

Научно-исследовательский институт кардиологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук»

На правах рукописи

Попов Евгений Викторович

РАДИОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Сазонова Светлана Ивановна

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современные представления о патогенезе ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий	13
1.2 Структура и функция эпикардиальной жировой ткани	15
1.2.1 Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе ишемической болезни сердца	18
1.2.2 Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе фибрилляции предсердий	19
1.3 Оценка эпикардиальной жировой ткани современными методами лучевой диагностики.....	20
1.4 Радиомический анализ цифровых изображений.....	23
1.5 Применение радиомического анализа в диагностике сердечно-сосудистой патологии	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	34
2.1.1 Характеристика пациентов со стабильной ИБС	38
2.1.2 Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий.....	42
2.1.3 Характеристика пациентов контрольной группы.....	44
2.2 Методы исследования.....	45
2.2.1 Мультиспиральная компьютерно-томографическая коронароангиография	45
2.2.2 Сегментация эпикардиальной жировой ткани и получение морфометрических, радиомических показателей эпикардиальной жировой ткани	46
2.2.3 Клинико-инструментальные методы исследования.....	49
2.3 Период наблюдения, конечные и контрольные точки исследования.....	50
2.4 Методы статистической обработки.....	51

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	53
3.1 Радиомический анализ бесконтрастных компьютерно-томографических изображений эпикардиальной жировой ткани у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.....	53
3.1.1 Радиомический фенотип эпикардиальной жировой ткани у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца	55
3.1.2 Исследование значимости радиомических характеристик на бесконтрастных компьютерно-томографических изображениях эпикардиальной жировой ткани в прогнозе острого инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ИБС	60
3.2 Радиомический анализ бесконтрастных компьютерно-томографических изображений эпикардиальной жировой ткани у пациентов с фибрилляцией предсердий	69
3.2.1 Особенности радиомического фенотипа эпикардиальной жировой ткани при различных формах фибрилляции предсердий	69
3.2.2 Ассоциация КТ и радиомических характеристик эпикардиальной жировой ткани с биомаркерами крови	75
3.2.3 Исследование значимости радиомического анализа эпикардиальной жировой ткани в прогнозе рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Несмотря на активное развитие технологий медицинской визуализации, оценка ряда параметров изображений остается недоступной. Это обусловлено тем, что человеческое цветовое зрение имеет пределы, которые не позволяют достоверно идентифицировать минимальные различия цветовых оттенков. Сегодня для повышения информативности анализа медицинских изображений разрабатываются новые технологии извлечения и обработки данных, одной из которых является радиомика [26, 56, 57, 69].

Практическая реализация радиомики заключается в предварительной обработке изображений, сегментации зон интереса с использованием ручных, полуавтоматических или автоматических алгоритмов, выборе изучаемых признаков и проведении статистического анализа. Радиомика применима в том числе и к DICOM-изображениям, получаемым лучевыми методами исследования [21, 57, 86]. В частности, данный метод дает возможность оценить гетерогенность ткани и может применяться для фенотипирования патологического образования [5, 24, 26]. В практической медицине радиомика уже нашла широкое применение в онкологии, где используется в качестве скринингового метода для фенотипирования различных видов рака, для прогноза выживаемости больных со злокачественными новообразованиями, выбора специфической терапии, оценки ответа на системную или таргетную терапию [26, 94, 96, 98].

Клиническая значимость применения радиомического анализа медицинских изображений у пациентов кардиологического профиля на сегодняшний день изучена недостаточно. Наибольшее количество исследований, связанных с радиомикой, направлено на дифференциальную диагностику кардиомиопатий при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7, 11, 32, 72, 83], а также на поиск радиомических признаков нестабильности атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях на компьютерно-томографических коронароангиограммах (КТ-КАГ) [44, 46, 50, 75]. В частности, Kolossváry M. et al.

и ряд других авторов показали, что при анализе КТ-КАГ радиомические критерии нестабильности АСБ превосходят по диагностической точности стандартные КТ-признаки [44, 46, 48, 50]. Следует подчеркнуть, что в данных работах оценивали изображения, полученные после внутривенного введения рентгеноконтрастных лекарственных средств, при этом клиническая значимость радиомического анализа бесконтрастных КТ-изображений сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) остается не изученной.

В последние годы активно изучается возможность использования морфометрических показателей эпикардального жира (ЭЖТ), определенных различными визуализирующими методами (эхокардиография, компьютерная томография), в качестве маркеров прогрессирования атеросклероза коронарных артерий (КА) и предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), а также нарушений сердечного ритма [2, 3, 12, 37, 92, 97]. Основанием для этого послужили исследования, в которых было показано, что ЭЖТ является сложным эндокринным органом, продуцирующим целый ряд биологически активных веществ, влияющих на состояние коронарных артерий [34, 51, 93, 103, 108, 114]. Однако результаты этих работ неоднозначны. В ряде исследований показана ассоциация объема или плотности ЭЖТ с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но в других исследованиях [2, 3, 12, 37, 85, 95, 108] подтвердить ассоциацию показателя объема ЭЖТ с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения КА не удалось. Поэтому мы предположили, что прогрессирование атеросклероза сосудов сердца в большей степени ассоциировано не с количественными, а с качественными рентгенологическими характеристиками ЭЖТ, отражающими ее текстуру. Для получения таких характеристик, предположительно, можно использовать радиомический анализ бесконтрастных КТ-изображений сердца, а выявленные новые биомаркеры применять на практике в качестве скрининговых критериев при оценке риска у больных с подозрением на ИБС.

Ишемическая болезнь сердца зачастую сопровождается нарушениями ритма, в частности фибрилляцией предсердий (ФП), имеющей широкую

распространённость в мировой популяции [40, 81, 83, 92]. В настоящее время одним из методов лечения ФП является радиочастотная катетерная абляция (РЧА), эффективность которой не является абсолютной. Разработанные на сегодняшний день прогностические модели рецидива ФП после РЧА учитывают многие клинические и инструментальные факторы, однако их точность недостаточна: данные модели до сих пор не валидизированы и нуждаются в доработке [27, 33, 42]. Известно, что ЭЖТ является плохим проводником электрического тока, а эффективность РЧА зависит от структурного состояния этой ткани [70, 97, 101, 106, 112]. Кроме того, на успех интервенционного вмешательства влияют выраженность жировой инфильтрации и электрического ремоделирования миокарда предсердий. В связи с этим радиомические характеристики ЭЖТ предсердий и всего миокарда могут рассматриваться как потенциальные предикторы эффективности РЧА ФП.

Таким образом, возможности клинического применения радиомического анализа бесконтрастных КТ-изображений сердца у пациентов с ИБС, а также у больных с ФП на сегодняшний день не исследованы. Между тем определение диагностической и прогностической ценности радиомического подхода у данных категорий больных является важной задачей лучевой диагностики и кардиологии, решение которой позволит выявить новые рентгенологические скрининговые критерии атеросклеротического поражения КА и предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также улучшить отбор пациентов на РЧА ФП.

Гипотеза исследования

Радиомические (текстурные) показатели ЭЖТ на бесконтрастных КТ-изображениях сердца ассоциированы с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также позволяют прогнозировать отдаленные исходы РЧА у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Цель исследования

Исследовать прогностическую ценность радиомических (текстурных) показателей ЭЖТ на бесконтрастных компьютерных томограммах сердца у

пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе подвергшихся РЧА.

Задачи исследования

1. Изучить взаимосвязь радиомических характеристик ЭЖТ на бесконтрастных компьютерных томограммах сердца с выраженностью обструктивного атеросклеротического поражения коронарного русла у больных стабильной ИБС.

2. Оценить наличие ассоциации между КТ радиомическими показателями ЭЖТ и частотой развития острого инфаркта миокарда в течение 5 лет у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих показаний для реваскуляризации миокарда.

3. Определить особенности текстурных показателей ЭЖТ на КТ-изображениях сердца при различных формах фибрилляции предсердий.

4. Изучить взаимосвязь между радиомическими характеристиками ЭЖТ и биомаркерами крови у больных с фибрилляцией предсердий.

5. Исследовать значимость текстурных характеристик ЭЖТ в прогнозе эффективности РЧА фибрилляции предсердий.

Научная новизна

Впервые установлено, что у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих показаний для реваскуляризации миокарда, радиомические характеристики Size Zone Gray Level Non-Uniformity (неоднородность зоны уровня серого цвета) матрицы Gray Level Size Zone Matrix (матрицы зоны уровня серого цвета) и Gray Level Variance матрицы Gray Level Co-occurrence Matrix (матрица совместных оттенков серого цвета) на бесконтрастных КТ-изображениях ЭЖТ ассоциированы с частотой развития острого инфаркта миокарда в течение 5 лет. В то же время корреляционные взаимосвязи между радиомическими характеристиками ЭЖТ и степенью стеноза коронарных артерий отсутствуют.

Впервые показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий радиомический фенотип эпикардальной жировой ткани зависит от наличия коронарного атеросклероза. При этом радиомические характеристики дают возможность прогнозировать эффективность радиочастотной абляции ФП лишь у

пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий. У пациентов с ФП на фоне стабильной ИБС радиомический анализ КТ-изображений ЭЖТ прогностической значимости не имеет.

Впервые выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь текстурных характеристик ЭЖТ, включая ее рентгенологическую плотность, и концентрации метанефрина крови больных с фибрилляцией предсердий. Эти данные косвенно подтверждают ранее высказанное предположение о влиянии ЭЖТ на ганглионарные сплетения, залегающие в ней, и на локальный синтез катехоламинов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы дополняют существующие знания о роли эпикардиальной жировой ткани в патогенезе ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий, а также расширяют современные представления о значимости радиомического анализа КТ-изображений сердца в кардиологии.

Обнаруженные ассоциации между радиомическими характеристиками эпикардиальной жировой ткани на КТ-изображениях и частотой развития ОИМ в течение 5 лет у пациентов со стабильной ИБС без показаний для реваскуляризации могут стать основанием для использования радиомического анализа при разработке шкал сердечно-сосудистого риска.

Разработан способ прогнозирования риска позднего постаблационного рецидива фибрилляции предсердий на основе радиомического анализа эпикардиальной жировой ткани.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Радиомический фенотип КТ-изображений эпикардиальной жировой ткани больных со стабильной ИБС отличается от такового у пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным КТ-КАГ. При этом радиомические характеристики ЭЖТ не ассоциированы со степенью атеросклеротического стенозирования коронарных артерий.

2. У пациентов со стабильной ИБС радиомические характеристики бесконтрастных КТ-изображений эпикардальной жировой ткани ассоциированы с частотой развития ОИМ в течение 5 лет.

3. Радиомические характеристики дают возможность прогнозировать эффективность радиочастотной абляции ФП у пациентов без атеросклероза коронарных артерий.

Методология и методика исследования

Научно-квалификационная работа является исследованием, выдвигающим научную гипотезу, ретроспективным, динамическим (продольным), наблюдательным, проспективным (когортным), контролируемым и нерандомизированным.

Объект исследования: пациенты с ИБС, фибрилляцией предсердий, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой, имеющие показания для проведения неинвазивных визуализирующих методов диагностики, проходивших обследование и лечение на базе консультативно-диагностического отделения или отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электростимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ. На мультиспиральную компьютерно-томографическую коронароангиографию (МСКТ-КАГ) были направлены 68 (43%) больных с диагнозом ИБС и наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий (I20.8), 69 (44%) – с фибрилляции предсердий (I48), 20 пациентов (13%) с подозрением на коронарный атеросклероз, который не был подтвержден по результатам МСКТ-КАГ и они были определены в группу контроля.

Предмет исследования: рентгенологические и радиомические показатели эпикардальной жировой ткани, качественные и количественные КТ-признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, лабораторные показатели крови, данные клинико-инструментальных методов обследований, морфометрические, медицинские информационные системы.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения и результаты научно-квалификационной работы внедрены в клиническую практику и образовательный процесс НИИ кардиологии Томского НИМЦ. По результатам исследования получен патент на изобретение «Способ прогнозирования риска позднего постаблационного рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий без структурно-функциональных изменений миокарда на основе радиомического анализа эпикардальной жировой ткани» (RU № 2022113357 от 02.02.2023 г.). Научным коллективом была зарегистрирована база данных «Регистр профиля пациента с фибрилляцией предсердий с данными кардиовизуализации (RAFPCI)» (№ RU 2023621854 от 23.06.2023 г.).

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки ($n=157$), использованием современных методов диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий, применением соответствующих современных программ обработки изображений, а также использованием адекватных поставленным цели и задачам исследования методов статистического анализа.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в анализе литературы, постановке цели и формулировании задач научно-квалификационной работы, формировании дизайна исследования. В ходе выполнения работы автор лично осуществлял отбор пациентов для исследования, скрининг и обработку компьютерно-томографических изображений, создание базы данных, сбор первичных данных и их обработку, работу с архивом и медицинскими информационными базами данных г. Томска, статистический анализ и интерпретацию результатов, подготовку научных публикаций, представление полученных результатов диссертационной работы в виде стендовых и устных докладов на российских и международных конференциях.

Апробация работы

Выполнены устные доклады, представляющие результаты диссертационного исследования, на следующих конференциях.

1. Форум молодых кардиологов: спорные вопросы и инновации в современной кардиологии, 3-4 июня 2021 (онлайн-формат).

2. XXI научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» в рамках Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 28–29 апреля 2022 г. (Томск).

3. VII Съезд врачей-рентгенологов, радиологов, врачей ультразвуковой диагностики и врачей по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению Сибирского Федерального округа, 18–19 мая 2022 г. (Новосибирск).

4. VII Международная научно-практическая конференция «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения» (МЕЕИР-VII), посвященная 65-летию образования филиала № 2 Государственного научного центра – института биофизики, 21–22 марта 2023 г. (Томск).

5. Четвертый Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 26–28 апреля 2023 г. (Томск).

6. Юбилейный X Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием, 22–23 июня 2023 г. (Кемерово).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (71% из Перечня рецензируемых научных изданий, относящихся к категориям К1 и К2), из них 6 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования

WOS / Scopus; 1 патент на изобретение (патент RU 2789384 C1, 02.02.2023), 1 зарегистрированная база данных (свидетельство RU 2023622094, 23.06.2023); 7 тезисов в материалах всероссийских конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 таблицами, 13 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования; главы собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 122 источника, из них 20 отечественных и 102 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о патогенезе ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий

Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий занимают не только лидирующие позиции по количеству выявляемых случаев, но и по частоте смерти и инвалидизации взрослого трудоспособного населения развитых стран мира. Ранняя диагностика указанных заболеваний, а также устранение модифицируемых факторов риска имеют первостепенное значение для увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с данной патологией [22, 29, 33, 92].

Ишемическая болезнь сердца, согласно общепринятому определению, – это хроническое заболевание, для которого характерно полное или частичное нарушение кровоснабжения сердечной мышцы из-за невозможности коронарных артерий обеспечивать адекватный потребностям приток крови, приводящий к недостатку необходимого количества кислорода и энергетических ресурсов в миокарде [22, 29].

Основная причина ИБС – атеросклеротическое поражение КА. Атеросклероз – заболевание, поражающее артериальную систему организма человека, имеющее сложную природу и зависящее от множества факторов. Развитие атеросклероза КА происходит в результате эндотелиальной дисфункции, приводящей к повышенному накоплению липидов в эндотелии. По мере увеличения аккумуляции липидов и повреждения эндотелия активируются пролиферативные процессы и фиброгенез, а вокруг поврежденного участка артерии разрастается соединительная ткань. Со временем на месте поврежденного участка образуется фиброатерома с липидным ядром и соединительнотканной капсулой [22, 29]. Клинически атеросклеротическое поражение КА может не проявляться многие годы, но по мере роста атеросклеротической бляшки у пациента возникает ряд типичных проявлений коронарной недостаточности:

появление одышки, ангинозных болей в области сердца с иррадиацией в левую половину тела, купируемых нитратами [22, 29]. Без должного терапевтического воздействия с течением времени тонкая соединительнотканная капсула истончается за счет деструктивных воспалительных процессов и некроза липидного ядра, что может привести к разрыву АСБ. На месте разрыва бляшки начинаются процессы тромбообразования, что приводит к полному или частичному перекрытию просвета КА и нарушению кровоснабжения миокарда. Следует отметить, что модифицируемых факторов риска разрыва АСБ и развития инфаркта миокарда (ИМ) до сих пор не выявлено.

Фибрилляция предсердий – нарушение сердечного ритма, которое характеризуется полным расстройством синхронизации сокращений предсердий и желудочков. Частота встречаемости ФП в человеческой популяции составляет 1–2% и увеличивается с возрастом. Фибрилляция предсердий является наиболее распространённым нарушением сердечного ритма, прогрессирование которого зачастую приводит к тромбоэмболическим осложнениям и сердечной недостаточности (СН) [25, 84, 92]. На сегодняшний день определены факторы риска, способствующие развитию и прогрессированию ФП. К ним относятся малоподвижный образ жизни, курение, употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет, обструктивное апноэ во время сна и артериальная гипертензия. Все вышеперечисленные факторы способствуют структурному и электрическому ремоделированию миокарда предсердий, электрической неоднородности и электрической диссоциации электрофизиологических параметров сердечной мышцы. В свою очередь нарушение электрофизиологии миокарда обеспечивает образование аритмогенного субстрата. Наиболее часто такие зоны образуются в устьях легочных вен или в зоне впадения полых вен. Электрофизиологический механизм очаговой электрической активности основан на re-entry – явлении, при котором электрический импульс, совершая в миокарде движение по замкнутому кругу (петле, кольцу), возвращается к месту своего возникновения. В результате этого возникают постоянно меняющиеся, циркулирующие в различных направлениях электрические импульсы [1, 12, 19, 30, 40, 70]. Постоянная

патологическая электрическая активность приводит к функциональному ремоделированию миокарда предсердий. Структурное ремоделирование миокарда может возникать из-за наличия воспалительных процессов, гипертрофии, фиброза и апоптоза кардиомиоцитов [81, 92, 106, 107].

Фиброз миокарда – важный фактор развития, прогрессирования и рецидива ФП. В нормально функционирующем миокарде фибробласты служат матриксом для миокарда, образуют клеточный каркас и обеспечивают равномерное, непрерывное и быстрое распространение электрических импульсов по миокарду предсердий. При патологических процессах (гипертрофия, воспаление и т. д.) кардиомиоциты дифференцируются в миофибробласты, что приводит к росту внеклеточного матрикса и изменению архитектоники миокарда. По мере прогрессирования фибробластических процессов миокард становится более неоднородным, нарушается межклеточная проводимость, появляется электрическое разобщение и аритмогенные зоны [76, 84, 106, 107].

Еще одним фактором, повышающим риск ФП, является увеличение объема эпикардиальной жировой ткани [12, 19, 40, 89, 97, 112]. Патогенез связывают с паракринными эффектами ЭЖТ, приводящими к усилению фиброза и жировой инфильтрации в миокарде предсердий, которые в свою очередь приводят к электрической гетерогенности структуры миокарда левого предсердия [55]. Кроме того, ЭЖТ может непосредственно воздействовать на активность автономной нервной системы сердца, а именно на нервные ганглии, залегающие в эпикардиальных жировых подушечках, и тем самым способствовать поддержанию и развитию ФП [101, 112, 113].

1.2 Структура и функция эпикардиальной жировой ткани

Эпикардиальная жировая ткань является одним из жировых депо организма человека. Уникальной особенностью ЭЖТ является ее тесная анатомическая и физиологическая связь с миокардом и сосудами сердца. Эпикардиальная жировая ткань расположена между перикардом и миокардом в предсердно-желудочковых

и межжелудочковых бороздах. В составе ЭЖТ присутствуют адипоциты, нервные клетки, ганглии и клетки иммунной системы. Кровоснабжение ЭЖТ и миокарда происходит из одинаковых источников из-за отсутствия фасции между ними, что способствует взаимному обмену биологически активными веществами (БАВ). Адипоциты ЭЖТ отличаются размерами от аналогичных клеток других жировых депо человеческого организма. Также в ЭЖТ содержится большее количество незрелых преадипоцитов. В норме масса ЭЖТ составляет до 20% массы сердца и около 1–2% массы всей жировой ткани организма. Основная роль ЭЖТ – обеспечение защиты сердечной мышцы: окружая сердце, ЭЖТ служит буфером и создает механический барьер. Адипоциты способны абсорбировать излишки жирных кислот, активных форм кислорода и прочих метаболитов. При гипоксии и ишемии ЭЖТ генерирует тепло и различные соединения для уменьшения повреждающего эффекта [35, 61].

С увеличением объема ЭЖТ повышается секреция провоспалительных адипокинов и цитокинов – интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1), адренomedулина, фосфолипазы А2, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), моноцитарного хемоаттрактивного белка 1 (MCP-1), оментина, лептина, висфатина, резистина. Эпикардальная жировая ткань оказывает паракринное влияние на миокард и иные структуры сердца. Наиболее изученными БАВ, продуцируемых ЭЖТ, являются адипоцитокины, играющие роль в липидном, углеводном и пуриновых обмене. Адипоцитокины участвуют в нормальном и патологическом функционировании миокарда: процессах гипертрофии, апоптозе, фиброзе и метаболических процессах [35, 61, 77, 110, 114].

