. In vivo endoscopic optical coherence tomography of the human gastrointestinal tract-toward optical biopsy. *Endoscopy* 2000; 32(10): 743–749.
9. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., Schuman J.S., Stinson W.G., Chang W., et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178–1181.
10. <http://www.assomedica.by/Presentations>.
11. Diaz-Sandoval L.J., Bouma B.E., Tearney G.J., Jang I.K. Optical coherence tomography as a tool for percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 492–496.
12. Grube E., Gerckens U., Buellesfeld L., Fitzgerald P.J. Images in cardiovascular medicine. Intracoronary imaging with optical coherence tomography: a new high-resolution technology providing striking visualization in the coronary artery. *Circulation* 2002 Oct 29; 106(18): 2409–2410.
13. Jang I.K., Bouma B.E., Kang D.H., Park S.J., Park S.W., Seung K.B., et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology* 2002 Feb 20; 39(4): 604–609.
14. Jang I.K., Tearney G., Bouma B. Visualization of tissue prolapse between coronary stent struts by optical coherence tomography-comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2001 Nov 27; 104(22): 2754.
15. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Watanabe N., Toyota E., Sukmawan R., et al. Visualization of neointima formation by optical coherence tomography. *Int Heart J* 2005 Nov; 46 (6): 1133–1136.
16. Brezinski M., Saunders K., Jesser C., Li X., Fujimoto J. Index matching to improve OCT imaging through blood. *Circulation* 2001 April 17; 103(15): 1999–2003.
17. Jang I.K., Tearney G.J., MacNeill B.D., Takano M., Moselewski F., Iftima N., et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111: 1551–1555.
18. Yamaguchi T., Terashima M., Akasaka T., Hayashi T., Mizuno K., Muramatsu T., et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol* 2008; 101: 562–567.
19. Prati F., Cera M., Ramazzotti V., Imola F., Giudice R., Albertucci M. Safety and feasibility of a new non-occlusive technique for facilitated intracoronary optical coherence tomography (OCT) acquisition in various clinical and anatomical scenarios. *EuroIntervention* 2007; 3: 365–370.
20. Herrero-Garibi J., Cruz-Gonzalez I., Parejo-Diaz P., Jang I.-K. Optical coherence tomography: its value in intravascular diagnosis today. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(8): 951–962.
21. Rieber J., Meissner O., Babaryka G., Reim S., Oswald M., Koenig A., et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex vivo coronary specimens: a comparison with histology. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 425–430.
22. Brezinski M.E., Tearney G.J., Bouma B.E., Izatt J.A., Hee M.R., Swanson E.A., et al. Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996; 93: 1206–1213.
23. Yabushita H., Bouma B.E., Houser S.L., Aretz H.T., Jang I.K., Schlendorf K.H., et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002 Sep 24; 106(13): 1640–1245.
24. Tearney G.J., Yabushita H., Houser S.L., Aretz H.T., Jang I.K., Schlendorf K.H., et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003; 107: 113–119.
25. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Watanabe N., Toyota E., Neishi Y., et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006 Feb; 97: 1172–1175.
26. Virmani R., Kolodgie P.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–1275.
27. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie P.D. Pathology of unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 349–356.
28. Regar E., Schaar J., Serruys P.W. Images in cardiology. Acute recoil in sirolimus eluting stent: real time, in vivo assessment with optical coherence tomography. *Heart* 2006 Jan; 92(1): 123.
29. Suzuki Y., Ikeno F., Yeung A.C. Drug-eluting stent strut distribution: a comparison between Cypher and Taxus by optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 111–114.
30. Ito S., Itoh M., Suzuki T. Intracoronary imaging with optical coherence tomography after cutting balloon angioplasty for in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 369–370.
31. Matsumoto D., Shite J., Shinke T., et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2007; 28: 961–967.
32. Farooq M.U., Khasnis A., Majid A., Kassab M.Y. The role of optical coherence tomography in vascular medicine. *Vascular Medicine* 2009; 14: 63–71.

33. Kubo T., Imanishi T., Takarada S., Kuroi A., Ueno S., Yamano T., et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007 Sep 4; 50(10): 933–939.
34. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Okura H., Watanabe N., Toyota E., et al. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J* 2006; 152(755): 751–754.
35. Sawada T., Shite J., Garcia-Garcia H.M., Shinke T., Watanabe S., Otake H., et al. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma. *European Heart Journal* 2008 April 7; 29: 1136–1146.
36. Kubo T., Imanishi T., Takarada S., Kuroi A., Ueno S., Yamano T., et al. Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: a coronary angiography and optical coherence tomography investigation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 74–80.