Лептин – наиболее изученный адипоцитокин, представляющий собой циркулирующий белок, который продуцируют преимущественно адипоциты. У женщин количество лептина в сыворотке крови имеет более высокую концентрацию [35, 61, 114]. Концентрация лептина в крови прямо коррелирует с количеством энергетических ресурсов, поступающих в организм. Также установлено участие лептина в иммунных реакциях. Лептин обладает

провоспалительными и протромбогенными свойствами, в связи с чем при общем ожирении с повышением уровня лептина повышаются и риски атерогенеза. При высоких уровнях лептина увеличивается частота пароксизмов фибрилляции предсердий. Согласно данным экспериментальных исследований лептин оказывает влияние на электрические параметры кардиомиоцитов, изменяя длительность потенциала действия. Лептин участвует в процессах ремоделирования миокарда при фибрилляции предсердий и после инфаркта миокарда [1, 35, 65, 116].

Адипонектин обладает противоположными лептину свойствами. В частности, за счет регуляции метаболизма жирных кислот и глюкозы адипонектин оказывает кардиопротективный эффект. Противовоспалительный и антиатерогенный эффекты достигаются через снижение сосудистого воспаления, уменьшение адгезии моноцитов и трансформации макрофагов в пенистые клетки. У больных с ИБС сниженный уровень адипонектина является независимым фактором риска развития неблагоприятных ССС. Адипонектин защищает миокард от продуктов окисления при ишемии, регулирует метаболизм миокарда [1, 35, 61, 110]. Одно из самых важных свойств адипонектина – это его антиатерогенный эффект. Эксперименты на животных показали, что при отсутствии адипонектина и блокировке его рецепторов атеросклеротическое поражение развивается быстрее. В то же время повышенная экспрессия рецепторов к адипонектину ассоциирована с уменьшением развития и прогрессирования утолщения интимы, являющейся первой стадией атеросклеротического процесса. Адипонектин регулирует продукцию оксида азота (NO), защищает эндотелий от активных форм кислорода, что позволяет ускорить восстановление эндотелия и ингибировать процесс превращения макрофагов в пенистые клетки [1, 109, 116].

Висфатин – адипоцитокин, продуцируемый ЭЖТ и участвующий в паракринном регулировании сердечно-сосудистой деятельности. Висфатин оказывает инсулиноподобный эффект и участвует в воспалительных процессах при сахарном диабете 2-го типа (СД 2). Повышенная экспрессия висфатина в

некоторых исследованиях коррелирует с развитием острого коронарного синдрома. Наличие висфатина в гладкомышечных клетках стенок коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, ассоциировано с наличием нестабильных АСБ [1, 109, 116].

Оментин или эндотелиальный лектин – белок, продуцируемый адипоцитами ЭЖТ. Пониженный уровень оментина в крови наблюдается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Показано, что оментин защищает эндотелий от повреждения и уменьшает вероятность развития эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 2-го типа (СД 2). Следует отметить, что большинство данных, касающихся патофизиологической роли адипоцитокинов, было получено в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных [1, 109, 116].

1.2.1 Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе ишемической болезни сердца

Функциональная близость эпикардиальной жировой ткани и коронарных артерий создает основу для их взаимного физиологического влияния. Доказано, что эпикардиальная жировая ткань играет немаловажную роль в прогрессировании атеросклеротического поражения коронарных артерий [100]. В ЭЖТ содержится большое количество макрофагов, тучных клеток и CD8 Т-лимфоцитов. Установлено, что у пациентов с ИБС эпикардиальная жировая ткань в большей степени инфильтрирована провоспалительными макрофагами M1, количество которых увеличивается при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Характерно, что у пациентов с ИБС ЭЖТ продуцирует повышенное количество провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, MCP1, факторы некроза опухоли, а также адипоцитокины. Наличие депо липидов в ЭЖТ способствует их переходу в атеросклеротические бляшки. Данные механизмы усиливают воспалительную реакцию и прогрессирование атеросклероза. Кроме того, показано, что

увеличение объема ЭЖТ приводит к митохондриальной дисфункции и нарушению метаболизма кардиомиоцитов [23, 37, 51, 76, 113]. Ишемическая болезнь сердца ассоциирована с более низкой концентрацией адипонектина в ЭЖТ, но с более высоким содержанием резистина. Резистин в свою очередь снижает чувствительность тканей к инсулину, обладает провоспалительными свойствами, способствует продукции эндотелина-1 и моноцитарного хемотаксического протеина-1, сопряженных с эндотелиальной дисфункцией [13].

1.2.2 Роль эпикардальной жировой ткани в патогенезе фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий часто развивается у пациентов с ожирением. Увеличенный объем ЭЖТ также ассоциирован с более высокой вероятностью аритмии. Данный факт объясняют тем, что, помимо паракринного воздействия, ЭЖТ способна напрямую инфильтрировать миокард и изменять его электрофизиологические свойства ввиду низкой электропроводности жировой ткани. Эпикардальная жировая ткань является локальным источником медиаторов воспаления, которые способствуют отложению коллагена в предсердиях и развитию фиброза [70, 76, 81, 87, 89, 101, 111].

В нескольких исследованиях, выполненных на аутопсийном материале, показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий степень фиброза эпикардальной жировой ткани и степень фиброза миокарда обоих предсердий прямо коррелируют [1, 12, 19, 23]. Кроме того, количество фиброжировых инфильтратов в миокарде правого предсердия коррелирует с формой фибрилляции предсердий (пароксизмальная или персистирующая). Данные результаты позволили предположить, что повышение степени фиброза связано с прогрессированием аритмии. Большое влияние на формирование фиброза в жировой ткани оказывают активированные макрофаги. Эти клетки секретируют трансформирующий фактор роста TGF- β , который стимулирует миофибробластоподобную дифференцировку преадипоцитов [111].

1.3 Оценка эпикардальной жировой ткани современными методами лучевой диагностики

Толщина и объем ЭЖТ могут изменяться в зависимости от общего количества жировой ткани в организме, а также при различных патологических состояниях. Поэтому сопоставление толщины или объема ЭЖТ, а также любых других получаемых параметров с прогрессированием либо исходом сердечно-сосудистой патологии является целью многочисленных исследований последних лет. Характеристики ЭЖТ можно точно определить, используя методы медицинской визуализации.

Ультразвуковой метод исследования. Наиболее простым методом является измерение толщины ЭЖТ с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ). При этом полученные значения толщины ЭЖТ тесно коррелируют с толщиной и объемом ЭЖТ, измеренными с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и МРТ [71]. Для измерения толщины ЭЖТ методом ЭХО-КГ наиболее часто используют следующую методику: ЭЖТ измеряют на стенке правого желудочка в парастернальной проекции, где толщина эпикардального жира максимальна [58]. Метод активно используется в клинической практике, и на сегодняшний день проведено множество исследований, в которых оценивали ассоциацию толщины ЭЖТ с изменениями липидного обмена, выраженностью воспалительных процессов, а также с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Было установлено, что толщина ЭЖТ, определенная методом ЭХО-КГ, может служить предиктором развития осложнений метаболического синдрома. Несмотря на доступность, безопасность, относительную простоту метода, его результаты имеют высокую зависимость от оператора. Кроме того, измерить весь объем ЭЖТ при помощи ультразвука не представляется возможным. В настоящее время наиболее точными методами измерения объема ЭЖТ считаются МСКТ и МРТ.

Мультиспиральная компьютерная томография. Для оценки характеристик ЭЖТ методом рентгеновской компьютерной томографии в большинстве случаев не требуется использовать контрастное усиление. Мультиспиральная компьютерная томография обладает высоким пространственным разрешением и позволяет получить изображение сердца целиком, что делает этот метод идеальным для оценки ЭЖТ. Процесс регистрации рентгеновских изображений ЭЖТ ничем не отличается от стандартизованного способа получения изображений сердца – это бесконтрастная компьютерная томография (Ca-scoring), выполняемая в ЭКГ-синхронизированном режиме с напряжением трубки 120 мА, скоростью оборота трубки 400 мс, толщиной срезов 1,25 мм [16, 91, 107]. Для жировой ткани известны значения плотности, то есть меры прохождения пучка рентгеновского излучения через анатомическое образование. Как правило, для оценки ЭЖТ ориентируются на значения плотности от –30 до –190 HU (единиц Хаунсфильда), где наименьшему значению соответствует наиболее высокая плотность ткани. Измерение ЭЖТ происходит при ручном, полуавтоматическом и автоматическом вариантах сегментации данной ткани в пределах перикарда и в области от бифуркации легочного ствола до верхушки сердца [79, 121]. Увеличение плотности жировой ткани считается маркером воспалительных процессов. Плотность может меняться в отсроченной фазе исследования с контрастным усилением по мере проникновения контраста в слои ЭЖТ. Изменение КТ-плотности ЭЖТ связано со структурными изменениями: гипертрофией, гиперплазией и фиброзом адипоцитов. При этом для гипертрофии и гиперплазии ЭЖТ характерна наиболее низкая плотность. Для пациентов с ИБС характерно увеличение плотности и объема ЭЖТ, что обусловлено процессами воспаления и фиброза. Согласно современным исследованиям увеличение объема ЭЖТ ассоциировано с повышенной частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [103, 108]. Мультиспиральная компьютерная томография позволяет оценивать не только весь объем ЭЖТ, но и ее локальные накопления. В частности, оценка периваскулярной жировой ткани (ПЖТ) стала возможной благодаря появлению

специального программного обеспечения, которое автоматически (с помощью известных показателей плотности ЭЖТ) выделяет жировую ткань, расположенную по ходу коронарной артерии. По данным различных исследований, увеличение толщины ПЖТ вокруг передней нисходящей артерии (ПНА) является независимым предиктором прогрессирования ИБС [41]. В 2018 г. Mancio J. et al. предложили при анализе рутинных коронарных КТ-ангиограмм применять индекс аттенуации сигнала жировой ткани (FAI) [68]. Данный показатель определяется как стандартизованное среднее ослабление излучения жировой ткани в интересующей области (в пределах заданного окна от -190 до -30 единиц Хаунсфилда, HU). Было показано, что FAI обладает высокой чувствительностью и специфичностью для определения воспаления ПЖТ, что подтверждено при сравнении с гистологическими образцами жировой ткани. Установлено, что FAI тесно связан с локальными воспалительными процессами в области АСБ и отражает их нестабильность [2, 10, 34, 43, 67, 68]. Кроме того, показано, что высокие значения FAI ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Магнитно-резонансная томография. Использование МРТ для измерения толщины и объема ЭЖТ обладает как рядом преимуществ, так и недостатками по сравнению с МСКТ. Магнитно-резонансная томография – это метод неинвазивной визуализации без лучевой нагрузки, который позволяет получать изображения с высоким пространственным разрешением [71]. В то же время использование МРТ для оценки характеристик ЭЖТ не нашло широкого применения. Это связано с длительностью протоколов регистрации изображений и сложностью постпроцессинговой обработки. Отсутствие простых инструментов сегментации также осложняет применение МРТ в рутинной практике. На МР-изображениях ЭЖТ измеряют в двух проекциях: аксиальной четырехкамерной и по короткой оси сердца. Объем ЭЖТ вычисляется сложением толщины ЭЖТ, измеренной по длинной и короткой осям. Также использование магнитно-резонансной спектроскопии позволяет оценивать внутримиокардиальное содержание липидов [71].

Радионуклидные методы визуализации эпикардиальной жировой ткани. К методам радионуклидной визуализации, позволяющим оценивать физиологические и патофизиологические процессы в органах и тканях, относят позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [4, 15, 18, 90]. Эти методы можно применять для оценки особенностей метаболизма белой и бурой жировой тканей (БЖТ) [90]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в настоящее время для визуализации жировой ткани не используется. Однако позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), являющаяся самым распространённым способом оценки состояния метаболизма тканей, может быть использована для оценки БЖТ. Радионуклидное исследование БЖТ выполняется обязательно на фоне функциональной (холодовой или фармакологической) стимуляции. При холодной стимуляции активизируется термогенез и метаболизм БЖТ, в связи с чем ^{18}F -ФДГ, являясь аналогом глюкозы, накапливается в этой зоне. В то же время накопление ^{18}F -ФДГ указывает лишь на усиленный гликолиз, но не дает информации о метаболизме жирных кислот и окислительных реакциях. Новые радиофармацевтические препараты (РФП) на основе изотопов фтора, кислорода и углерода могут дать более полную картину о протекающих окислительных процессах, поглощении жирных кислот. В то же время использование ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки состояния БЖТ ограничено по ряду причин, одной из которых является высокая стоимость исследования [90]. Альтернативным методом оценки структурных особенностей ЭЖТ может стать радиомический анализ рентгеновских изображений.

1.4 Радиомический анализ цифровых изображений

Для медицинской науки вопрос персонализации диагностики и лечения является приоритетным. Изначально предполагалось реализовывать персонализацию медицины через генетику [27, 28]. Но в последние годы для этого начали применять новые методы анализа диагностических изображений, в

частности радиомический подход. Радиомика – это метод анализа изображений, основанный на сопоставлении количественных показателей (радиомических признаков) различных цветовых оттенков [21, 50, 63, 78, 85, 96, 99, 118]. Изначально радиомика применялась в основном для анализа фотографий земли, полученных с помощью орбитальных спутников, но с развитием технологий медицинской визуализации специальное программное обеспечение позволило оценивать и пространственное распределение цветовых оттенков на медицинских изображениях. Радиомические показатели отражают структурные особенности тканей (форму, неоднородность), поэтому в сочетании с клиническими, гистологическими, геномными и протеомными данными могут использоваться для решения клинических задач [54, 78, 80, 85, 86, 88, 94, 96, 98, 118].

Процесс радиомического анализа медицинских изображений разделяется на несколько этапов.

Первый этап представляет собой получение качественного медицинского изображения изучаемого объекта. Наличие артефактов, размытости, зернистости осложняет радиомический анализ и может исказить результаты.

Второй этап – предварительная обработка полученного изображения с применением различных алгоритмов реконструкции.

Третий этап – выделение части изображения для последующего анализа. С этой целью область интереса (ROI – region of interest) для сегментации выбирается с помощью ручных, полуавтоматических или автоматических методов. При ручной сегментации границы области, а также весь ее объем оператор выбирает самостоятельно, ориентируясь на анатомию и собственный диагностический опыт. При полуавтоматическом варианте оператор лишь незначительно регулирует выделение области интереса, указывая программе некоторые ориентиры. При автоматической сегментации с помощью специализированного программного обеспечения компьютер самостоятельно выделяет область интереса по заранее заданным оператором параметрам. Автоматическая сегментация отличается высокой точностью и воспроизводимостью, но только при условии идеально полученного

изображения – без артефактов и иных помех. На данный момент какого-либо определенного стандарта для сегментации изображений не установлено, но с развитием систем искусственного интеллекта и возможностей глубокого обучения нейросетей все чаще применяются полуавтоматические и автоматические методы сегментации [21, 56, 57, 102, 118].

Независимо от использования способа сегментации необходимо придерживаться некоторых условий. В частности, алгоритм сегментации должен быть воспроизводимым, то есть неоднократное повторение оператором или компьютером обработки одних и тех же данных должно приводить к постоянному результату. Алгоритм должен быть последователен и решать поставленную задачу без лишних этапов анализа. Точность определения и выделения области интереса на изображениях является важным условием для полуавтоматических и автоматических методик сегментации. Последнее условие – затрата времени: получение результата не должно отнимать много времени у исследователя независимо от выбранного метода сегментации [21, 56, 57, 102, 118]. Последний, четвертый этап радиомического анализа – получение радиомических показателей интересующей области. Эти показатели представляют собой математическое отображение соотношений оттенков на изображении, выраженных в числовых значениях.

Радиомические показатели. Предполагается, что радиомические показатели имеют патофизиологический и патоморфологический смысл, отражают текстуру ткани, ее неоднородность, форму (геометрические особенности) и жесткость, в связи с чем могут быть использованы для решения клинических и фундаментальных медицинских задач.

Радиомические показатели разделяются на статистику первого и второго порядка. Статистика первого порядка отражает наиболее простые распределения значений цветовых оттенков отдельных вокселей, без учета их пространственных соотношений. Эти показатели легко представить в виде гистограмм, отображающих значения минимума, максимума, среднего, медианы и однородности интенсивности цвета на изображении, а также асимметрии и

эксцесса гистограммы распределения цветовых оттенков. Показатели статистики второго порядка характеризуют текстуру ткани, так как описывают статистические связи и отношения между вокселями с различными уровнями цвета [21, 56, 57, 102, 118].

Показатели второго порядка включают:

1) *матрицу совместного появления серого цвета (GLCM)*, отображающую различные комбинации дискретных интенсивностей (уровней серого цвета) соседних вокселей в объеме вдоль одного из векторов, обозначенных программным обеспечением на изображении;

2) *матрицу длин серий серого цвета (GLRLM)*, которая характеризует длину последовательности вокселей с одинаковым уровнем серого цвета;

3) *матрицу размеров зон различных уровней серого цвета (GLSZM)*, отражающую количество групп вокселей с идентичным уровнем серого цвета, в которые входят один центральный воксель и связанные с ним 26 соседних;

4) *матрицу расстояний зон одинакового уровня серого цвета (GLDM)*, отражающую количество групп (или зон) вокселей, имеющих одинаковую интенсивность серого цвета и расположенных на одинаковом расстоянии до края области интереса. Таким образом, GLDM демонстрирует связь между уровнем серого цвета и его местоположением;

5) *матрицу различий соседних оттенков серого цвета (NGTDM)*, которая отражает взаимоотношение серого цвета в заданном объеме. Это достигается путем количественной оценки разницы между средними значениями интенсивности серого цвета в соседних пикселях/вокселях, расположенных на заданном расстоянии [21, 56, 57, 102, 118].

Также после применения математических преобразований можно получить статистические данные более высокого порядка и большое количество показателей. Наиболее часто применяют фрактальный анализ, функционалы Минковского, вейвлет-преобразования, а также полосовые фильтры Гаусса с преобразованием Лапласа [57, 59, 60, 63, 66, 69]. Как правило, для уменьшения размерности выборки применяют кластерный анализ, метод главных

компонентов, решающие деревья и прочее. Радиомические показатели используют совместно с клинико-anamнестическими, инструментальными, лабораторными и иными данными при построении статистической модели для решения определенных клинических задач. Радиомический анализ можно применять как для диагностических целей, так и для прогноза прогрессирования и исхода заболевания [21, 24, 26, 54, 118].

1.5 Применение радиомического анализа в диагностике сердечно-сосудистой патологии

Радиомика – междисциплинарный подход, объединяющий медицинские знания, информационные технологии и методы статистического анализа. Радиомический анализ на современном этапе рассматривается в качестве метода персонализированной медицины, позволяющего получать дополнительную информацию о текстуре тканей. Его использование в онкологии позволило более точно отбирать кандидатов для различных видов противоопухолевой терапии [54, 78, 80, 85, 86, 88, 94, 96, 98, 118]. Перспективы применения и клиническая значимость данного подхода в кардиологии до сих пор не определены и являются предметом активного исследования в последние годы [47, 69, 118].

В частности, радиомический анализ рассматривается как перспективный подход для выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, которые на современном этапе можно диагностировать, используя внутрисосудистое ультразвуковое исследование (всУЗИ), оптическую когерентную томографию (ОКТ) либо позитронно-эмиссионную томографию с NaF18 [39, 48, 53]. В ряде исследований было показано, что некоторые КТ-признаки, характеризующие АСБ, сопряжены с высоким риском возникновения острого инфаркта миокарда. К ним относятся положительное ремоделирование, низкая рентгеновская плотность бляшки (<30 HU), кольцевидное усиление плотности по периферии бляшки, наличие микрокальцинатов (менее 3 мм) в мягкотканном компоненте [115] и неровность контура АСБ. В нескольких

исследованиях указанные КТ-признаки, в том числе и их сочетания, были сопоставлены с данными всУЗИ и ОКТ, однако результаты этих исследований оказались противоречивыми и диагностическая эффективность КТ-КАГ в оценке нестабильности атеросклеротических бляшек на сегодняшний день точно не установлена [115]. С целью повышения точности метода для выявления признаков нестабильности АСБ Kolossváry M. et al. в 2019 году предложили использовать радиомический анализ изображений КТ-КАГ [44, 46, 48, 49]. Полученный результат верифицировали данными всУЗИ, ОКТ и ПЭТ с NaF18. Авторами было показано, что КТ-радиомические характеристики АСБ превосходят обычные КТ-признаки нестабильности бляшек при верификации всУЗИ (AUC= 0,72; ДИ (0,65–0,78) против AUC=0,59; ДИ (0,57–0,62); $p < 0,001$), ОКТ (AUC= 0,8; ДИ (0,72–0,88) против AUC=0,66; ДИ (0,58–0,73); $p < 0,001$) и ПЭТ с NaF18 (AUC= 0,87; ДИ (0,82–0,91) против AUC=0,65; ДИ (0,64–0,66); $p < 0,001$). Данные проведенных исследований указывают на потенциал применения КТ-радиомики для диагностики АСБ высокого риска в коронарных артериях.