37. Kashiwagi M., Tanaka A., Kitabata H., Tsujioka H., Kataiwa H., Komukai K., et al. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1412–1419.
38. Fujii K., Masutani M., Okumura T., Kawasaki D., Akagami T., Ezumi A., et al. Frequency and predictor of coronary thin-cap fibroatheroma in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris a 3-vessel optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 787–788.
39. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H., Budoff M.J., Eisenberg M.J., Grundy S.M., et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American college of cardiology foundation clinical expert consensus task force (ACCF/AHA writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed tomography) developed in collaboration with the society of atherosclerosis imaging and prevention and the society of cardiovascular computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(3): 378–402.
40. Mintz G.S., Popma J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Chuang Y.C., et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995; 91: 1959–1965.
41. Wexler L., Brundage B., Crouse J., Detrano R., Fuster V., Maddahi J., et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American heart association. Writing group. *Circulation* 1996; 94: 1175–1192.
42. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M.J., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827–832.
43. Carr J.J., Nelson J.C., Wong N.D., McNitt-Gray M., Arad Y., Jacobs J., et al. Calcified coronary artery plaque measurement with cardiac ct in population-based studies: standardized protocol of multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa) and coronary artery risk development in young adults (cardia) study. *Radiology* 2005; 234: 35–43.
44. Callister T.Q., Cooil B., Raya S.P., Lippolis N.J., Russo D.J., Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam ct volumetric method. *Radiology* 1998; 208: 807–814.
45. Mintz G.S., Pichard A.D., Kovach J.A., Kent K.M., Satler L.F., Javier S.P., et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 423–430.
46. Moussa I., Di Mario C., Moses J., Reimers B., Di Francesco L., Martini G., et al. Coronary stenting after rotational atherectomy in calcified and complex lesions. Angiographic and clinical follow-up results. *Circulation* 1997; 96: 128–136.
47. Kubo T., Xu C., Wang Z., van Ditzhuijzen N.S., Bezerra H.G. Plaque and thrombus evaluation by optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27(2): 289–298.
48. Wang Z., Kyono H., Bezerra H.G., Wang H., Garghesha M., Alraies C., et al. Semi-automatic segmentation and quantification of calcified plaques in intracoronary optical coherence tomography images. *J Biomed Opt* 2010; 15: 061711.
49. Lusis A.J. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233–241.
50. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F., Newell J.B., Fuster V., Fallon J.T. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775–778.
51. MacNeill B.D., Bouma B.E., Yabushita H., Jang I.K., Tearney G.J. Intravascular optical coherence tomography: cellular imaging. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 460–465.
52. MacNeill B.D., Jang I.K., Bouma B.E., Iftimia N., Takano M., Yabushita H., et al. Focal and multi-focal plaque distributions in patients with macrophage acute and stable presentations of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2004 Sep 1; 44(5): 972–979.
53. Drexler W., Morgner U., Kartner F.X., Pitris C., Boppart S.A., Li X.D., et al. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett* 1999; 24: 1221–1223.
54. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Ogasawara Y., Watanabe N., Toyota E., et al. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006 Jun 15; 97(12): 1713–1717.
55. Mehanna E.A., Attizzani G.F., Kyono H., Hake M., Bezerra H.G. Assessment of coronary stent by optical coherence tomography, methodology and definitions. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27(2): 259–269.
56. Yao Z.H., Matsubara T., Inada T., Suzuki Y., Suzuki T. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents 6 months and 12 months after implantation: evaluation by optical coherence tomography. *Chin Med J* 2008; 121: 503–507.
57. Gonzalo N., Garcia-Garcia H.M., Serruys P.W., Commissaris K.H., Bezerra H., Gobbens P., Costa M., Regar E. Reproducibility of quantitative optical coherence tomography for stent analysis. *EuroIntervention* 2009; 5(2): 224–232.
58. Rosenthal N., Guagliumi G., Sirbu V. Comparison of intravascular ultrasound and optical coherence tomography for the evaluation of stent segment malapposition. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (A1–A99 (supplement)).
59. Suzuki Y., Ikeno F., Koizumi T., Tio F., Yeung A.C., Yock P.G., Fitzgerald P.J., Fearon W.F. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-stent neointima after stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1(2): 168–173.
60. Guagliumi G., Musumeci G., Sirbu V., Bezerra H.G., et al. Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(5): 531–539.