В последние годы активно исследуется возможность использования морфометрических показателей эпикардального жира, определяемого различными визуализирующими методами, такими как эхокардиография, компьютерная томография [58, 103, 104, 108], в качестве маркеров прогрессирования атеросклероза КА и предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Основанием для этого послужили многочисленные работы, в которых было показано, что эпикардальная жировая ткань является сложным эндокринным органом, продуцирующим целый ряд биологически активных веществ – адипокинов, способных диффундировать в слой интима-медиа близлежащего сосуда, влияя на его вазомоторную функцию и приводя к воспалительному ответу [93, 108, 109, 116, 118]. Учитывая тесную анатомическую близость ЭЖТ к коронарным артериям, было высказано предположение, что местное воспаление способствует образованию и росту мягкотканых (не кальцинированных) АСБ и последующим неблагоприятным клиническим событиям. Однако в нескольких исследованиях отражалось, что ни плотность, ни

толщина, ни объем общего ЭЖТ не имеют самостоятельного значения в прогнозе прогрессирования атеросклероза КА [41, 104, 122].

В настоящее время установлено, что в стенке КА и периваскулярной жировой ткани реализуются клеточно-молекулярные взаимодействия. В частности, наличие воспаления в стенке сосуда приводит к высвобождению провоспалительных молекул, накоплению липидов и формированию атеросклеротической бляшки. В свою очередь данные изменения связаны со структурными особенностями ПЖТ, такими как фиброз, неоангиогенез и, предположительно, могут быть выявлены с помощью радиомического анализа. Сегментация ПЖТ более сложная и для получения точных результатов желательно использовать автоматические способы сегментации [14, 91, 121]. Однако допустима сегментация полуавтоматическим или ручным методом [14, 16, 49].

В ряде исследований было установлено, что радиомические показатели сопряжены с фиброзными изменениями, неоангиогенезом ($AUC=0,774$ (95% ДИ:0,622–0,926) $p < 0,001$) и воспалением в ПЖТ ($AUC=0,77$, чувствительность (95% ДИ:0,622–0,926); $p < 0,001$) [50, 65, 74,75]. Кроме того, Oikonomou E.K. et al. (2019, 2020) продемонстрировали достоверные отличия радиомических характеристик ПЖТ пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, от таковых в контрольной группе ($AUC= 0,77$ (95% ДИ: 0,62–0,93)). На основании полученных результатов был предложен для использования показатель FRP (fat radiomic profile), который отображает радиомические особенности жировой ткани. Последующий анализ показал, что прогностическая модель неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, использующая показатель радиомического профиля жира (FRP), превосходила по точности традиционные модели стратификации риска, включающие клинические факторы, индекс коронарного кальция, степень стенозирования КА и наличие признаков нестабильности АСБ ($AUC=0,126$, $P < 0,001$). Показатель FAI оказался менее чувствителен по сравнению FRP. Кроме того, в отличие от FAI, FRP оставался неизменным через 6

месяцев после ИМ, то есть обнаруживал стойкие изменения ПЖТ, не фиксируемые FAI [74, 75].

Другим высокоточным и высокоинформативным методом визуализации патологии сердечно-сосудистой системы является магнитно-резонансная томография. Несомненным преимуществом метода является отсутствие лучевой нагрузки на пациента при обследовании. В то же время в ряде случаев интерпретация изображений может быть затруднена из-за отсутствия количественной шкалы градаций серого цвета, отражающей интенсивность МР-сигнала. Например, по этой причине сложно определить этиологию гипертрофии сердечной мышцы, используя лишь МРТ-обследование [32, 59, 83, 118]. Поэтому для повышения точности метода с 2018 года предпринимаются попытки использования радиомического анализа МР-изображений, полученных без контрастного усиления, у больных с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофической кардиомиопатией [32, 38]. С этой целью разработаны способы сегментации миокарда левого желудочка (ЛЖ) в различных программах [32, 38]. Сегментация основана на значениях интенсивности МР-сигнала тканей и может быть реализована на T1- и T2-взвешенных изображениях.

Так, в исследовании Baessler V. et al. (2018) установлено, что МРТ радиомические характеристики миокарда, в частности показатель GLevNonU, различаются у здоровых лиц и пациентов с гипертрофией сердечной мышцы на фоне АГ (чувствительность 91%, специфичность 93%; AUC= 0,95 ($p < 0,001$)) [6]. Позднее рядом авторов были получены высокие показатели диагностической точности (86,2%) радиомических показателей для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии миокарда у больных с АГ (AUC= 0,820; ДИ 0,769–0,903) [7–9, 32, 38]. В исследовании Cetin I. et al. при выполнении радиомического анализа также были продемонстрированы различия между группами больных с АГ, сахарным диабетом (СД) и здоровыми добровольцами (значения AUC для больных СД 0,80; для больных гипертензией 0,72) [8].

Еще одним направлением использования радиомики в кардиологии является дифференцирование рубцовых и жизнеспособных зон миокарда. В рутинной клинической практике данные изменения можно диагностировать, применяя МРТ в сочетании со стресс-тестированием и внутривенным введением контрастных средств [6–8, 11, 32, 38, 72, 83], что накладывает определённые ограничения на широкое применение метода. Предполагается, что радиомический анализ может позволить разграничить жизнеспособный и нежизнеспособный миокард на бесконтрастных МРТ-изображениях сердца. Эта гипотеза подтверждается несколькими исследованиями последних лет. В частности, в работе Chen В.Н. et al. (2021) радиомика позволила дифференцировать рубцовые изменения и гибернированный миокард при МРТ-обследовании без контрастного усиления с чувствительностью 72% [9]. Полученные данные были верифицированы последующей оценкой отсроченного контрастирования на изображениях. В исследованиях других авторов показатели чувствительности и специфичности радиомического анализа бесконтрастных кино-МРТ изображениях варьировали от 82 до 92% [11, 32, 83].

Новым направлением применения МРТ сердца является оценка гетерогенности периинфарктной области с целью выявления потенциально аритмогенных участков, содержащих смешанные зоны жизнеспособного миокарда и фиброза [6, 83]. С клинической точки зрения это важно у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и являющихся кандидатами на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечно-сосудистой смерти. Предполагается, что радиомика МРТ-изображений позволит выявить диагностические критерии, позволяющие оптимизировать отбор пациентов на имплантацию устройства. В последние годы в этом направлении выполнено несколько исследований и было показано, что радиомические характеристики имеют значимую прогностическую ценность лишь в сочетании с другими клинико-инструментальными данными. Так, в обзорной статье Raisi-Estabragh Z. et al. [83] упоминается, что прогностическая модель для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий у больных,

перенесших ОИМ, в которой используется сочетание радиомических показателей, размера рубца и фракции выброса ЛЖ, имеет диагностическую точность 94,44% (AUC, 0,97). В то же время изолированное применение радиомических критериев привело к уменьшению чувствительности и специфичности прогностической модели до 75% и 83,3% соответственно. Аналогичные результаты были получены Eftestøl et al. [83]. В частности, авторами продемонстрировалось повышение прогностической ценности радиомики при ее сочетании с показателем фракции выброса (ФВ) левого желудочка [83].

Согласно современным представлениям МРТ является основным методом неинвазивной диагностики острого миокардита [72, 83]. Для этого используются критерии Lake Louise, показатели диагностической эффективности которых, однако, варьируют в различных исследованиях [6–8, 11, 32, 38]. В связи с этим предпринимаются отдельные попытки увеличения точности МРТ для выявления острого воспаления сердечной мышцы путем радиомического анализа LGE-изображений. Так, в работе Baessler V. et al. [6] показано, что применение радиомики дополнительно к стандартному подходу позволяет повысить чувствительность и специфичность критериев Lake Louise до 100% и 96% соответственно.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда, выполняемая с помощью ОФЭКТ, является важным методом диагностики для пациентов с подозрением на ИБС. Основой для анализа получаемых изображений является визуальный и полуколичественный метод оценки нарушений перфузии. Недостаток перфузионной сцинтиграфии миокарда – низкая разрешающая способность. Использование радиомики позволяет улучшить диагностические и прогностические результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда за счет дополнительного анализа признаков, которые коррелируют с гетерогенностью перфузии [18]. К их числу относят асимметрию интенсивности и оттенок кластера GLCM для правой коронарной артерии (ПКА), а также интенсивность 90-го перцентиля гистограммы для левой огибающей артерии. Также было показано,

что для ПНА и ПКА радиомические показатели имеют более сильную корреляцию с нарушениями перфузии, чем полярная карта «бычий глаз» [18].

Радиомический анализ скинтиграмм, полученных с использованием ^{123}I -метайодбензилгуанидина (^{123}I -MIBG), также способствует увеличению точности прогностической модели развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСН ишемического генеза [15, 18].

Независимо от используемой модальности радиомический анализ очень чувствителен к факторам, которые влияют на качество получаемого изображения. В отношении ОФЭКТ наиболее чувствительными к параметрам сканирования и получения томоскиттиграмм являются признаки нормализованного обратного разностного момента (IDMN) из группы признаков GLCM, Run Percentage (RP) из GRLLM, энтропия зоны (ZE) из GLSZM и энтропия зависимости (DE) из GLDM [15, 18].

Несмотря на то что радиомика является перспективным методом для персонализации лечения пациентов с кардиологической патологией, ее клиническая значимость еще не определена. Это обусловлено отсутствием единой методологии применения радиомики в кардиологии, многоцентровых исследований, а также сложностями клинической и патофизиологической интерпретации выявленных радиомических параметров. Кроме того, до сих пор не выполнена оценка воспроизводимости радиомического анализа изображений, полученных на различном сканирующем оборудовании от разных производителей [18, 59, 78, 83].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования

Объект исследования. В исследование были включены 157 пациентов (108 мужчин и 49 женщин, средний возраст $54 \pm 12,6$ лет), которым с 2013 года по 2022 год на базе отдела лучевой диагностики (заведующий – д-р мед. наук К.В. Завадовский) НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – академик РАН С.В. Попов) проводили компьютерно-томографическую коронароангиографию с целью исключения или верификации коронарного атеросклероза.

Отбор пациентов в исследование проводился ретроспективно с использованием программно-аппаратного комплекса для получения, просмотра, обработки, архивирования и передачи медицинских изображений и данных с принадлежностями Centricity Universal Viewer (GE Healthcare), архива историй болезней НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а также проспективно по мере поступления пациентов в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (руководитель – академик РАН С.В. Попов). Всем пациентам было выполнено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включавшее в себя сбор анамнеза, общий осмотр, определение общепринятых и специальных лабораторных показателей (клинико-диагностическая лаборатория НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – канд. мед. наук Т.Е. Сулова), регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (отделение функциональной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель д-р мед. наук, профессор А.А. Соколов).

Поиск информации о состоянии здоровья пациентов в течение 5 лет после выписки из клиник НИИ кардиологии Томского НИМЦ проводился в регистре острого инфаркта миокарда на базе отделения амбулаторной и профилактической кардиологии (руководитель – д-р мед. наук, профессор А.Н. Репин), а также в медицинских информационных системах города Томска. Исследование было

направлено на определение прогностического потенциала радиомического анализа эпикардиальной жировой ткани на компьютерных томограммах сердца у пациентов с коронарным атеросклерозом и выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice (GCP) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным Этическим комитетом (протокол № 204 от 18.11.2020 года). Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие подписанного информированного согласия. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1, распределение пациентов на группы – в таблице 1.

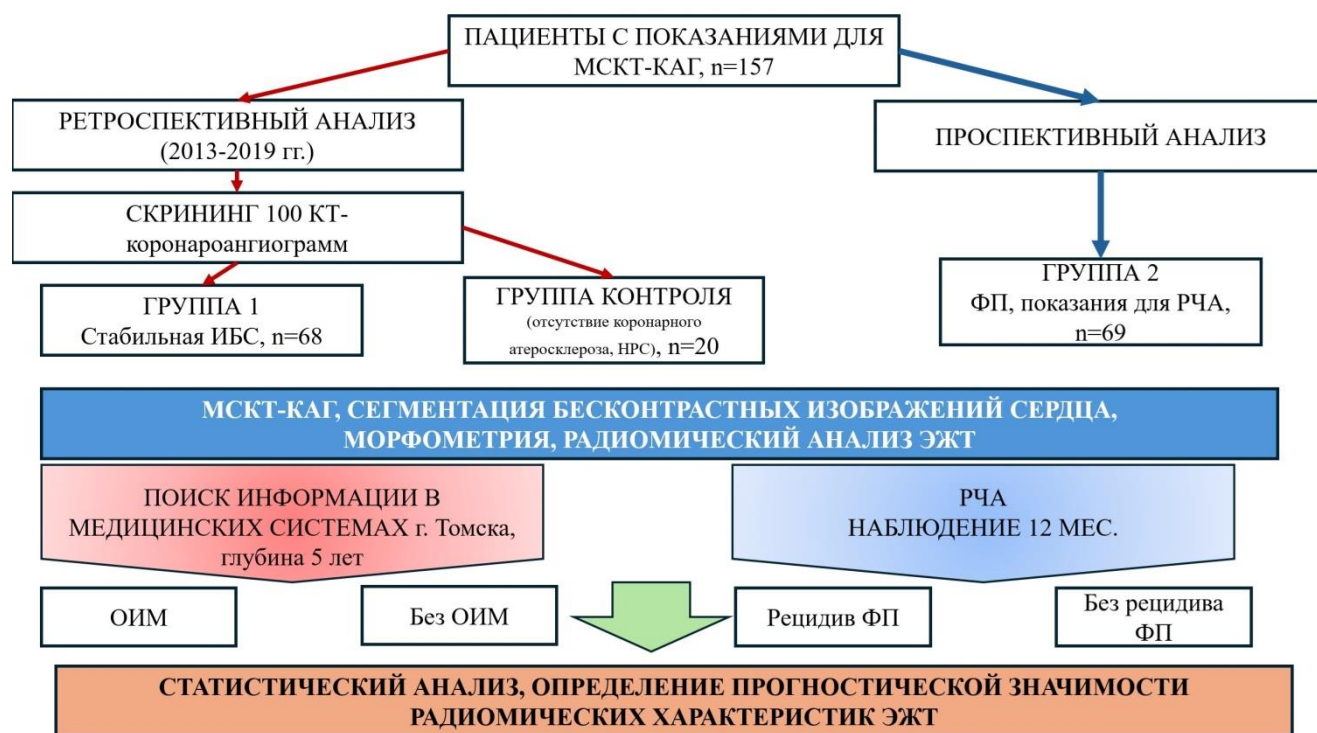


Рисунок 1 – Общий дизайн исследования

Примечание. МСКТ-КАГ – мультиспиральная компьютерно-томографическая коронароангиография; ФП – фибрилляция предсердий; РЧА – радиочастотная абляция; НРС – нарушение ритма сердца; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань

Таблица 1 – Распределение пациентов, включенных в исследование, на группы

Характеристика группы		Количество пациентов	Метод верификации
Исследование прогностической значимости радиомических характеристик ЭЖТ на бесконтрастных изображениях сердца больных со стабильной ИБС			
1	Пациенты со стабильной ИБС, атеросклеротическим поражением коронарных артерий	68 (из них 37 без показаний для реваскуляризации миокарда)	МСКТ-КАГ, инвазивная КАГ, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, клинико-анамнестические данные
1a	Пациенты со стабильной ИБС без показаний для реваскуляризации, но перенесшие ОИМ в течение 5 лет после выполнения МСКТ-КАГ	12	Информация из регистра ОИМ, информация из медицинских информационных систем г. Томска
1б	Пациенты со стабильной ИБС без показаний для реваскуляризации и отсутствием ОИМ в течение 5 лет после выполнения МСКТ-КАГ	25	Информация из регистра ОИМ, информация из МИС г. Томска

Продолжение таблицы 1

Характеристика группы		Количество пациентов	Метод верификации
Исследование прогностической значимости радиомических характеристик ЭЖТ на бесконтрастных изображениях сердца больных с фибрилляцией предсердий			
2	Пациенты с ФП	69	МСКТ-КАГ, инвазивная КАГ, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, клиничко-анамнестические данные
2а (рецидив «+»)	Рецидив ФП в течение периода от 3 до 12 мес. после РЧА	26	ЭКГ, ХМ-ЭКГ, телефонное интервью
2б (рецидив «-»)	Отсутствие рецидива ФП в течение периода от 3 до 12 мес. после РЧА	43	ЭКГ, ХМ-ЭКГ, телефонное интервью
Контроль	Отсутствие коронарного атеросклероза, отсутствие нарушений ритма сердца	20	МСКТ-КАГ, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, клиничко-анамнестические данные
Всего в группах исследования и контроля		157	
<p><i>Примечание:</i> ФП – фибрилляция предсердий; РЧА – радиочастотная абляция; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЭКГ – электрокардиография; ХМ – холтеровское мониторирование; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань</p>			

2.1.1 Характеристика пациентов со стабильной ИБС

Для формирования 1-й группы исследования, включающей пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и стабильной ИБС, ретроспективно был выполнен скрининг 100 МСКТ-коронароангиограмм пациентов (средний возраст $63,5 \pm 9,4$ года; 50 мужчин и 50 женщин), проходивших обследование в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2013–2019 гг. (Томск, Россия), а также ретроспективный анализ их историй болезни, поиск информации о пациенте в медицинских информационных системах г. Томска. Из них были отобраны пациенты, соответствовавшие критериям включения и исключения.

Критериями включения в группу исследования являлись:

- возраст старше 18 лет;
- выявленный по данным МСКТ-КАГ коронарный атеросклероз со стенозированием просвета сосуда более 50%, стабильная ИБС;
- наличие сведений о пациенте в регистре острого инфаркта миокарда или медицинских информационных системах г. Томска;
- согласие на обработку персональных данных и участие в научных исследованиях НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Критерии исключения для группы исследования:

- острый коронарный синдром;
- реваскуляризация миокарда в анамнезе;
- выраженный кальциноз коронарных артерий (кальциевый индекс более 400);
- хроническая сердечная недостаточность > III ФК по NYHA;
- сахарный диабет;
- фракция выброса левого желудочка <50%;
- нарушения ритма и проводимости сердца;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- воспалительные заболевания сердца (миокардит, эндокардит и пр.);

- кардиомиопатии;
- отсутствие согласия на обработку персональных данных и участие в научных исследованиях НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Клиническая характеристика пациентов 1-й группы исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (n=68)

Клинические характеристики	Значение
Возраст*, годы	63 (58;70)
Пол мужской, n	n=45
ФК ХСН по NYHA	I–III
Гипертоническая болезнь, %	78
Сахарный диабет, %	12
Курение, %	13
Ожирение, %	59
Гиперхолестеринемия, %	42
¹ Показания для реваскуляризации миокарда, n (%)	31 (45,6%)
Локализация атеросклеротического поражения КА	
ПНА, n (%)	61 (90)
ПКА, n (%)	29 (42)
ОА, n (%)	28 (38)
Трехсосудистое поражение, n (%)	18(26)
² Суммарный индекс преходящего дефекта перфузии миокарда	12 (2; 18)
<p><i>Примечание:</i> n – количество пациентов; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; КА – коронарная артерия; * данные представлены в виде Me (Q1; Q3); 1 – показания для реваскуляризации определены в соответствии с Клиническими рекомендациями 2020 года «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Министерства здравоохранения Российской Федерации [119]; 2 – по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрилом с нагрузочной пробой и в покое.</p>	

Для оценки потенциала радиомических характеристик ЭЖТ в прогнозе развития ОИМ из группы 1 была выделена выборка, включающая 37 больных со стабильной ИБС, но без показаний для реваскуляризации миокарда. Их клиническая характеристика, а также назначенная пациентам медикаментозная терапия представлены в таблице 3. Приверженность пациентов к терапии ИБС, а также постоянный, регулярный прием ими липидснижающих препаратов с помощью данных из МИС г. Томска нам отследить не удалось. В дальнейшем эта выборка была подразделена на две подгруппы (1а и 1б) в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного в период наблюдения ОИМ.

Таблица 3 – Клинические характеристики пациентов со стабильной ИБС без показаний для реваскуляризации миокарда (n=37)

Клинические характеристики	Показатель
Пол мужской, n (%)	28 (75,7)
Возраст, годы *	65 (55; 65)
Функциональный класс стенокардии напряжения, n (%)	
0	11(30)
I	11 (30)
II	12 (32)
III	3 (8)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, n (%)	
–	10 (27)
I	5 (13)
II	21 (%)
III	1 (3)
Ожирение (ИМТ > 30), n (%)	16 (43)
ИМТ *	28,08 (25,7; 31,1)
Объем талии, см *	99 (90; 105)
Гипертоническая болезнь, n (%)	37 (100)
Стадия ГБ, n (%)	
II	3 (8)
III	34 (92)

Продолжение таблицы 3

Клинические характеристики	Показатель
Степень артериальной гипертензии, n (%)	
0	25 (67)
I	10 (27)
II	2 (5)
Сахарный диабет, n (%)	10 (27)
Курение, n (%)	12 (31)
Периферический атеросклероз, n (%)	27 (73)
Дислипидемия, n (%)	21 (57)
Гиперхолестеринемия, n (%)	20 (53)
Фракция выброса ЛЖ, %*	65 (63; 68)
КДО ЛЖ, см ³ *	110 (90; 118)
КСО ЛЖ, см ³ *	38 (30; 41)
Нарушение локальной сократимости, n (%)	3 (8)
Диастолическая дисфункция, n (%)	28 (76)
Масса миокарда, г*	195 (162; 212)
Индекс массы миокарда*	97 (90; 112)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, n (%)	9 (24)
Максимальный стеноз КА, %*	42 (33; 50)
Суммарный индекс переходящего дефекта перфузии миокарда на пике стресс-теста*	3 (3; 5)
Липидснижающая терапия, n (%)	30 (81)
β-блокаторы, n (%)	70
Ингибиторы АПФ, n (%)	37 (100)
Антикоагулянты, n (%)	23 (62)
Антиагреганты, n (%)	34 (92)
<p><i>Примечание:</i> n – количество пациентов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ГБ – гипертоническая болезнь, ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; КТ-КАГ – компьютерно-томографическая коронароангиография; КА – коронарная артерия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.</p> <p>* Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)</p>	

2.1.2 Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий

В группу 2 вошли 69 пациентов (средний возраст $48 \pm 11,7$ лет) с фибрилляцией предсердий, проходивших обследование в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (руководитель – академик РАН С.В. Попов) и запланированные на радиочастотную абляцию ФП. Показания для РЧА были определены на основании рекомендаций по диагностике и лечению фибрилляции предсердий [33]. Всем пациентам до интервенционного вмешательства было проведено полное стандартное клиничко-инструментальное обследование, а также иммуноферментное исследование крови с определением концентрации кардиоселективных ферментов, белков острой фазы воспаления, белкового и липидного спектров, показателей гормональной активности жировой ткани (адипонектин, лептин, резистин), метанефрина и норметанефрина. Кроме того, всем больным данной группы была выполнена мультиспиральная компьютерная томография левого предсердия с его реконструкцией совместно с МСКТ-коронароангиографией.

Критериями включения пациентов в группу исследования являлись:

- возраст старше 18 лет независимо от пола;
- фибрилляция предсердий, резистентная к медикаментозной терапии;
- согласие пациента на выполнение РЧА ФП;
- информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- реваскуляризация миокарда в анамнезе;
- воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии;
- стеноз коронарных артерий более 50 %;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- хроническая сердечная недостаточность >2 ФК;
- тромб в левом предсердии или других полостях сердца;

- невозможность выполнения компьютерной томографии сердца с контрастированием;
- сахарный диабет;
- гипертиреоз, гипотиреоз;
- ожирение 3-й и 4-й степени;
- артериальная гипертензия 3-й степени;
- наличие других аритмий (СССУ, тахикардии, синдромом WPW);
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов 2-й группы представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий (n= 69)

Показатель	Значение
Возраст, лет *	47 (40;58)
Пол, мужчины, n (%)	48 (70)
Индекс массы тела*	28,6 (25;31,6)
Длительность заболевания, мес.*	36 (12;84)
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (40)
Атеросклероз КА без значимого стенозирования просвета сосуда, n (%)	14 (20)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (20)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	39 (57)
Персистирующая фибрилляция предсердий, n (%)	20 (29)
Длительно персистирующая форма ФП, n (%)	8 (12)
ХСН, n (%)	12 (17)
Фракция выброса ЛЖ, % *	66 (63;68)
КДО ЛЖ, мл*	103 (94;120)
КСО ЛЖ, мл*	35 (32;40)
Объем левого предсердия, (см ³)	110 (83; 131)
<p><i>Примечание:</i> n – количество пациентов; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; КА – коронарные артерии; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек. * Данные представлены в виде Me (Q1-Q3).</p>	

2.1.3 Характеристика пациентов контрольной группы

Группа контроля формировалась путем скрининга МСКТ-коронароангиограмм пациентов, проходивших обследование в отделе лучевой диагностики по направлению врачей отделения амбулаторно-профилактической кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ (2013–2018 гг.) с целью исключения атеросклеротического поражения КА, а также путем анализа их историй болезни.

Критериями включения в группу контроля являлись:

- пациенты от 18 до 50 лет;
- отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным МСКТ-КАГ.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе подтвержденной сердечно-сосудистой патологии;
- ИМТ > 28;
- эндокринологические заболевания.

По результатам скрининга в контрольную группу были включены 20 пациентов, клиническая характеристика которых представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Клинические характеристики пациентов группы контроля (n=20)

Клинические характеристики	Показатель
Пол мужской, n	15
Возраст, годы*	33 (35; 40)
ИМТ*	24,1 (26,2; 27,5)
Предтестовая вероятность ИБС	7 (3; 10) %
<i>Примечание:</i> n – количество пациентов; ИМТ – индекс массы тела. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)	

2.2 Методы исследования

2.2.1 Мультиспиральная компьютерно-томографическая коронароангиография

Мультиспиральная компьютерно-томографическая коронароангиография (МСКТ-КАГ) была выполнена на 64-детекторном КТ-сканере (GE Discovery NM/CT 570с, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Исследование состояло из 2 фаз сканирования. Первая фаза – бесконтрастная (Ca-scoring), была выполнена в ЭКГ-синхронизированном режиме (напряжение трубки 120 мА, скорость оборота трубки 400 мс, толщина срезов 1,25 мм). Контрастная серия исследований выполнялась в ретроспективном ЭКГ-синхронизированном спиральном режиме с напряжением трубки 120–140 kV, силой тока 200–700 mAs (в зависимости от веса пациента), скоростью оборота трубки 0,35 с, толщиной срезов 0,625 мм и питчем 0,18:1-0,24:1 (в зависимости от частоты сердечных сокращений – ЧСС). Контрастирование коронарного русла, крупных сосудов и полостей сердца осуществляли посредством внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества (концентрация йода 370–400 мг/мл) в объеме 70–110 мл (в зависимости от веса пациента) со скоростью 5 мл/с. Полученные данные были реконструированы в фазе диастолы (преимущественно 75% продолжительности интервала RR). Перед выполнением МСКТ-КАГ всем пациентам измеряли ЧСС и артериальное давление. При ЧСС ≥ 65 ударов в минуту проводили внутривенную инъекцию препаратом Метопролол (Беталок, Эгилок, Метокард) в дозах 1–10 мг с целью снижения ЧСС. Проведение МСКТ-КАГ планировали от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы с задержкой дыхания (6–8 с). При ЧСС ≤ 55 ударов в минуту выполнялась проспективная ЭКГ-синхронизация, при ЧСС > 55 ударов в минуту – ретроспективная ЭКГ-синхронизация. Контрастирование: выполняли внутривенную инфузию 85–90 мл Йопамидола (370 мг йода/мл) (Йопамиро, Врассо, Италия) со скоростью 5 мл/с [22, 29, 82]. Полученные результаты анализировались при помощи рабочей станции Advantage Workstation

4.6, GE Healthcare с подсчетом индекса коронарного кальция (ИКК) и анализом степени стенозирования КА. Также были определены качественные признаки нестабильности атеросклеротических бляшек: наличие визуальных признаков микрокальцификаций в структуре АСБ; наличие участка пониженной плотности (низкоплотное ядро) в структуре АСБ; признаки позитивного ремоделирования – увеличение диаметра наружной эластической мембраны в месте атеромы; признаки NRS (napkin ring sign), сужение просвета коронарной артерии за счет структуры с пониженной плотностью (обширное некротическое ядро), которое окружено тонким кольцеобразным ободком высокой плотности (за счет содержания кальция) [115].

Общая эффективная лучевая нагрузка при выполнении МСКТ-КАГ составляла 5,5 мЗв.

2.2.2 Сегментация эпикардальной жировой ткани и получение морфометрических, радиомических показателей эпикардальной жировой ткани

Радиомические характеристики были получены с помощью программного обеспечения 3D-Slicer и модуля Radiomics (версия 4.13.2) [21]. Для проведения сегментации изображения в формате DICOM импортировали в программу 3D-Slicer, в которой имеются необходимые инструменты, позволяющие по показателям плотности жировой ткани (от -190 до -30 HU) выполнить сегментацию ЭЖТ [107]. В работе использовалась серия изображений без контрастного усиления. Поскольку в нашем исследовании планировалось проанализировать относительно небольшое количество изображений, был применен ручной метод сегментации ЭЖТ как наиболее простой, доступный и легко воспроизводимый [60, 73, 91, 118].

Выделение области интереса производилось от бифуркации легочного ствола до основания сердца, в границах перикарда. Наличие дополнительных инструментов программного обеспечения позволяло захватывать необходимые

пиксели сразу в нескольких слоях. В процессе обработки изображения выделяемая область корректировалась с учетом анатомических ориентиров (рисунок 2).

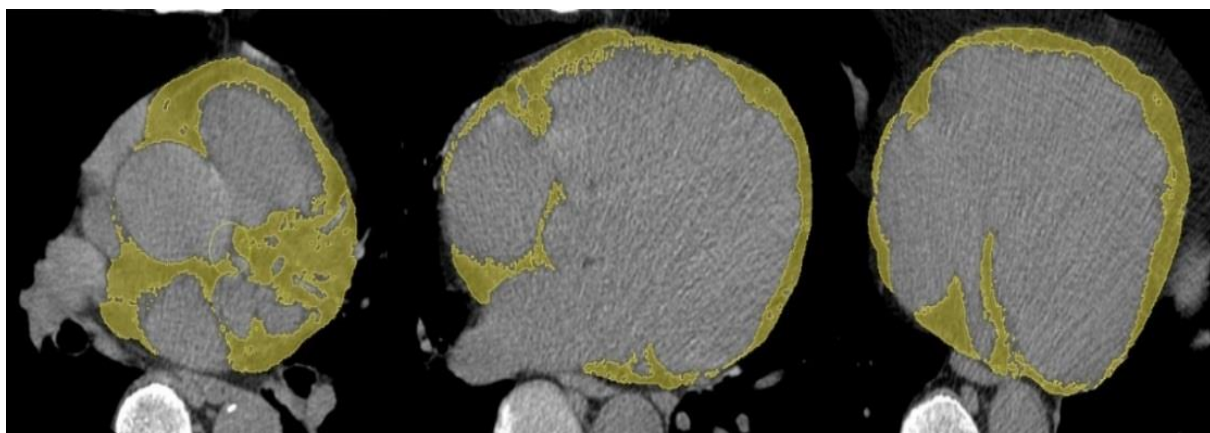


Рисунок 2 – Сегментация эпикардиальной жировой ткани на бесконтрастных КТ изображениях сердца

Примечание. Желтым цветом обозначена выделенная эпикардиальная жировая ткань

С помощью программного обеспечения Sliser and Radiomics, позволяющего количественно отображать различные вариации градаций серого цвета и их отношения между собой, были получены следующие радиомические показатели: статистика первого порядка (First order), включающая 15 показателей (10 Percentile, 90 Percentile, Energy, Entropy, Interquartile Range, Kurtosis, Mean, Median, Robust Mean Absolute Deviation, Root Mean Squared, Skewness, Total Energy, Uniformity, Variance); статистика второго порядка:

1) матрица совпадений уровня серого – GLCM (24 показателя: Autocorrelation, Cluster Prominence, Cluster Shade, Cluster Tendency, Contrast, Correlation, Difference Average, Difference Entropy, Difference Variance, Inverse Difference, Inverse Difference Normalized, Inverse Difference Moment Normalized, Informational Measure of Correlation 1-2, Inverse Variance, Joint Average, Joint Energy Joint Entropy, Maximal Correlation Coefficient, Maximum Probability, Sum Average, Sum Entropy, Sum Squares);

2) матрица зависимостей уровня серого – GLDM (14 показателей: Dependence Entropy, Dependence Non Uniformity, Dependence Non Uniformity

Normalized, Dependence Variance, Gray Level Non Uniformity, Gray Level Variance, High Gray Level Emphasis, Large Dependence Emphasis, Large Dependence High Gray Level Emphasis, Large Dependence Low Gray Level Emphasis, Low Gray Level Emphasis, Small Dependence Emphasis, Small Dependence High Gray Level Emphasis, Small Dependence Low Gray Level Emphasis);

3) матрица длины пробега уровня серого – GLRM (16 показателей: Gray Level Non Uniformity, Gray Level Non Uniformity Normalized, Gray Level Variance, High Gray Level Run Emphasis, Long Run Emphasis, Long Run High Gray Level Emphasis, Long Run Low Gray Level Emphasis, Low Gray Level Run Emphasis, Run Entropy, Run Length Non Uniformity, Run Length Non Uniformity Normalized, Run Percentage, Run Variance, Short Run Emphasis, Short Run High Gray Level Emphasis, Short Run Low Gray Level Emphasis);

4) матрица зоны уровня серого – GLZM (16 показателей: Gray Level Non Uniformity, Gray Level Non Uniformity Normalized, Gray Level Variance, High Gray Level Zone Emphasis, Large Area Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis, Large Area Low Gray Level Emphasis, Low Gray Level Zone Emphasis, Size Zone Non Uniformity, Size Zone Non Uniformity Normalized, Small Area Emphasis, Small Area High Gray Level Emphasis, Small Area Low Gray Level Emphasis, Zone Entropy, Zone Percentage, Zone Variance;);

5) матрица различий соседних уровней серого – NGTDM (5 показателей: Busyness, Coarseness, Complexity, Contrast, Strength) [102].

Общее количество анализируемых радиомических показателей составило 90.

Для подтверждения точности полученных данных в нашей работе выполнялась оценка межоператорской воспроизводимости радиомических характеристик. Сегментацию ЭЖТ и экстракцию радиомических показателей независимо выполняли 2 врача-исследователя – лично соискатель, а также врач-рентгенолог с опытом работы в области торакальной и сердечно-сосудистой мультимодальной визуализации более 10 лет.

2.2.3 Клинико-инструментальные методы исследования

Трансторакальная эхокардиография. Эхокардиографию проводили в М- и В-режимах по общепринятой методике с использованием ультразвуковых систем HDI-5000 Sono-CT (Philips_ATL, Германия-США), Ultramark-9 HDI CV (ATL, США), Aspen (Acuson, США), SSD-2200 Vario View (Aloka, Япония) и применением секторных фазированных датчиков 1,4–4,0 МГц. Определяли следующие параметры: конечно-систолический, конечно-диастолический размеры левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу, задней стенки левого желудочка в диастолу, систолическое давление в правом желудочке. Сократимость левого желудочка оценивали по фракции выброса и степени укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу. Фракцию выброса левого желудочка рассчитывали как отношение конечного систолического объема к конечному диастолическому объему и выражали в процентах [58].

Электрокардиография и суточное мониторирование ЭКГ. Запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях проводили в состоянии покоя. В каждом отведении регистрировали не менее 4 сердечных циклов при скорости записи 25 мм/с. Анализ ЭКГ включал в себя подсчет ЧСС, определение источника возбуждения и проводимости, длительность интервалов желудочкового комплекса QRST [20, 33].

Суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ) проводилось с помощью аппаратов Shiller medilog®AR12 plus/ medilog®AR4 plus/ medilog®FD5 plus:

а – для регистрации приступов фибрилляции предсердий в течение суток, в том числе для выявления пробежек аритмии длительностью несколько секунд или минут, которые человек может не ощущать;

б – определения возможных причин, вызывающих приступы аритмии (в том числе синусовую тахикардию и брадикардию или других аритмий с переходом в фибрилляцию предсердий);

в – оценки восстановления синусового ритма;

г – определения средней частоты сердечных сокращений за сутки;

д – оценки эффективности проводимого лечения.

В процессе исследования регистратор был зафиксирован на боку больного, а ночью находился рядом с пациентом. Анализ результатов исследования выполнен в соответствии со стандартным протоколом. Все пациенты при холтеровском мониторинговании вели дневник, в котором отмечали своё самочувствие, жалобы, вид деятельности, физические нагрузки, приём лекарственных препаратов, время бодрствования и сна.

Лабораторные методы исследования. Для оценки лабораторных показателей липидного обмена у пациентов группы 2 отбиралась цельная кровь. В центрифуге кровь при 3000 оборотах в минуту разделялась на форменные элементы и плазму. Плазма подвергалась заморозке и длительному хранению в условиях пониженной отрицательной температуры. В дальнейшем, после разморозки, методом иммуноферментного анализа в плазме определяли концентрацию оментина, лептина, резистина, адипонектина, метанефрина и норметанефрина, используя наборы для иммуноферментного анализа. Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера *Infinite F50* и программного обеспечения *Magellan Tracker* (Австрия). Данный этап работы был выполнен сотрудниками клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – канд. мед. наук Сулова Т.Е.).

2.3 Период наблюдения, конечные и контрольные точки исследования

Среди пациентов группы 1, имеющих показания для реваскуляризации миокарда, период наблюдения и конечные точки исследования не были определены ввиду отсутствия необходимости (выполнен только корреляционный анализ исследуемых характеристик).

В подгруппе больных со стабильной ИБС (подгруппы 1а и 1б) и отсутствием показаний для реваскуляризации глубина поиска в медицинских

информационных базах данных г. Томска составила 5 лет. Первичные конечные точки – острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть; вторичная конечная точка – смерть от всех причин, инсульт. По окончании периода наблюдения пациентов разделили на 2 подгруппы в зависимости от достижения конечных точек исследования.

Период наблюдения пациентов с ФП (группа 2) составил 12 месяцев после радиочастотной абляции ФП. Первые 3 месяца считали «слепым» периодом, когда анализ рецидивов ФП не проводили. Контрольными точками исследования явились 6-й и 12-й месяцы периода наблюдения. На этих сроках выполняли ЭКГ, СМ-ЭКГ и опрос на наличие жалоб, связанных с аритмией. Первичная конечная точка – рецидив ФП, за который принимали пароксизм ФП длительностью более 30 с по данным ЭКГ или СМ-ЭКГ [20, 33]. Вторичные конечные точки – сердечно-сосудистая смерть, смерть от всех причин, неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочных артерий). По окончании периода наблюдения пациентов разделили на 2 подгруппы по наличию или отсутствию достижения конечных точек исследования.

2.4 Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов была выполнена при помощи программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA), SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и MedCalc 12.1.14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Из-за малого количества изучаемых признаков и отсутствия достаточной мощности обучающей выборки нейросети и машинное обучение в рамках данной работы не применялись. Показатель мощности для основной выборки исследования был равен 0,9. Для проверки нормальности распределения полученных данных использовался критерий Шапиро – Уилка. При описании количественных показателей были использованы выборочное среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для нормально распределенных выборок, а

также медиана (Me) и межквартильные интервалы (25-й, 75-й процентиля) для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Статистическую значимость межгрупповых различий показателей для независимых выборок оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента либо непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки различий в зависимых группах использовали парный критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона. Оценку корреляционных связей между количественными и категориальными признаками выполняли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки прогностической значимости предложенных моделей применяли метод логистической регрессии. Для нахождения оптимального порогового значения (the best cut-off value) исследуемого количественного показателя и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик проводили ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Оценку качества моделей определяли по величине AUC – площади под ROC-кривой. Результаты статистического анализа считали статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Межоператорскую воспроизводимость радиомических показателей рассчитывали с помощью двусторонней случайной модели (тип абсолютного согласия) коэффициентов внутриклассовой корреляции (interclass correlation, ICC) и их 95% доверительных интервалов (CI) для каждого признака. Значения ICC интерпретировали следующим образом: плохая ($ICC \text{ CI} < 0,5$), умеренная ($0,5 < ICC \text{ CI} < 0,75$), хорошая ($0,75 < ICC \text{ CI} < 0,9$) и отличная ($ICC \text{ CI} > 0,9$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Радиомический анализ бесконтрастных компьютерно-томографических изображений эпикардальной жировой ткани у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Оценка межоператорской воспроизводимости радиомических характеристик: межоператорская воспроизводимость была хорошего и отличного качества для всех радиомических характеристик ЭЖТ.

На рисунке 3 показаны значения коэффициентов внутриклассовой корреляции (среднее, ICC, CI 95%) всех радиомических признаков, сгруппированных по матрицам.