61. Guagliumi G., Sirbu V., Bezerra H., Biondi-Zoccai G., Fiocca L., et al. Strut coverage and vessel wall response to zotarolimus-eluting and bare-metal stents implanted in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the OCTAMI (Optical coherence tomography in acute myocardial infarction) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(6): 680–687.
62. Guagliumi G., Sirbu V., Musumeci G., Bezerra H.G., Aprile A., Kyono H., et al. Strut coverage and vessel wall response to a new-generation paclitaxel-eluting stent with an ultrathin biodegradable abluminal polymer: optical coherence tomography drug-eluting stent investigation (OCTDES). *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(4): 367–375.
63. Guagliumi G., Sirbu V. Optical coherence tomography: high resolution intravascular imaging to evaluate vascular healing after coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72(2): 237–247.
64. Takarada S., Imanishi T., Liu Y., Ikejima H., Tsujioka H., Kuroi A., Ishibashi K., et al. Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75(2): 202–206.
65. Capodanno D., Prati F., Pawlowsky T., Cera M., La M.A., Albertucci M., et al. Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the assessment of in-stent tissue coverage after stent implantation. *EuroIntervention* 2009; 5(5): 538–543.

66. Onuma Y., Serruys P.W., Perkins L.E., Okamura T., Gonzalo N., Garcia-Garcia H.M., et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation* 2010; 122(22): 2288–2300.
67. Murata A., Wallace-Bradley D., Tellez A., Alviar C., Aboodi M., Sheehy A., Coleman L., Perkins L., et al. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(1): 76–84.
68. Bezerra H.G., Guagliumi G., Valescchi O., Lortkipanidze N., Rosenthal N., Tahara S., Kyono H., et al. Unraveling the lack of Neointimal hyperplasia detected by intravascular ultrasound using optical coherence tomography: lack of spatial resolution or a true biological effect? *J Am Coll Cardiol* 2009; 10(Suppl A): 90A.
69. Finn A.V., Joner M., Nakazawa G., et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115(18): 2435–2441.
70. Cook S., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115(18): 2426–2434.
71. Caldera A.E., Cruz-Gonzalez I., Bezerra H.G., Cury R.C., Palacios I.F., Cockrill B.A., Inglessis-Azuaje I. Endovascular therapy for left main compression syndrome. Case report and literature review. *Chest* 2009; 135(6): 1648–1650.
72. Ishigami K., Uemura S., Morikawa Y., Soeda T., Okayama S., Nishida T., Takemoto Y., et al. Long-term follow-up of neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: evaluation with optical coherence tomography. *Circ J* 2009; 73(12): 2300–2307.
73. Miyoshi N., Shite J., Shinke T., Otake H., Tanino Y., Ogasawara D., Sawada T., Kawamori H., et al. Comparison by optical coherence tomography of paclitaxel-eluting stents with sirolimus-eluting stents implanted in one coronary artery in one procedure — 6-month follow-up. *Circ J* 2010; 74(5): 903–908.
74. Suzuki N., Guagliumi G., Bezerra H.G., Sirbu V., Rosenthal N., Musumeci G., Aprile A., Wang H., et al. The impact of an eccentric intravascular image wire during coronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention* 2011; 6(8): 963–969.
75. Prati F., Regar E., Mintz G.S., Arbustini A., Di Mario C., Jang I.K., Akasaka T., Costa M., et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010; 31(4): 401–415.
76. Regar E., Serruys P.W., Van Leeuwen T.G. *Optical coherence tomography in cardiovascular research*. London: Informa Healthcare; 2007.
77. Prati F., Jenkins M.W., Giorgio A.D., Rollins A.M. Intracoronary optical coherence tomography, basic theory and image acquisition techniques. *Int Journal of Cardiac Imaging* 2011 Feb; 27(2): 251–258.
78. Giattina S.D., Courtney B.K., Herz P.R., Harman M., Shortkroff S., Stamper D.L., et al. Assessment of coronary plaque collagen with polarization sensitive optical coherence tomography (PS-OCT). *Int J Cardiol* 2006 Mar 8; 107(3): 400–409.
79. Nadkarni S.K., Pierce M.C., Park B.H., de Boer J.F., Whittaker P., Bouma B.E., et al. Measurement of collagen and smooth muscle cell content in atherosclerotic plaques using polarization-sensitive optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(13): 1474–1481.
80. Chen Z., Milner T.E., Srinivas S., Wang X., Malekafzali A., Gemert M.J.C., Nelson J.S. Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical Doppler tomography. *Opt Lett* 1997; 22(14): 1119–1121.