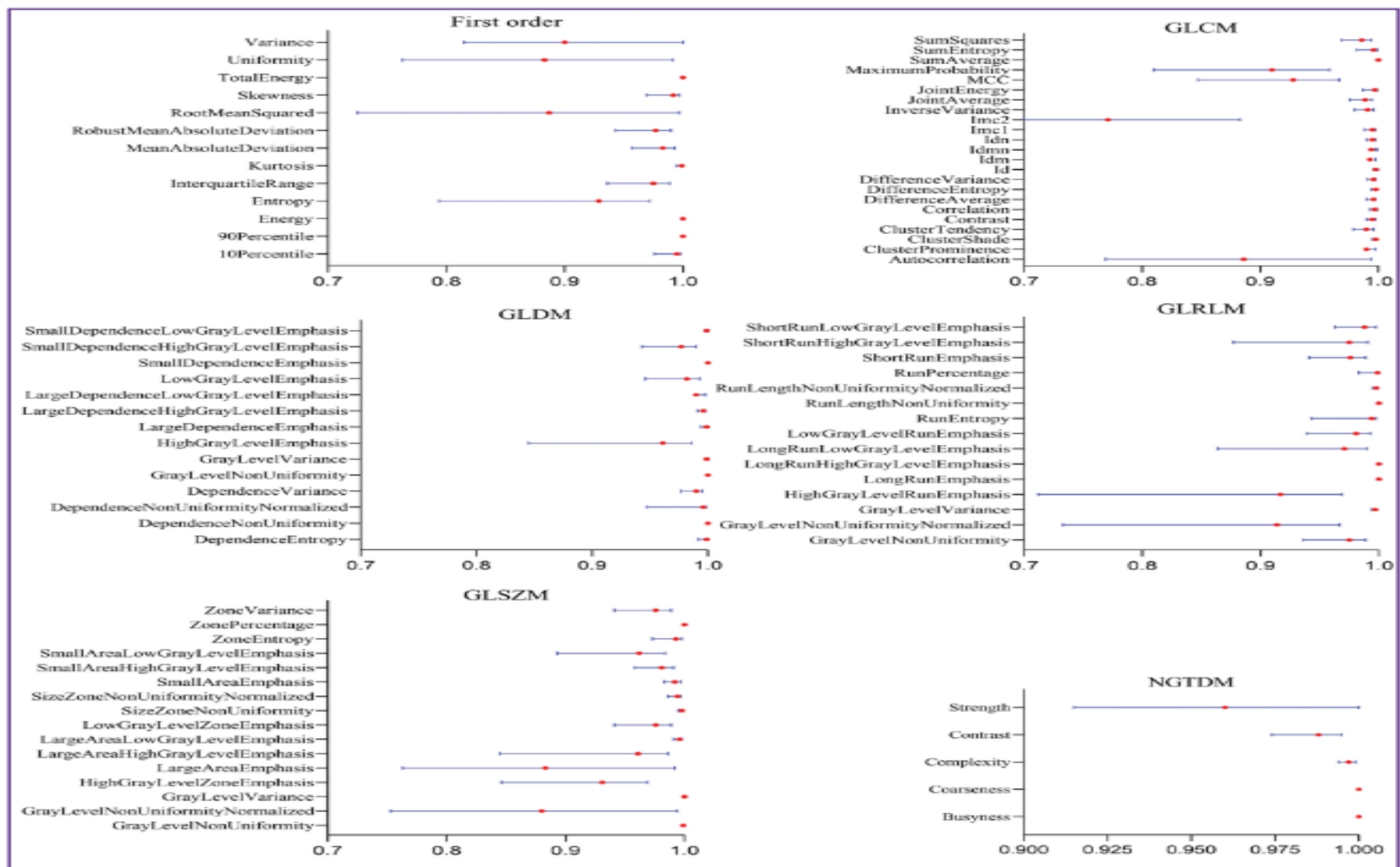


Рисунок 3 – Лесовидная диаграмма межоператорской воспроизводимости (среднее, 95% CI) радиомических характеристик эпикардальной жировой ткани, сгруппированных по матрицам GLCM, GLRLM, GLDM, GLSZM, NGTDM

3.1.1 Радиомический фенотип эпикардальной жировой ткани у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Сравнение морфометрических и радиомических показателей ЭЖТ в группе пациентов со стабильной ИБС и в группе контроля показало значимые статистические различия по радиомическим показателям (таблица 6).

Таблица 6 – Компьютерно-томографические и радиомические характеристики эпикардальной жировой ткани пациентов со стабильной ИБС (группа 1) и группы контроля

Радиомические показатели (матрицы)	Группа 1 (n=68)*	Контроль (n=20)*	P-value
HGLE /Высокий уровень серого (GLDM)	28,05 (26,51; 29,32)	30,03 (29,45; 30,49)	<0,01
GLN / Неоднородность уровня серого (GLCM)	49034,37 (40394,35; 61709)	36584 (32651,7; 42074,7)	<0,01
Autocorrelation/Автокорреляция (GLCM)	25,29 (23,83; 26,26)	26,98 (26,06; 27,41)	0,01
Skewness /Асимметрия (FO)	-0,29 (-0,48; -0,18)	-0,68 (-0,72; -0,63)	<0,01
GLV/Дисперсия уровня серого (GLRM)	1,89 (1,78; 1,99)	2,36 (2,30; 2,48)	<0,01
Run Percentage /Процент выполнения (GLRM)	0,77 (0,74; 0,79)	0,81 (0,77;0,85)	0,02
SZN/Размер зоны неоднородности (GLSZM)	4295,87 (3541,88; 5363,95)	6607,1 (6234,47; 7797,56)	<0,01
Byseness/Занятость (NGTDM)	1002,4 (829,72; 1371,96)	793,15 (688,85;939,03)	0,02
Объем ЭЖТ, см ³	178,46 (142,9; 219,2)	107,5 (86,9; 126,1)	<0,01
Плотность ЭЖТ (HU)	-85,09 (-88,98; -83,55)	-74 (-78; -73)	<0,01

Примечание: ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; FO – first order (матрица первого порядка); матрица совпадений уровня серого – GLCM; матрица зависимостей уровня серого – GLDM; матрица длины пробега уровня серого – GLRM; матрица зоны уровня серого – GLZM; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого. * – данные представлены в виде Me (Q25; Q75).

В то же время корреляционный анализ в 1-й группе исследования не выявил наличия взаимосвязей между радиомическими показателями и размером переходящего дефекта перфузии миокарда, значением ИКК и степенью стеноза КА по данным МСКТ-КАГ (таблица 7).

Таблица 7 – Анализ корреляции между компьютерно-томографическими, радиомическими характеристиками ЭЖТ, SDS, индексом коронарного кальция и степенью стеноза КА у пациентов с ИБС

Стандартные КТ характеристики и радиомические показатели ЭЖТ	Коэффициент корреляции Спирмена (r)			p-value
	SDS	ИКК	Выраженность стеноза КА	
HGLE /Высокий уровень серого (GLDM)	-0,28	-0,26	-0,29	> 0,05
GLN / Неоднородность уровня серого (GLCM)	0,2	0,21	0,23	> 0,05
Autocorrelation/Автокорреляция (GLCM)	-0,25	-0,23	-0,23	
Skewness /Асимметрия (FO)	0,3	0,34	-0,34	
GLV/Дисперсия уровня серого (GLRM)	0,18	-0,25	-0,34	
Run Percentage /Процент выполнения (GLRM)	-0,1	-0,2	-0,24	
SZN/Размер зоны неоднородности (GLSZM)	-0,3	-0,27	-0,26	
Byteness/Занятость (NGTDM)	0,2	0,16	0,18	
Объем ЭЖТ см ³	-0,1	0,22	-0,23	>0,05
Плотность ЭЖТ	0,03	-0,18	0,21	

Примечание: КТ – компьютерная томография; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; SDS – суммарный индекс переходящего дефекта перфузии на пике нагрузочного теста; ИКК – индекс коронарного кальция; КА – коронарная артерия; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; FO – first order (матрица первого порядка); GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого.

Далее мы предположили, что текстура ЭЖТ подвергается изменению по мере прогрессирования атеросклеротического поражения КА, на что могут указывать радиомические характеристики. В связи с этим для анализа мы применили 3 варианта разделения группы пациентов с ИБС на подгруппы.

Вариант 1. В зависимости от степени стеноза КА [16]: 1-я подгруппа – до 50% (n=37); 2-я подгруппа – со стенозами от 50% и более (n=31). Однако сравнение радиомических показателей между ними не показало наличия достоверно значимых различий (таблица 8).

Таблица 8 – Радиомические характеристики эпикардиальной жировой ткани на КТ-изображениях сердца больных ИБС в подгруппах, разделенных по степени стеноза коронарных артерий

Радиомические показатели (матрицы) ЭЖТ	Пациенты со стенозом до 50% (n=37) *	Пациенты со стенозом более 50% (n=31) *	p-value
HGLE /Высокий уровень серого (GLDM)	28,09 (26,63; 29,32)	27,52 (26,21; 8,56)	>0,05
GLN / Неоднородность уровня серого (GLCM)	51558,25 (41010,89; 61708,57)	48673,76 (41162,9; 63805,29)	>0,05
Autocorrelation/Автокорреляция (GLCM)	25,48 (24,08-26,31)	24,86 (23,63;25,99)	>0,05
Skewness /Асимметрия (FO)	-0,30 (-0,48; -0,19)	-0,27 (-0,43; -0,1)	>0,05
GLV/Дисперсия уровня серого (GLRM)	1,88 (1,78;1,98)	1,85 (1,76;1,94)	>0,05
Run Percentage /Процент выполнения (GLRM)	0,76 (0,74 ;0,79)	0,76 (0,73; 0,79)	>0,05
SZN/Размер зоны неоднородности (GLSZM)	4308,23 (3819,36; 5031,41)	4017,37 (3253,09; 5116,91)	>0,05
Buseness/Занятость (NGTDM)	1068,87 (829,72; 1371,96)	1002,86 (855,06; 1302,69)	>0,05

Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; FO – first order (матрица первого порядка); GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого. *Данные представлены в виде Me (Q25; Q75).

Вариант 2. В зависимости от ИКК [104]: 1-я подгруппа, 1–100 – минимальное и незначительное поражение КА (n=36); 2-я подгруппа, более 101 – умеренное поражение КА (n=32). При анализе статистически достоверных различий также выявить не удалось (таблица 9).

Таблица 9 – Радиомические характеристики эпикардиальной жировой ткани пациентов с ИБС в подгруппах по значению индекса коронарного кальция

Радиомические показатели (матрицы) ЭЖТ	Пациенты с ИКК=1-100 (n=36)*	Пациенты с ИКК>101 (n=32) *	p-value
HGLE /Высокий уровень серого (GLDM)	28,06 (26,85; 29,4)	27,56 (26,28; 28,78)	>0,05
GLN / Неоднородность уровня серого (GLCM)	48673,76 (39962,85; 56378,03)	50365,88 (41271,56; 64895,94)	>0,05
Autocorrelation/Автокорреляция (GLCM)	25,30 (24,41; 26,36)	24,79 (23,7; 26,08)	>0,05
Skewness /Асимметрия (FO)	-0,29 (-0,49; (-0,20)	-0,27 (-0,46; (-0,1)	>0,05
GLV/Дисперсия уровня серого (GLRM)	1,87 (1,78; 1,99)	1,88 (1,76; 1,95)	>0,05
Run Percentage /Процент выполнения (GLRM)	0,77 (0,74; 0,79)	0,76 (0,73; 0,79)	>0,05
SZN/Размер зоны неоднородности (GLSZM)	4392,46 (3466,07; 5197,68)	4107,26 (3421,84; 5178,05)	>0,05
Byseness/Занятость (NGTDM)	1011,31 (811,20; 1332,84)	1042,14 (832,50; 1566,55)	>0,05

Примечание: ИКК – индекс коронарного кальция; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; ИКК – индекс коронарного кальция; FO – first order (матрица первого порядка); GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого.

* Данные представлены в виде Me (Q25; Q75).

Вариант 3. В зависимости от размера дефекта перфузии [90] на пике нагрузочной пробы: 1-я подгруппа с дефектами перфузии до 7 баллов (n=48), 2-я подгруппа – с дефектами перфузии более 7 баллов (n=20) Последующий статистический анализ не выявил достоверных различий (таблица 10).

Таблица 10 – Радиомические характеристики эпикардиальной жировой ткани пациентов с ИБС, разделенных по размеру преходящего дефекта перфузии (SDS)

Радиомические показатели (матрицы) ЭЖТ	SDS<7 (n=37) *	SDS>7 (n=31) *	p-value
HGLE /Высокий уровень серого (GLDM)	28,05 (26,38; 28,94)	27,60 (26,51; 28,65)	>0,05
GLN / Неоднородность уровня серого (GLCM)	49637,04 (40394,35; 61961,71)	50220,11 (42148,77; 64106,86)	>0,05
Autocorrelation/Автокорреляция (GLCM)	25,51 (23,93; 26,1)	24,86 (23,66; 25,69)	>0,05
Skewness /Асимметрия (FO)	-0,29 (-0,47; -0,18)	-0,28 (-0,46; -0,19)	>0,05
GLV/Дисперсия уровня серого (GLRM)	1,86 (1,77; 1,95)	1,89 (1,79; 2,08)	>0,05
Run Percentage /Процент выполнения (GLRM)	0,75 (0,73; 0,79)	0,77 (0,75; 0,78)	>0,05
SZN/Размер зоны неоднородности (GLSZM)	4276,57 (3541,88; 4747,02)	4257,37 (3286,95; 5294,92)	>0,05
Byseness/Занятость (NGTDM)	974,61 (829,72; 1327,39)	1020,22 (891,92; 1509,57)	>0,05
<i>Примечание:</i> SDS – индекс преходящего нарушения перфузии на нагрузке; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; FO – first order (матрица первого порядка); GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого. *Данные представлены в виде Me (Q25; Q75).			

Нами также был выполнен анализ корреляций между радиомическими показателями, плотностью и объемом ЭЖТ. Наиболее сильные взаимосвязи выявились между радиомическим показателем неоднородности уровня серого цвета GLN (GLCM) и объемом ЭЖТ ($r=0,66$, $p<0,05$), между GLN (GLCM) и плотностью ЭЖТ ($r=-0,61$, $p<0,05$), а также между радиомическим показателем асимметрии Skewness (FO) и объемом ЭЖТ ($r=0,66$, $p<0,05$), между Skewness (FO) и плотностью ЭЖТ ($r=-0,9$, $p<0,05$).

Известно, что наличие сахарного диабета 2-го типа сказывается на течении и прогрессировании ИБС, поэтому нами был проведен дополнительный

сравнительный анализ радиомических характеристик в подгруппах больных с наличием и отсутствием сахарного диабета. По результатам данного анализа радиомические показатели во всех исследуемых матрицах ЭЖТ пациентов с диабетом отличались ($p \leq 0,05$). При этом достоверных статистических различий в объеме и плотности ЭЖТ выявлено не было.

3.1.2 Исследование значимости радиомических характеристик на бесконтрастных компьютерно-томографических изображениях эпикардальной жировой ткани в прогнозе острого инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ИБС

Потенциальную прогностическую значимость радиомических характеристик ЭЖТ на бесконтрастных КТ-изображениях сердца больных со стабильной ИБС изучали на подвыборке группы 1, включающей 37 пациентов без показаний для реваскуляризации, которые определяли в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 года [119].

По данным из медицинских информационных систем г. Томска было установлено, что среди этих пациентов в течение 5 лет ОИМ перенесли 12 (32,4%) человек. В соответствии с полученными результатами были выделены две подгруппы – пациенты без ОИМ (подгруппа 1а) и пациенты, перенесшие ОИМ (подгруппа 1б). В указанных подгруппах был проведен сравнительный статистический анализ клинических и инструментальных показателей, частот встречаемости стандартных КТ-признаков нестабильности атеросклеротических бляшек, а также морфометрических характеристик ЭЖТ (таблица 11). При этом единственной характеристикой, по которой различались подгруппы, оказалась частота приема пациентами статинов, которая у больных без ОИМ оказалась выше. Эти различия, возможно, были обусловлены приверженностью пациентов к приему липидснижающих препаратов либо недостижением целевых уровней

липидов. Однако подтвердить или опровергнуть данные предположения не удалось в связи с отсутствием соответствующей информации в МИС. Различий в терапии, назначенной помимо статинов (антиагреганты, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы), между группами пациентов не было выявлено.

Таблица 11 – Клинические и инструментальные характеристики пациентов подгрупп 1а и 1б

Характеристики	Подгруппа 1а: пациенты без ОИМ (n=25)	Подгруппа 1б: пациенты с ОИМ (n=12)	p-value
Гиперхолестеринемия, n (%)	14 (56)	8 (66)	>0,05
Ожирение, n (%)	10 (40)	5 (42)	
ГБ, n (%)	25 (100)	12 (100)	
Макс. стеноз КА, %*	41 (33; 50)	43 (20; 54)	
Возраст, лет *	62 (55; 70)	63 (58; 65)	
Пол мужской, n (%)	18 (72)	9 (75)	>0,05
ИМТ*	28 (26; 31)	28 (24; 31)	
Окружность талии, см*	100 (101; 108)	97 (88,5;104,5)	
Дислипидемия	13 (52)	7 (58)	
Общий холестерин, ммоль/мл *	5,1 (4,5; 6,3)	5,4 (4,2; 6,1)	
Триглицериды, ммоль/мл*	1,68 (1,28; 2,12)	1,44 (1,12; 1,51)	
Глюкоза, ммоль/мл*	6 (5,6 ;6,7)	6 (5,64; 6,95)	>>0,05
ФВ ЛЖ, %*	65 (63; 68)	65,5 (62,5; 67)	
КДО ЛЖ, мл*	110 (90; 118)	109 (90,5; 119)	
КСО ЛЖ, мл*	38 (30; 42)	38,5 (31,5; 40,5)	
Нарушения локальной сократимости, n (%)	1 (4)	2 (17)	
Диастолическая дисфункция, n (%)	20 (80)	8 (66)	
Кальциевый индекс*	44 (1; 149)	182 (0; 328)	
Микрокальцификация, n (%)	9 (36)	5 (42)	
Наличие низкоплотного ядра, n (%)	17 (68)	9 (75)	

Характеристики	Подгруппа 1а: пациенты без ОИМ (n=25)	Подгруппа 1б: пациенты с ОИМ (n=12)	p-value
<i>Продолжение таблицы 11</i>			
Знак кольца салфетки, n (%)	13 (52)	6 (50)	>>0,05
Признаки нестабильности АСБ, n (%)	16 (64)	9 (75)	
SDS, %*	3 (2; 5)	4 (3; 7)	
Объем ЭЖТ, см ^{3*}	184,4 (164,04; 228,97)	190,9 (154,34; 220,68)	
Объем ЭЖТ, см ^{3*}	184,4 (164,04; 228,97)	190,9 (154,34; 220,68)	
Плотность ЭЖТ, НУ*	-85,4 (-88,4; -83,6)	-84,31 (-88,64; -80,7)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	9 (36)	1 (8)	>0,05
Курение, n (%)	10 (40)	3 (25)	>0,05
Липидснижающая терапия, n (%)	3 (12)	4 (33)	0,04
ИАПФ	25 (100)	12 (100)	>0,05
В-блокаторы	18 (72)	8 (66)	>0,05
Антиагреганты, n (%)	24(96)	11 (92)	>0,05
Непрямые антикоагулянты, n (%)	14 (56)	9 (75)	>0,05
<i>Примечание:</i> ГБ – гипертоническая болезнь; КА – коронарные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; SDS – суммарный индекс преходящего дефекта перфузии; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. *- данные представлены в виде Me (Q25-Q75).			

Вместе с тем значимые статистические различия были выявлены по 61 радиомическому показателю матриц: GLCM, GLDM, GLRM, GLSZM, NGTDM, FO (рисунок 4).

Согласно однофакторному логистическому регрессионному анализу из всех радиомических, клинических и морфометрических показателей только 5

радиомических характеристик из матриц GLCM, GLRM и GLSZM были ассоциированы с развитием инфаркта миокарда.

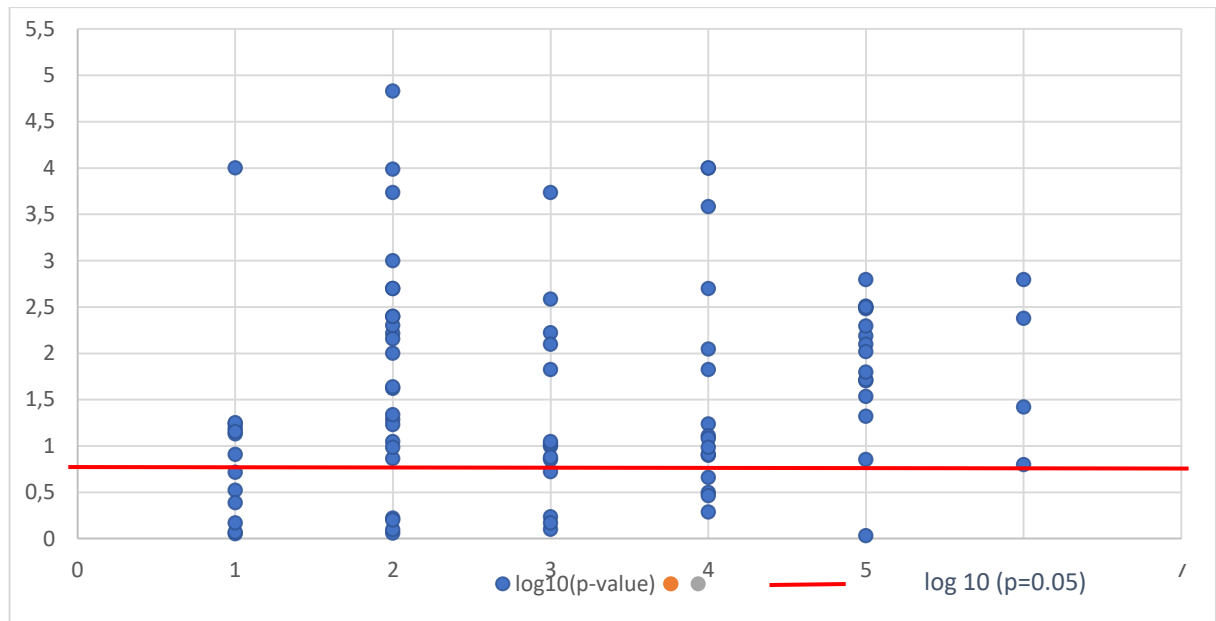


Рисунок 4 – Распределение значений p-value, полученных при статистическом сравнении (тест Манн-Уитни) радиомических показателей на бесконтрастных компьютерно-томографических изображениях эпикардиальной жировой ткани в группах пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших (группа 1б) и не перенесших острый инфаркт миокарда (группа 1а) в периоде наблюдения

Примечание. Log10 – десятичный логарифм; 1 – показатели статистики первого порядка; 2 – матрица совместного появления серого цвета (GLCM); 3– матрица длин серий серого цвета (GLRLM); 4 – матрица размеров зон различных уровней серого цвета (GLSZM); 5 – матрица расстояний зон одинакового уровня серого цвета (GLDM); 6 – матрица различий соседних оттенков серого цвета (NGTDM)

Многофакторный логистический регрессионный анализ, скорректированный с учетом пола, возраста и факторов риска (таблица 12) показал, что только параметры «Нормализованная неоднородность зоны серого цвета» (Size Zone Nonuniformity) матрицы зоны уровней серого цвета (SZN - GLSZM) и «Дисперсия уровней серого цвета» (Gray Level Variance) матрицы пробега уровней серого цвета (GLRM) являлись независимыми предикторами развития ОИМ в течение 5 лет у больных со стабильной ИБС без показаний для реваскуляризации миокарда.

Таблица 12 – Результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа у больных со стабильной ИБС, без показаний для реваскуляризации миокарда

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Возраст	0,98 (0,9-1,07)	0,7	0,057 (0,23-0,8)	>0,05
Гиперхолестеринемия	0,34 (0,08-1,4)	0,14	2,2 (0,18-25)	
Ожирение (ИМТ>30)	0,58 (0,14-2,4)	0,46	1,8 (2,5-13,6)	
Гипертоническая болезнь	2,1 (0,37-11,85)	0,39	2,3 (0,35-12,64)	
Сахарный диабет	0,16 (0,02-1,46)	0,1	-4,8 (2,2-0,02)	
Курение	0,13 (0,015-1,17)	0,07	-2,3 (1,15-0,05)	>0,05
Пол (мужской)	1,2 (0,26-5,9)	0,7	0,68 (0,11-4,04)	>0,05
Дислипидемия	1,3 (0,32-5,2)	0,7	-0,35 (0,99-0,7)	
ФВ ЛЖ	0,9 (0,83-1,05)	0,2	0,97 (0,6-1,56)	
КДО ЛЖ	1 (0,97-1,03)	0,8	1,04 (0,88-1,2)	
КСО ЛЖ	1,02 (0,97-1,07)	0,3	1,05 (0,66-1,68)	
Кальциевый индекс	1,0 (0,9-1,0)	0,4	1,003 (0,99-1,01)	>0,05
Максимальный стеноз КА	1,0 (0,98-1,03)	0,6	1,003 (0,99-1,03)	
КТ признаки нестабильной АСБ, в том числе:	1,6 (0,36-7,8)	0,5	3,6 (1,86-0,05)	
Микрокальцификация	1,2 (0,31-5,2)	0,7	0,98 (1,15-0,39)	
Позитивное ремоделирование	0,85 (0,17-4,1)	0,8	0,29 (1,3 -0,8)	

Продолжение таблицы 12

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Знак кольца салфетки	0,9 (0,23-3,65)	0,9	-2,4 (1,4-0,08)	>0,05
SDS, %	1,01 (0,89-1,15)	0,8	0,7 (0,3-2,1)	
Объем ЭЖТ, см ³	1,0 (0,9-1,0)	0,89	1,02 (0,98-1,06)	
Run Percentage /Процент выполнения (GLRM)	0,99 (0,99-0,99)	<0,01*	5,2-10,35 (1,71 -15,7)	>0,05
SZN/Размер зоны неоднородности (GLSZM)	0,99 (0,99-0,99)	<0,01*	1,0004 (1,0-1,0008)	<0,05
HGLE /Высокий уровень серого (GLDM)	0,8 (0,7-0,9)	<0,05*	0,06 (0,001-38,7)	>0,05
GLV/дисперсия уровня серого (GLRM)	0,1 (0,02-0,49)	<0,01*	0,01 (0,0006-0,288)	<0,01

Примечание: КА – коронарные артерии; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; SDS – суммарный индекс переходящего дефекта перфузии; GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого; NS – неспецифичные данные. *Данные статистически значимые.

По результатам ROC-анализа логистическая модель с включением данных радиомических характеристик продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности в прогнозе развития ОИМ (для SZN cut-off point <8025,7, специфичность 96%, чувствительность 75%, AUC=0,806, p <0,01; для GLV cut-off point <4,08; специфичность 93%, чувствительность 83%, AUC=0,861, p <0,01) (рисунок 5).

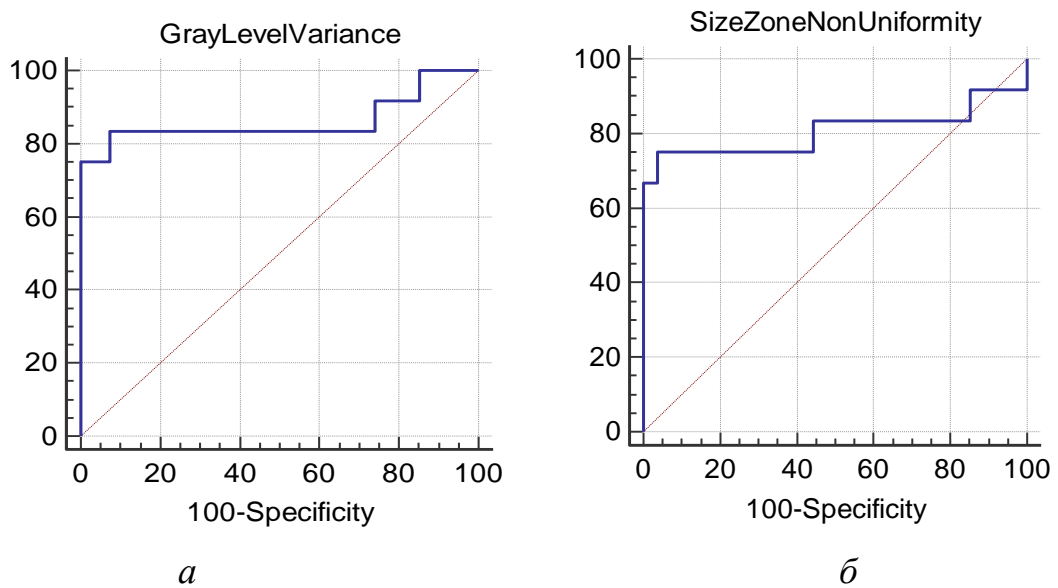


Рисунок 5 – Результаты ROC-анализа точности радиомических характеристик у пациентов со стабильной ИБС, без показаний для реваскуляризации, в прогнозе развития ОИМ в течение 5 лет: *а* – «Нормализованная неоднородность зоны серого цвета» (Size Zone Nonuniformity) матрицы зоны уровней серого цвета (SZN -GLSZM); *б* – «Дисперсия уровней серого цвета» (Gray Level Variance) матрицы пробега уровней серого цвета (GLCM)

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали отсутствие корреляционных взаимосвязей между степенью атеросклеротического стенозирования коронарных артерий, ИКК, SDS и показателями объема и рентгенологической плотности ЭЖТ. Эти результаты не в полной мере согласуются с выводами, представленными в литературе [103, 108, 122]. Однако при анализе этих публикаций становится понятным, что расхождения результатов обусловлены различиями характеристик анализируемых групп пациентов. В частности, Брэль Н.К. с соавт. в 2022 году опубликовали исследование, в котором была продемонстрирована взаимосвязь между объемом ЭЖТ и массивным кальцинозом коронарных артерий [103, 104]. Авторы сравнивали 2 группы больных с ИКК менее 400AU и более 400AU. Однако в наше исследование пациенты со столь массивным кальцинозом включены не были, поскольку у них невозможно выполнить радиомический анализ ЭЖТ. В работе Чумаковой Г.А. с соавт. [122] была установлена ассоциация толщины ЭЖТ с

тяжелым атеросклерозом коронарного русла. Отличиями исследуемой выборки от использованной нами являлось большее количество больных с трехсосудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и ожирением (ИМТ $34,5 \pm 5,6$ кг/м² vs 28,08 (25,76–31,09) кг/м²). В то же время в исследовании Yu Sun et al. [93] не было выявлено ассоциации между выраженностью коронарного атеросклероза и объемом ЭЖТ, определенным методом КТ. В исследовании Honold S. et al. [34] прогрессирование коронарного атеросклероза также связывалось с рентгенологическими характеристиками (объем и плотность) периваскулярной, но не эпикардальной жировой ткани. Таким образом, несмотря на методическую простоту морфометрии ЭЖТ, на сегодняшний день не удалось определить значение показателя толщины или объема ЭЖТ, имеющего однозначную прогностическую ценность у больных с коронарным атеросклерозом. Необходимы дальнейшие исследования для валидации методов измерения и определения эталонных значений норм ЭЖТ.

Необходимо отметить, что в нашей работе не было выявлено взаимосвязи между выраженностью коронарного атеросклероза и радиомическими характеристиками ЭЖТ. В то же время определена ассоциация радиомических показателей SZN и GLV, вычисленных по бесконтрастным КТ-изображениям ЭЖТ, с вероятностью развития ОИМ у больных с атеросклерозом КА. В частности, повышению в исследуемой выборке частоты ОИМ соответствовало увеличение SZN (OR 1,0004 (1,0–1,0008)) и уменьшение GLV (OR 0,01 (0,0006–0,288)). Оба показателя характеризуют неоднородность серого цвета в зоне интереса, то есть неравномерность текстуры. С патофизиологической точки зрения это может быть объяснено усилением фиброза, неоангиогенеза, метаболической активности адипоцитов и изменением их структуры [2, 109, 114]. Разнонаправленные ассоциации SZN и GLV с частотой ОИМ обусловлены разными векторами цветовой неоднородности данных показателей. Кроме того, различия могут быть обусловлены различными видами морфологических изменений ЭЖТ, характеризуемых SZN и GLV. Например, SZN может быть связан с выраженностью неоангиогенеза, а GLV с рыхлостью ЭЖТ. В то же время

все эти предположения могут быть доказаны или опровергнуты лишь путем сопоставления результатов радиомического анализа и клеточно-молекулярного исследования биоптатов ткани ЭЖТ, что не было выполнено в нашей работе.

В представленном исследовании обращает на себя внимание тот факт, что такие клинические характеристики, как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст, пол не были связаны с частотой ОИМ у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих показаний для реваскуляризации миокарда. Эти результаты, однако, согласуются с известными данными о том, что наличие перечисленных факторов ассоциировано лишь с развитием атеросклероза [3] и используется только для расчета предтестовой вероятности ИБС, но не ОИМ [3, 119]. У больных со стабильной ИБС и отсутствием показаний для реваскуляризации миокарда предсказать развитие ОИМ на сегодняшний день невозможно, что еще раз подчеркивает актуальность поиска новых прогностических маркеров данного жизнеугрожающего заболевания. Поскольку ОИМ нередко развивается у пациентов без обструктивного атеросклероза [120], необходимо уделять большое внимание выявлению признаков, указывающих на нестабильность АСБ. Предлагаемый радиомический анализ бесконтрастных КТ-изображений представляет собой более дешевый и безопасный подход для выявления пациентов высокого риска по сравнению с широко используемым методом КТ-коронароангиографии и имеет потенциал для применения в качестве скринингового метода с целью оценки риска у больных с коронарным атеросклерозом.

Таким образом радиомические характеристики SZN (матрица GLSZM) и GLV (матрица GLCM) на бесконтрастных КТ-изображениях ЭЖТ ассоциированы с вероятностью развития ОИМ у больных со стабильной ИБС без показаний для реваскуляризации миокарда. Показатели радиомического анализа ЭЖТ потенциально могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для персонализированной оценки риска развития ОИМ.

3.2 Радиомический анализ бесконтрастных компьютерно-томографических изображений эпикардиальной жировой ткани у пациентов с фибрилляцией предсердий

3.2.1 Особенности радиомического фенотипа эпикардиальной жировой ткани при различных формах фибрилляции предсердий

На первом этапе статистического анализа нами было поведено сравнение компьютерно-томографических и радиомических характеристик эпикардиальной жировой ткани у пациентов с фибрилляцией предсердий и в контрольной группе (таблица 13).

Таблица 13 – Компьютерно-томографические и радиомические характеристики эпикардиальной жировой ткани у пациентов с фибрилляцией предсердий (группа 2) и в контрольной группе

Матрицы радиомических показателей	Группа 2 (n=69)	Контроль (n=20)	P-value
*First order: <i>Uniformity/неоднородность</i>	0,22 (0,21; 0,22)	0,2 (0,19; 0,21)	p<0,05 (8 из 17 показателей)
*GLCM: <i>Inverse Variance/ обратная дисперсия</i> <i>Cluster Tender/кластерная тенденция</i>	0,48 (0,46; 0,5) 4,5 (4,2; 4,8)	0,45 (0,44; 0,47) 5,9 (5,0; 6,32)	p<0,05 (15 из 23 показателей)
*GLDM: <i>Gray Level Variance/дисперсия неоднородности уровня серого</i>	1,86 (1,76; 2,04)	2,31 (2,14; 2,37)	p <0,05 (3 из 14 показателей)
*GLRM: <i>Gray Level Variance/ дисперсия неоднородности уровня серого</i>	2,02 (1,93; 2,17)	2,42 (2,3; 2,52)	p <0,05 (6 из 16 показателей)
*GLSZM: <i>Gray Level Non-Uniformity/ неоднородность уровня серого</i>	1847,1 (1178,3; 818,2)	3621,3 (2247,4; 180,0)	p <0,05 (2 из 16 показателей)
*NGTDM: <i>Contrast/контраст</i>	0,07 (0,06; 0,08)	0,09 (0,07; 0,1)	p <0,05 (1 из 3 п-лей)

<i>Продолжение таблицы 13</i>			
Матрицы радиомических показателей	Группа 2 (n=69)	Контроль (n=20)	P-value
Объем ЭЖТ (см ³)	171,8 (129,7; 214,8)	107,5 (86,9; 126,1)	p <0,05
Плотность ЭЖТ (HU)	-76 (-84; -72)	-74 (-78; -73)	p >0,05
<i>Примечание: * представлены показатели, имеющие наиболее высокий уровень значимости отличий; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; FO – first order (матрица первого порядка); GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3).</i>			

Установлено, что для больных с ФП характерен значимо более высокий объем ЭЖТ, при этом ее плотность между группами статистически не различалась. В то же время нами выявлены значимые отличия по радиомическим показателям во всех 5 матрицах. Матрица совместного появления серого цвета (GLCM), отображающая разнообразие комбинаций уровней серого цвета соседних вокселей, характеризовалась наибольшим количеством отличающихся показателей (рисунок 6).

Далее мы выполнили статистический анализ, разделив пациентов с ФП на две подгруппы в зависимости от наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий (необструктивный атеросклероз коронарных артерий, стабильная ИБС без показаний для реваскуляризации) по данным КТ-КАГ. Было установлено, что объем жировой ткани в данных подгруппах не различается, но имеются значимые отличия по рентгенологической плотности ЭЖТ, а также по значениям текстурных характеристик всех радиомических матриц (таблица 14).

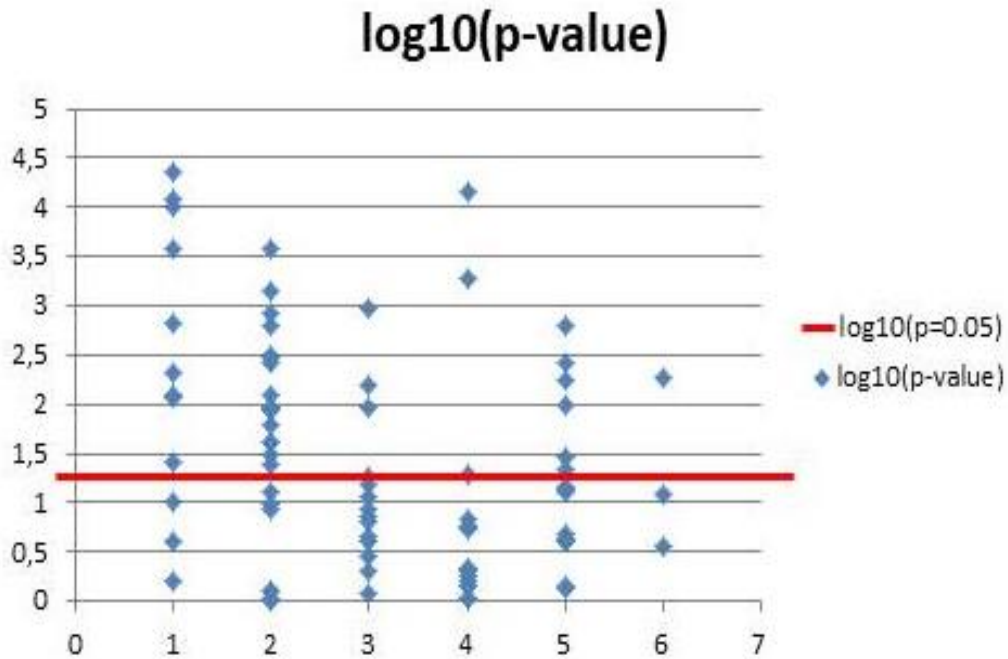


Рисунок 6 – Распределение значений p-value, полученных при статистическим сравнении (тест Манна – Уитни) радиомических показателей на бесконтрастных компьютерно-томографических изображениях эпикардиальной жировой ткани в группе пациентов с фибрилляцией предсердий (группа 2) и в группе контроля Примечание. Log10 – десятичный логарифм; 1 – показатели статистики первого порядка; 2 – матрица совместного появления серого цвета (GLCM); 3 – матрица длин серий серого цвета (GLRLM); 4 – матрица размеров зон различных уровней серого цвета (GLSZM); 5 – матрица расстояний зон одинакового уровня серого цвета (GLDM); 6 – матрица различий соседних оттенков серого цвета (NGTDM)

Таблица 14 – Компьютерно-томографические и радиомические характеристики эпикардиальной жировой ткани у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия коронарного атеросклероза

Матрицы радиомических показателей	Пациенты с ФП и наличием коронарного атеросклероза (n=32)	Пациенты с ФП без коронарного атеросклероза (n=37)	P-value
*First order: <i>Kurtosis/ эксцесс</i> <i>Skewnes /асимметрия</i>	2,67 (2,5; 2,85); -0,3 (-0,55; -0,18)	3,24 (3,08;3,44); -0,79 (-0,94; -0,66)	p<0,05 (12 из 17 показателей)

Продолжение таблицы 14

Матрицы радиомических показателей	Пациенты с ФП и наличием коронарного атеросклероза (n=32)	Пациенты с ФП без коронарного атеросклероза (n=37)	P-value
*GLCM: <i>Cluster shade/кластерная тень</i> <i>Joint average/совместная средняя</i>	-1,45 (-3,27; -0,17); 5,1 (4,85; 5,31)	-5,04 (-6,43; -3,86); 5,3 (5,2; 5,4)	p<0,05 (8 из 23 показателей)
*GLDM: <i>Dependence entropy/энтропия зависимости</i> <i>SmallDependenceEmphasis/акцент на малой зависимости серого</i>	6,14 (6,07; 6,32); 0,08 (0,07; 0,1)	5,97 (5,88; 6,12); 0,11 (0,09; 0,13)	p<0,05 (8 из 14 показателей)
*GLRM: <i>Gray Level Variance/дисперсия уровня серого</i>	2,02 (1,93; 2,17)	2,42 (2,3; 2,52)	p<0,05 (6 из 16 показателей)
*GLSZM: <i>Gray Level Non Uniformity/неоднородность уровня серого</i>	1847,1 (1178,3; 2818,2)	3621,3 (2247,4; 4180,0)	p<0,01 (2 из 16 показателей)
*NGTDM: <i>Contrast/контраст</i>	0,07 (0,06; 0,08)	0,09 (0,07; 0,1)	p<0,01 (1 из 3 показателей)
Объем ЭЖТ (см ³)	162,5 (129,7; 200,7)	173,6 (129,7; 226,2)	p>0,05
Плотность ЭЖТ (HU)	-84 (-89; - 87)	-72 (-76; -69)	p<0,01
<i>Примечание: * представлены показатели, имеющие наиболее высокий уровень значимости отличий; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3).</i>			

Матрицы GLCM и GLDM, характеризовались наибольшим количеством значимо отличающихся показателей (рисунок 7).