81. Drexler W., Fujimoto J. *Optical Coherence Tomography*. Berlin, Heidelberg; 2008.
82. Yazdanfar S., Kulkarni M., Izatt J. High resolution imaging of in vivo cardiac dynamics using color Doppler optical coherence tomography. *Opt Express* 1997; 1(13): 424–431.
83. Levitz D., Thrane L., Frosz M., Andersen P., Andersen C., Andersson-Engels S., et al. Determination of optical scattering properties of highly-scattering media in optical coherence tomography images. *Opt Express* 2004; 12: 249–259.
84. van der Meer F.J., Faber D.J., Baraznji Sassoon D.M., Aalders M.C., Pasterkamp G., van Leeuwen T.G. Localized measurement of optical attenuation coefficients of atherosclerotic plaque constituents by quantitative optical coherence tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2005 Oct; 24(10): 1369–1376.
85. Xu C., Schmitt J.M., Carlier S.G., Virmani R. Characterization of atherosclerosis plaques by measuring both backscattering and attenuation coefficients in optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2008; 13: 034003.
86. van Soest G., Goderie T., Regar E., Koljenovic S., van Leenders G.L., Gonzalo N., et al. Atherosclerotic tissue characterization in vivo by optical coherence tomography attenuation imaging. *J Biomed Opt* 2010; 15: 011105.
87. Tearney G.J., Waxman S., Shishkov M., Vakoc B.J., Suter M.J., Freilich M.I., et al. Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging: first-in-man experience. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 752–761.
88. Izatt J.A., Kulkarni M.D., Yazdanfar S., Barton J.K., Welch A.J. In vivo bidirectional color doppler flow imaging of picoliter blood volumes using optical coherence tomography. *Opt Lett* 1997; 22: 1439–1441.
89. Wang X.J., Milner T.E., Nelson J.S. Characterization of fluid flow velocity by optical Doppler tomography. *Opt Lett* 1995; 20: 1337–1339.
90. de Boer J.F., Milner T.E., van Gemert M.J.C., Nelson J.S. Two dimensional birefringence imaging in biological tissue by polarization-sensitive optical coherence tomography. *Opt Lett* 1997; 22: 934–936.
91. Everett M.J., Schoenenberger K., Colston J.B.W., Da Silva L.B. Birefringence characterization of biological tissue by use of optical coherence tomography. *Opt Lett* 1998; 23: 228–230.
92. Hee M.R., Huang D., Swanson E.A., Fujimoto J.G. Polarization-sensitive low-coherence reflectometer for birefringence characterization and ranging. *J Opt Soc Am B* 1992; 9: 903–908.
93. Applegate B.E., Izatt J.A. Molecular imaging of endogenous and exogenous chromophores using ground state recovery pump-probe optical coherence tomography. *Opt Exp* 2006; 14: 9142–9155.
94. Xu C., Ye J., Marks D.L., Boppart S.A. Near-infrared dyes as contrast-enhancing agents for spectroscopic optical coherence tomography. *Opt Lett* 2004; 29: 1647–1649.
95. Yang C., Choma M.A., Lamb L.E., Simon J.D., Izatt J.A. Protein-based molecular contrast optical coherence tomography with phytochrome as the contrast agent. *Opt Lett* 2004; 29: 1396–1398.
96. An L., Wang R.K. In vivo volumetric imaging of vascular perfusion within human retina and choroids with optical microangiography. *Opt Exp* 2008; 16: 11438–11452.
97. Park B.H., Pierce M.C., Cense B., Yun S.H., Mujat M., Tearney G.J., et al. Real-time fiber-based multi-functional spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μm . *Opt Exp* 2005; 13: 3931–3944.
98. Szkulmowska A., Szkulmowski M., Kowalczyk A., Wojtkowski M. Phase-resolved Doppler optical coherence tomography-limitations and improvements. *Opt Lett* 2008; 33: 1425–1427.
99. Vakoc B.J., Yun S.H., de Boer J.F., Tearney G.J., Bouma B.E. Phaseresolved optical frequency domain imaging. *Opt Exp* 2005; 13: 5483–5493.
100. Oh W.Y., Vakoc B.J., Yun S.H., Tearney G.J., Bouma B.E. Single-detector polarization-sensitive optical frequency domain imaging using high-speed intra a-line polarization modulation. *Opt Lett* 2008; 33: 1330–1332.
101. Yamanari M., Makita S., Madjarova V.D., Yatagai T., Yasuno Y. Fiber-based polarization-sensitive fourier domain optical coherence tomography using b-scan-oriented polarization modulation method. *Opt Exp* 2006; 14: 6502–6515.