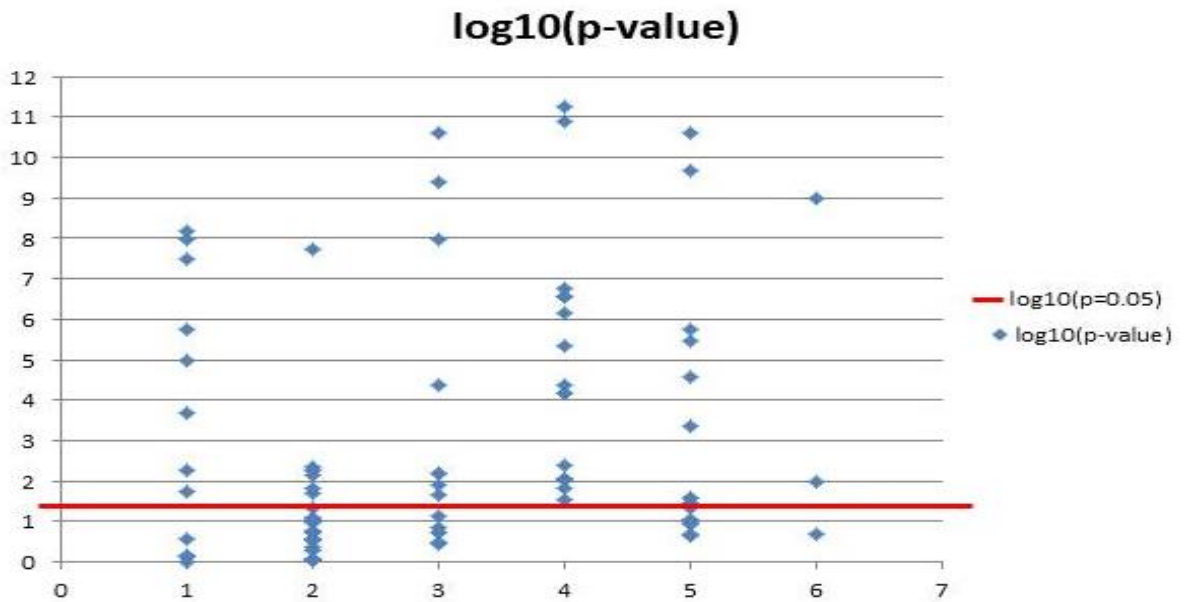


Рисунок 7 – Распределение значений p-value, полученных при статистическом сравнении (тест Манна – Уитни) радиомических показателей на бесконтрастных компьютерно-томографических изображениях эпикардиальной жировой ткани в подгруппах пациентов с фибрилляцией предсердий с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза

Примечание. Log10 – десятичный логарифм; 1 – показатели статистики первого порядка; 2 – матрица совместного появления серого цвета (GLCM); 3 – матрица длин серий серого цвета (GLRLM); 4 – матрица размеров зон различных уровней серого цвета (GLSZM); 5 – матрица расстояний зон одинакового уровня серого цвета (GLDM); 6 – матрица различий соседних оттенков серого цвета (NGTDM)

При разделении пациентов группы 2 на подгруппы в зависимости от типа ФП – пароксизмальную и персистирующую – значимые различия были выявлены лишь по объему ЭЖТ. В частности, данный показатель был существенно больше у пациентов с персистирующей формой аритмии.

Рентгенологическая плотность ЭЖТ и радиомические характеристики в подгруппах не различались (таблица 15).

Таблица 15 – Компьютерно-томографические и радиомические характеристики эпикардиальной жировой ткани у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий

Матрицы радиомических показателей	Пациенты с пароксизмальной ФП (n= 39) vs пациенты с персистирующей ФП (n=30)
First order	>0,05
GLCM	>0,05
GLDM	>0,05
GLRM	>0,05
GLSZM	>0,05
NGTDM	>0,05
Объем ЭЖТ (см ³)*	163,7 (124,4; 199,5) vs 174,8 (133,0; 226,2), p<0,05
Плотность ЭЖТ (HU)*	-81,3 (-86,3 -74,0) vs -80,0 (-85,7; -73,0), p>0,05
<p><i>Примечание:</i> ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; FO – first order (матрица первого порядка); GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого. *Данные представлены в виде Me (Q1; Q3).</p>	

В таблице 16 обобщены результаты сравнения объема и плотности ЭЖТ в различных группах и подгруппах нашего исследования. Из представленных в ней данных следует, что непосредственно с ФП ассоциирован повышенный объем ЭЖТ независимо от ее формы. В то же время на плотность ЭЖТ в большей степени оказывает факт наличия или отсутствия у пациента атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Таблица 16 – Компьютерно-томографические характеристики эпикардиальной жировой ткани у пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с контрольной группой и пациентами со стабильной ИБС без нарушения ритма сердца

Сравниваемые подгруппы	Объем ЭЖТ, см ³ , p-value	Плотность ЭЖТ (HU), p-value
Пациенты с ФП и наличием коронарного атеросклероза (n=32) vs пациенты со стабильной ИБС без нарушения ритма сердца (n=37)	>0,05	>0,05
Пациенты с ФП и наличием коронарного атеросклероза (n=32) vs контроль (n=20)	<0,05	<0,05
Пациенты с ФП без коронарного атеросклероза (n=37) vs контроль (n=20)	<0,05	>0,05
Пациенты с ФП без коронарного атеросклероза (n=32) vs пациенты с ФП и наличием коронарного атеросклероза (n=37)	>0,05	<0,05
<i>Примечание:</i> ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца		

3.2.2 Ассоциация КТ и радиомических характеристик эпикардиальной жировой ткани с биомаркерами крови

В ходе выполнения исследования методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови 58 больных с ФП и 20 человек контрольной группы нами были определены концентрации биомаркеров липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности), провоспалительные цитокины (интерлейкин-6,

интерлейкин-1 β , интерлейкин-8), а также концентрация метанефрина и норметанефрина крови (таблица 17). Кроме того, в группе 2 определяли концентрацию адипоцитокинов (лептин, резистин, адипонектин) которую сравнивали с референсными значениями, указанными в инструкциях к наборам.

Таблица 17 – Биомаркеры крови пациентов с фибрилляцией предсердий (группа 2) в сравнении с контрольной группой или референсными значениями

Биомаркер	Группа 2 (пациенты с ФП), n=58	Контроль, n=20 (или референсное значение)	p-value
Общий холестерин, ммоль/л	3,61 (2,95; 4,51)	3,6 (3,32; 4,16)	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,99 (0,73; 1,3)	0,63 (0,52; 1,03)	<0,05
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,96(0,86; 1,1)	1,13 (0,99; 1,3)	<0,05
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,2 (1,56; 2,98)	1,92 (1,08; 2,32)	>0,05
Холестерин липопротеинов высокой плотности/ холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,23 (1,51; 3,11)	1,98 (1,08; 2,3)	>0,05
Лептин, нг/мл	14,18 (4,69; 24,31)	Норма менее 11,1	<0,05
Резистин, нг/мл	3,75 (3,15; 4,55)	3.62 (3.12; 4.25)-	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	5,29 (3,79; 8,76)	11,59 (10,63– 13,21)	<0,05
Интерлейкин-6, пг/мл	1,99 (1,64; 2,49)	1,50 (0,45; 1,91)	<0,05
Интерлейкин-1 β , пг/мл	1,11 (0,83; 1,27)	1,08 (0,85; 1,19)	>0,05
Интерлейкин-8, пг/мл	3,94 (3,5; 6,91)	3,38 (2,45; 4,10)	<0,05
Метанефрин, пг/мл	28,8 (21,44; 49,3)	18,75 (9,9; 20,74)	<0,05
Норметанефрин, пг/мл	69,49 (49,69; 80,9)	63,5 (46,5; 72,8)	>0,05
Примечание. ФП – фибрилляция предсердий. Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3).			

Как видно из таблицы 17, пациенты с фибрилляцией предсердий имели значимо повышенные уровни триглицеридов, интерлейкинов и метанефрина в крови, а также более низкую концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности. Уровень лептина в группе 2 превышал референсное значение на 30%.

Анализ взаимосвязей между рентгенологическими характеристиками ЭЖТ пациентов с фибрилляцией предсердий выявил наличие слабой прямой корреляционной взаимосвязи ($r=0,31$) между объемом ЭЖТ и концентрацией триглицеридов в крови (рисунок 8).

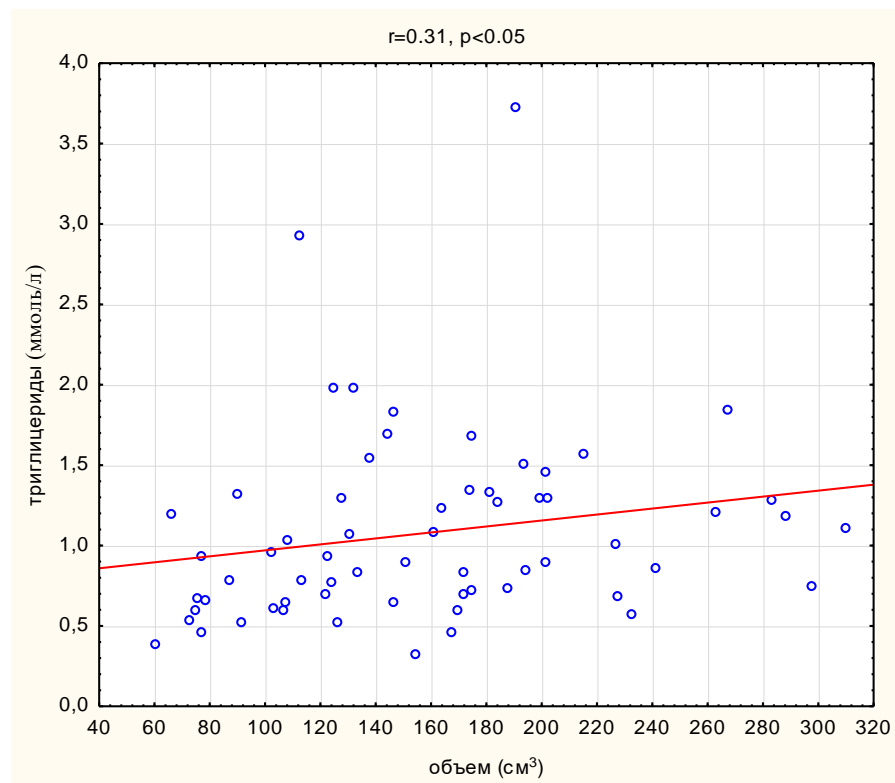
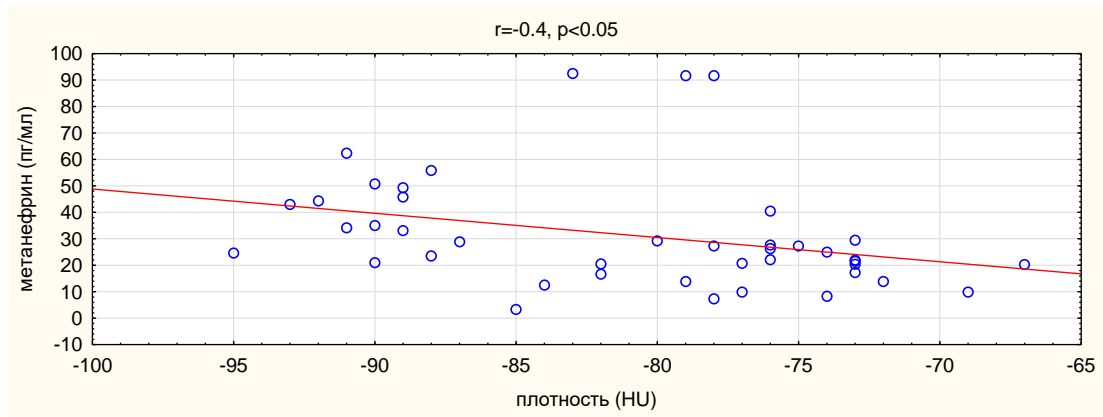
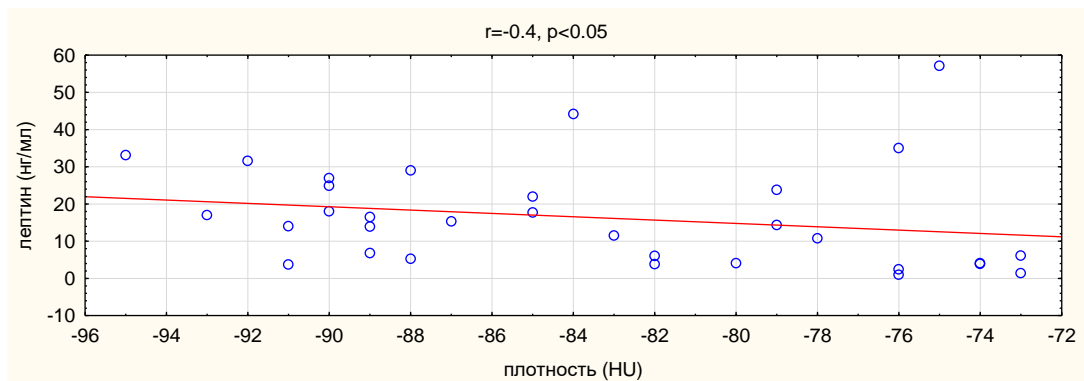


Рисунок 8 – Ассоциация объема эпикардиальной жировой ткани и концентрации триглицеридов в крови пациентов с фибрилляцией предсердий

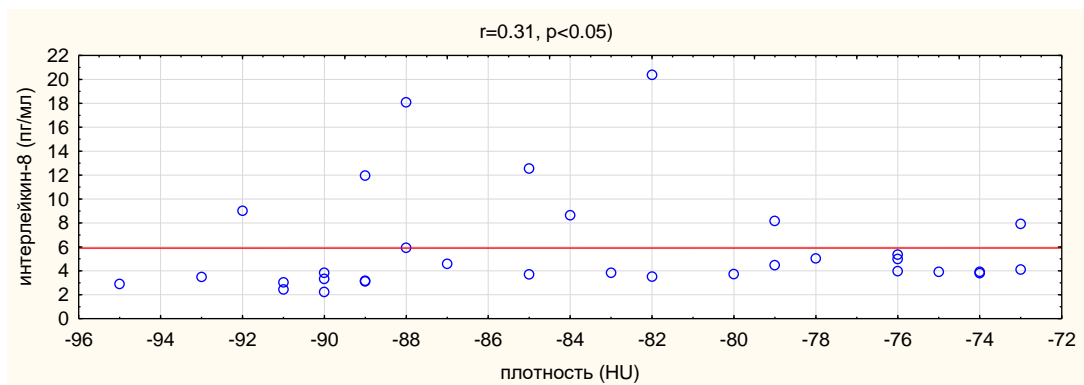
Рентгенологическая плотность ЭЖТ слабо отрицательно коррелировала с концентрацией метанефрина ($r=-0,4$) и лептина ($r=-0,4$), а также слабо положительно коррелировала с концентрацией интерлейкина 8 ($r=0,31$) (рисунок 9).



а



б



в

Рисунок 9 – Ассоциация рентгенологической плотности эпикардиальной жировой ткани и концентрации биомаркеров в крови пациентов с фибрилляцией предсердий: а – корреляция между рентгенологической плотностью эпикардиальной жировой ткани и концентрацией метанефрина в крови; б – корреляция между рентгенологической плотностью эпикардиальной жировой ткани и концентрацией лептина в крови; в – корреляция между рентгенологической плотностью эпикардиальной жировой ткани и концентрацией интерлейкина-8 в крови

Радиомические характеристики ЭЖТ оказались ассоциированы лишь с несколькими биомаркерами (таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционные взаимосвязи между радиомическими характеристиками ЭЖТ и биомаркерами крови у пациентов с фибрилляцией предсердий (группа 2)

Радиомическая матрица и количество показателей, коррелирующих с $p < 0,05$	Метанефрин	Лептин	Адипонектин
	Название радиомического показателя, имеющего максимальный коэффициент корреляции (r) в матрице		
First order	NS	Entropy (r= -0,51)	NS
GLCM (4 из 24 показателей)	Joint average (r=0,51)	Joint entropy (r= -0,61)	Joint average (r= 0,51)
GLDM (6 из 13 показателей)	LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis (r=0,53)	GrayLevelVariance (r= 0,57)	GrayLevelVariance (r=0,57)
GLRM (5 из 15 показателей)	ZoneVariance (r=-0,47)	HighGrayLevelZoneEmphasis (r= 0,46)	LargeAreaLowGrayLevelEmphasis (r= -0,48)
GLZM (5 из 15 показателей)	LongRunLowGrayLevelEmphasis (r= 0,51) *	GrayLevelVariance (r= 0,51)	HighGrayLevelRunEmphasis (r= 0,53)
NGTM (2 из 3 показателей)	Complexity	NS	Busyness -0,51

Примечание: * представлены показатели, имеющие наиболее высокий уровень значимости отличий; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; FO – first order (матрица первого порядка); GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; GLRM – матрица длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого; NGTDM – матрица различий соседних уровней серого. NS – отсутствие статистически значимых различий.

В частности, лептин продемонстрировал умеренной силы прямые корреляционные взаимосвязи с показателями матриц First order, GLCM, GLDN, GLRM, GLZM. Метанефрин и адипонектин умеренно коррелировали с показателями матриц GLCM, GLDN, GLRM, GLZM, NGTDM. Остальные исследуемые биомаркеры статистически значимых взаимосвязей с текстурными характеристиками ЭЖТ не продемонстрировали.

Дополнительно следует отметить, что лептин умеренно положительно коррелировал с ИМТ ($r=0,61$, $p<0,01$). Этот результат соответствует данным мировой литературы [112, 116]. В свою очередь ИМТ продемонстрировал слабую корреляцию с объемом и плотностью ЭЖТ, а также с большинством радиомических характеристик.

3.2.3 Исследование значимости радиомического анализа эпикардальной жировой ткани в прогнозе рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации

По окончании периода наблюдения у 32 пациентов (46,4%) произошел рецидив ФП в период от 3 до 12 месяцев. Вторичные конечные точки в группе 2 не были достигнуты. Наблюдаемая группа была разделена на 2 подгруппы по признаку рецидива ФП: подгруппа 2а – больные с зарегистрированным рецидивом ФП; подгруппа 2б – больные без рецидива ФП.

В группе 2а было статистически значимо больше пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формой ФП, чем в подгруппе 2б (таблица 19). Кроме того, у пациентов с рецидивами ФП отмечены более высокие показатели объема ЛП ($127,0$ (94; 144) см^3 vs $100,5$ (82,1; 117,2) см^3). По остальным клинико-инструментальным показателям, включая объем и плотность ЭЖТ, различий выявлено не было (таблица 19).

Таблица 19 – Клинико-инструментальные характеристики пациентов с наличием и отсутствием рецидива ФП после радиочастотной абляции

Показатель	Подгруппа 2а (рецидив ФП), n=32	Подгруппа 2б (без рецидива ФП), n= 37	p- value
Возраст, лет	53 (38; 61)	45 (39;57)	NS
Пол, мужчины, n (%)	17 (65)	31 (72)	NS
Ожирение, n (%)	11 (42)	17 (39)	NS
ИМТ *	28,6 (26,1; 31,2)	28,4 (24,4; 31,9)	NS
Длительность заболевания, мес. *	37 (13; 86)	36 (12; 84)	NS
АГ, n (%)	11 (42)	17 (39)	NS
Атеросклероз КА, n (%)	14 (43,8)	18 (48,6)	NS
ИБС, n (%)	14 (43,8)	18 (48,6)	NS
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	10 (38)	29 (67)	<0,05
Персистирующая форма ФП, n (%)	13 (50)	8 (19)	<0,05
Длительно персистирующая форма ФП, n (%)	3 (12)	6 (14)	<0,05
ХСН, n (%)	6 (23)	6 (14)	NS
ФВ ЛЖ, % *	65,5 (64,0; 68,0)	67 (62; 69)	NS
КДО ЛЖ, мл *	91,5 (89,4; 110,0)	106 (87,2;118,5)	NS
КСО ЛЖ, мл *	44 (31; 47)	37 (32; 48)	NS
Объем ЛП, см ³ *	127,0 (94; 144)	100,5 (82,1; 117,2)	<0,05
Объем ЭЖТ, см ³ *	145,4 (110,1; 200,9)	137,4 (107,5; 193,3)	NS
Плотность ЭЖТ, (НУ) *	-76 (-82; -73)	-76 (-82; -72,5)	NS

Примечание: ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; КА – коронарная артерия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛП – левое предсердие. * Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). NS – отсутствие статистических различий.

Среди исследованных биомаркеров крови в данных подгруппах были выявлены значимые различия лишь по концентрации лептина. В частности, у больных с зарегистрированным в течение срока наблюдения рецидивом ФП концентрация гормона была выше, чем у больных без рецидива (17,0 (6,1; 33,1) нг/мл vs 11,5 (3,9; 18,0) нг/мл) (рисунок 10).

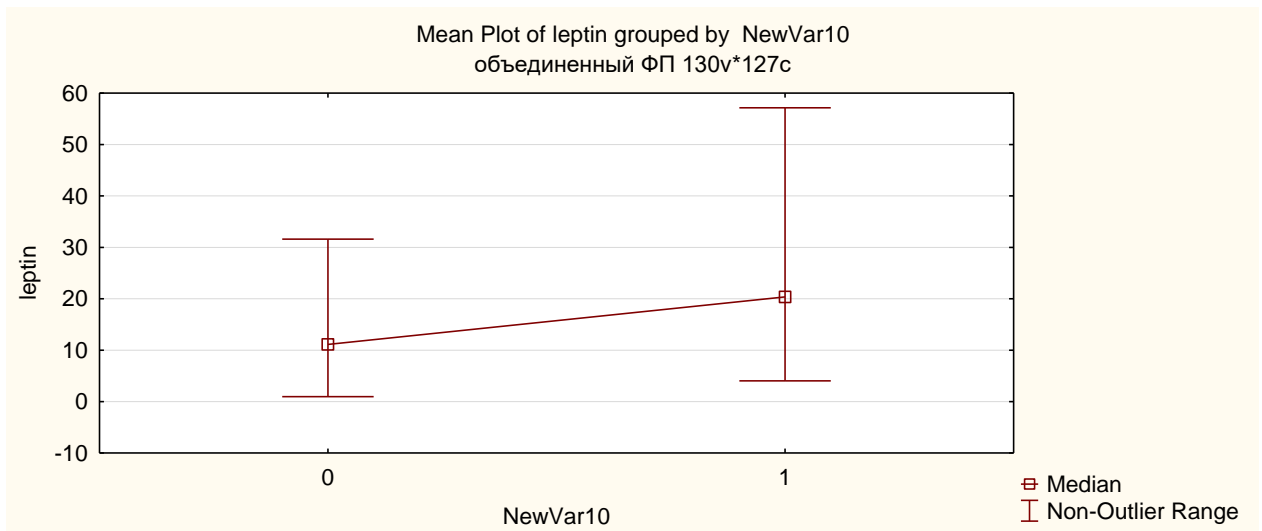


Рисунок 10 – Концентрация лептина (нг/мл) в крови подгрупп пациентов с наличием (1) и отсутствием (0) рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации

По радиомическим показателям ЭЖТ были выявлены следующие значимые различия: в матрице GLCM по показателю DependenceNonUniformity; в матрице GLRM по показателям SizeZoneNonUniformityNormalized, SmallAreaEmphasis, ZoneEntropy; в матрице GLZM по показателю RunLenthNonUnoformity (таблица 20).

Далее с учетом полученных данных был проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 21. Радиомические характеристики бесконтрастных КТ изображений ЭЖТ не продемонстрировали ассоциации с рецидивами ФП после РЧА. В то же время показатели объема левого предсердия и концентрация лептина в крови оказались независимыми предикторами возврата аритмии после интервенционного вмешательства.

Таблица 20 – Радиомические показатели бесконтрастных КТ-изображений ЭЖТ статистически значимо ($p < 0,5$) отличающиеся у пациентов с наличием (подгруппа 2а) и отсутствием (подгруппа 2б) рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции.

Радиомический показатель	Подгруппа 2а (рецидив «+») n=32	Подгруппа 2б (рецидив «-») n=37
DependenceNonUniformity/ неоднородность зависимости	14946.63 (7993.62; 21879.33)	8999,58 (5343,68; 18220,07)
SizeZoneNon UniformityNormalized/нормализованная неоднородность зоны	0.34 (0.31; 0,38)	0,37 (0.34; 0,41)
SmallArea Emphasis/акцент на малой площади	0.61 (0.58; 0,64)	0,63 (0,61; 0,66)
ZoneEntropy/энтропия зоны	5.13 (5,03; 5,32)	5.03 (4,91; 5,20)
RunLenthNon Unoformity/неоднородность длины пробега	98333,12 (53805,27; 134875,22)	58615.23 (35588,92; 119094,88)
Примечание. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3).		

Таблица 21 – Однофакторный и многофакторный анализ показателей объема левого предсердия, концентрации лептина крови и радиомических показателей КТ-изображений эпикардальной жировой ткани пациентов с фибрилляцией предсердий (группа 2)

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Объем ЛП, см ³	1,0181 (1,0342)	0,02	1,0528 (1,0076 -1,1001)	0,02
Лептин, нг/мл	1,0750 (1,1503)	0,02	1,1160 (1,0174 -1,2242)	0,02
Dependence Non Uniformity/зависимость неоднородности	1,0 (1,0001)	0,07	-	NS

Продолжение таблицы 21

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Size Zone Non Uniformity Normalized/нормализованная неоднородность зоны	0,001(0,0738)	0,01	-	NS
Small Area Emphasis/акцент на малой площади	0,001 (0,06)	0,01	-	NS
Zone Entropy/зона энтропии	9,6410 (1,3458 - 69,0643)	0,02	-	NS
Run Lenth Non Unoformity/неоднородность длины пробега	8,9522 (0,0002 - 365513,6)	0,7	-	NS
Примечание. ЛП – левое предсердие. NS – отсутствие статистической значимости.				

Анализ ROC-кривой показал, что по данным КТ объем ЛП более 117,2 см³ позволяет прогнозировать появление рецидива ФП после РЧА с чувствительностью 63% и специфичностью 74% (AUC 0.68) (рисунок 11), а концентрация лептина в крови более 14,4 нг/мл – с чувствительностью 66,7% и специфичностью 65% (AUC 0.72) (рисунок 11). Эти результаты соответствуют данным, опубликованным в мировой литературе [20, 33, 40].

В связи с тем что полученные результаты не обладали удовлетворительными показателями диагностической точности, мы предприняли попытку проанализировать исследуемые характеристики в подгруппах больных, разделенных в зависимости наличия или отсутствия коронарного атеросклероза.

Среди пациентов с ФП и коронарным атеросклерозом (необструктивное поражение коронарных артерий по данным КТ-КАГ) (n=32) рецидив аритмии был зарегистрирован у 13 человек (40%). При сравнительном анализе полученных результатов пациенты с рецидивом отличались от пациентов без рецидива ФП по

объему левого предсердия и восьми радиомическим показателям эпикардиальной жировой ткани (таблица 22). По клинико-инструментальным данным и КТ морфометрическими показателями ЭЖТ статистически достоверных различий выявлено не было.

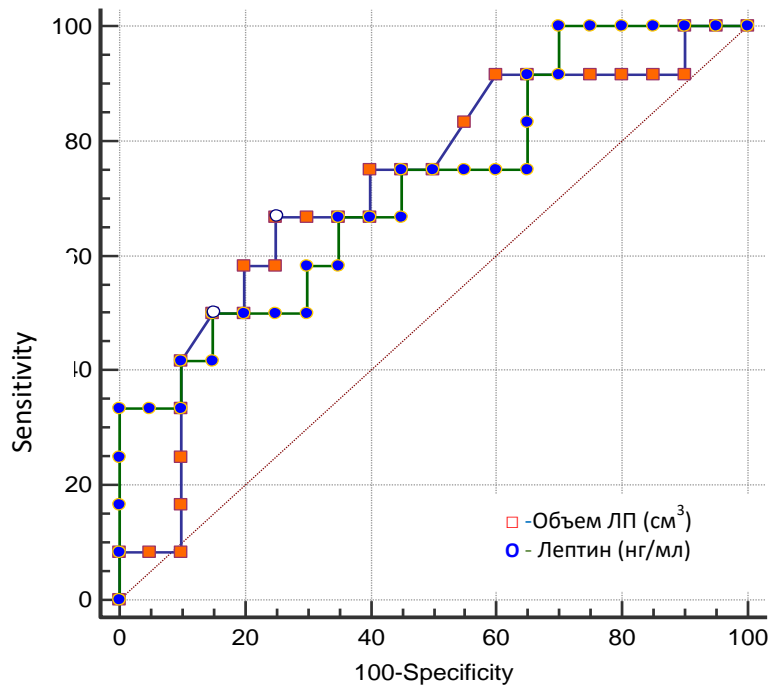


Рисунок 11 – ROC-кривые для объема левого предсердия и концентрации лептина крови в прогнозе рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции

Таблица 22 – Результаты сравнительного анализа радиомических характеристик эпикардиальной жировой ткани и объема левого предсердия в подгруппах пациентов с фибрилляцией предсердий и коронарным атеросклерозом

Показатели	Пациенты с рецидивом ФП, n=19	Пациенты без рецидива ФП, n=13	p-value
Объем левого предсердия (см ³)	134,5 (112,0; 148,1)	110,0 (87,8; 125,0)	<0,05
LDE (GLDM)	54,65 (37,8; 66)	64,83 (58,66; 82,15)	
LRE (GLRM)	2,1 (1,7; 2,3)	2,4 (2,2 ;2,7)	
RLNN (GLRM)	0,66 (0,64; 0,72)	0,64 (0,61; 0,66)	
Run Variance (GLRM)	0,44 (0,28; 0,55)	0,56 (0,48; 0,74)	
GLN (GLSZM)	3737 (2818;5702)	2636 (2295; 3385)	

Продолжение таблицы 22

Показатели	Пациенты с рецидивом ФП, n=19	Пациенты без рецидива ФП, n=13	p-value
HGLZE (GLSZM)	27,77(25,5; 58,95)	24,1 (23; 26,1)	<0,05
SZN (GLSZM)	7617 (6520; 9468)	6095 (5026; 8048)	
SAHGLE (GLSZM)	15,53 (13,7; 36,45)	13,2 (12,6;14,6)	

Примечание: LDE (GLDM) – акцент на большой зависимости; LRE (GLRM) – долгосрочный акцент пробега; RLNN (GLRM) – нормализованная неоднородность длины пробега; Run Variance (GLRM) – дисперсия пробега; GLN (GLSZM) – неоднородность уровня серого; HGLZE (GLSZM) – акцент на зону высокого уровня серого; SZN (GLSZM) – неоднородность зоны; SAHGLE (GLSZM) – малая область с высоким уровнем серого. GLCM – матрица совпадений уровня серого; GLDM – матрица зависимостей уровня серого; матрица GLRM – длины пробега уровня серого; GLZM – матрица зоны уровня серого. Данные представлены в виде Me (Q1;Q3).

Результаты однофакторного анализа продемонстрировали, что объем левого предсердия, а также три радиомических показателя – SALGLE, GLN, SZN (GLSZM) – оказались ассоциированы с рецидивами ФП через год после РЧА. Однако по результатам многофакторного анализа независимым предиктором рецидива ФП являлся лишь объем левого предсердия (ОШ (95% CI) 1,04 (1,007–1,077), (p=0,007).

Дальнейший анализ выполняли в подгруппе пациентов с ФП без коронарного атеросклероза по данным КТ-КАГ (n=37). Среди них рецидив ФП в течение 12 мес. после РЧА был выявлен у 19 человек (51,3%). По результатам статистического анализа в данных подгруппах значимых различий по клинико-инструментальным признакам, объему левого предсердия, а также объему и плотности ЭЖТ выявлено не было. Однако были обнаружены различия по 22 радиомическим показателям матриц First Order, GLCM, GLDM, GLRM, GLZM. Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, скорректированный по возрасту, полу и факторам риска развития ФП, показал, что лишь один показатель из группы матрицы GLZM – неоднородность уровня серого цвета (GLN – gray level nonuniformity) – являлся независимым

предиктором рецидива ФП в течение 1 года после РЧА (cut-off point $<0,368$; специфичность 70%, чувствительность 90%, $AUC=0,809$) (рисунки 12, 13).

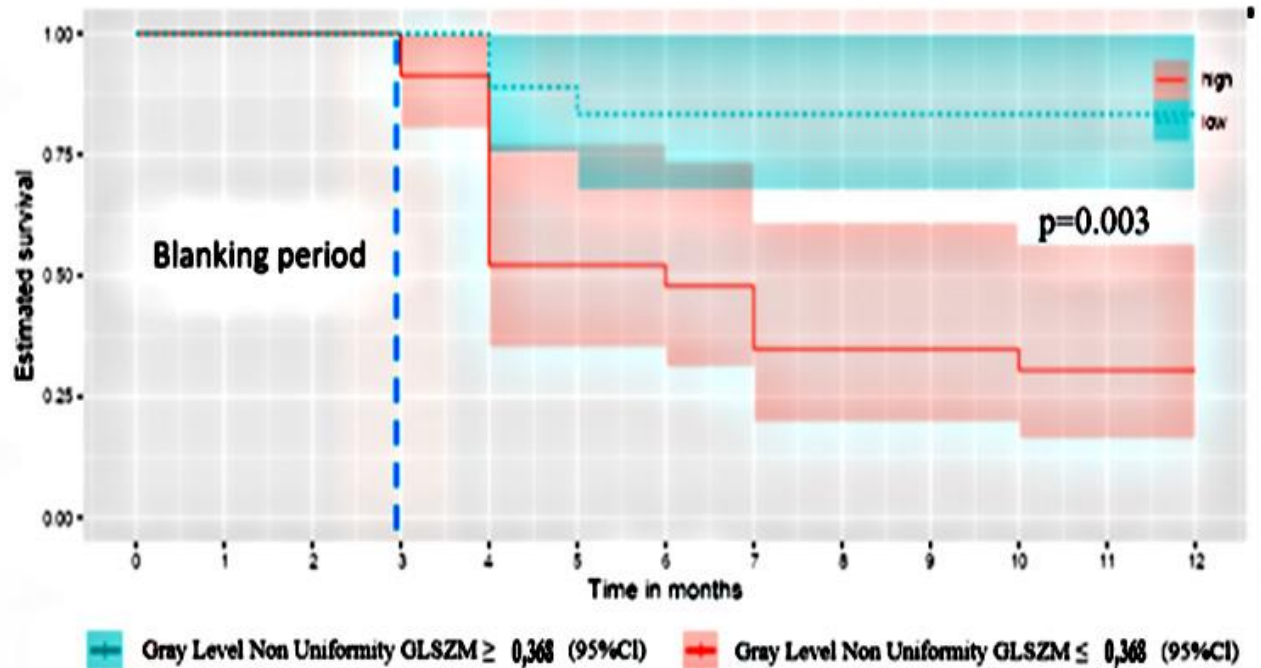


Рисунок 12 – Кривые Каплана-Мейера свободы от рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации (KMunicate-Style plot)

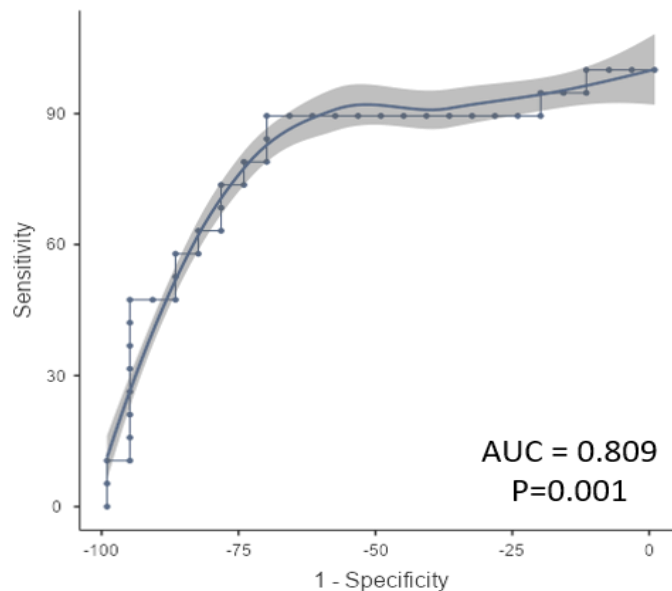


Рисунок 13 – ROC-кривые для радиомической характеристики GLNZM (неоднородность уровня серого цвета) эпикардальной жировой ткани пациентов с фибрилляцией предсердий без коронарного атеросклероза в прогнозе рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что радиомические характеристики ЭЖТ на бесконтрастных КТ-изображениях имеют независимую прогностическую ценность лишь в подгруппе больных с ФП без коронарного атеросклероза. Среди больных с ФП на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий наиболее значимыми предикторами рецидива ФП после РЧА оказались известные и описанные в литературе показатели, такие как объем левого предсердия и концентрация лептина в крови. Необходимо отметить, что в нашем исследовании объем ЭЖТ был выше в целом по группе у пациентов с ФП по сравнению с контролем, а также у больных с персистирующей формой аритмии по сравнению с пароксизмальной формой. Однако самостоятельного значения в прогнозе рецидива ФП после РЧА эта характеристика не имела.

Полученные нами данные частично согласуются с другими исследованиями, в которых показано, что ЭЖТ может воздействовать на предсердия и оказывать проаритмогенное действие [105]. Это можно объяснить одним из ранее описанных в литературе механизмов. Первый – это прямая инфильтрация миокарда адипоцитами, приводящая к формированию тканевой и электрической гетерогенности с последующим структурным ремоделированием левого предсердия [36, 97, 101, 112]. Второй механизм – индукция воспаления и фиброза в миокарде за счет секреции провоспалительных цитокинов самой жировой тканью [1, 36]. Третий механизм связан с усилением адренергической активации ганглионарных сплетений, расположенных в ЭЖТ, предположительно в результате повышения содержания катехоламинов в жировой ткани или в результате изменения Ca^{2+} -тока [40, 70, 81, 96, 101, 112]. Выявленная в нашем исследовании отрицательная ассоциация концентрации метанефрина в крови с плотностью ЭЖТ косвенно подтверждает данное предположение. Возможно, что в ЭЖТ протекают один или нескольких из описанных выше процессов, однако причины их инициации у больных с ФП остаются неясными.

Большинство исследований подтверждает влияние воспалительных процессов, протекающих в ЭЖТ, на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде работ была показана связь инфильтрации иммунными

клетками периваскулярной жировой ткани, прогрессирования атеросклеротического процесса и плотности ЭЖТ. Кроме того, Ishii Y. et al. [37] показали, что уменьшение размера адипоцитов тесно связано с фиброзным ремоделированием ЭЖТ, а уменьшение рентгенологической плотности ЭЖТ может представлять собой неинвазивный маркер фиброзного ремоделирования.

Несмотря на то что рентгенологическая плотность ЭЖТ у больных с ФП в целом по группе не отличалась от аналогичного показателя группы контроля, нами были выявлены отличия по радиомическим показателям, что указывает на наличие текстурных особенностей ЭЖТ у больных с данным видом аритмии. При разделении пациентов с ФП на подгруппы в зависимости от наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий было установлено, что на плотность ЭЖТ и ее текстурные характеристики влияет факт наличия атеросклероза: у таких больных плотность ЭЖТ была значимо меньше как по сравнению с контролем, так и по сравнению с пациентами без атеросклероза. Это можно объяснить более высокой рыхлостью ЭЖТ и гипертрофией адипоцитов при атеросклерозе коронарных артерий.

В ряде исследований была показана связь формы, продолжительности и тяжести ФП с толщиной ЭЖТ [12, 30, 40, 97, 107], что согласуется с полученными нами данными. По результатам нашего исследования пациенты с ФП без атеросклероза имели радиомический фенотип ЭЖТ, отличающийся от группы контроля и пациентов с ФП и атеросклерозом. Различия в радиомических характеристиках чаще всего наблюдались в матрице статистики первого порядка, представляющей физические характеристики зоны интереса (затухание, объем и т.д.) на КТ-изображениях, и в матрице совпадения уровней серого, отражающих характеристики текстуры (однородность, регулярность). В свою очередь изменения текстурных (радиомических) характеристик могут быть признаками молекулярных особенностей жировой ткани, свидетельствующих о дисфункции ЭЖТ у больных с ФП. Наши результаты показывают перспективность использования радиомического анализа изображений ЭЖТ для индивидуальной оценки риска ФП. Этого можно достичь, используя алгоритмы искусственного

интеллекта и методы многомерного анализа, валидизированные на большей когорте пациентов [64].

Также в нашем исследовании были получены данные, что объем ЭЖТ прямо коррелирует с концентрацией триглицеридов в крови, а это соответствует сведениям, представленным в [61]. Кроме того, показана отрицательная корреляционная взаимосвязь концентрации лептина крови и рентгенологической плотности ЭЖТ. Ранее Груздевой О.В. была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрацией лептина и объемом ЭЖТ у больных ИБС, но авторами не были исследованы ассоциации данного гормона с показателем плотности ЭЖТ [108]. В нашем исследовании радиомические характеристики эпикардальной жировой ткани также были ассоциированы с концентрацией лептина и метанефрина.

Необходимо отметить, что успешное и широкое применение радиомики в клинической практике возможно только при хорошей воспроизводимости радиомических параметров, которая зависит от метода сегментации (ручной или автоматический), параметров рентгеновской трубки, алгоритма реконструкции изображения, типа используемого метода сегментации, а также программного обеспечения [44, 62]. В своем исследовании мы использовали ручной метод сегментации и получили отличные показатели межоператорской воспроизводимости (диапазон ICC 0,9–1). Для анализа были выбраны неконтрастные компьютерно-томографические изображения по нескольким причинам. Во-первых, эпикардальная жировая ткань хорошо васкуляризирована, поэтому использование контрастного вещества могло повлиять на радиомические показатели. Во-вторых, протокол записи бесконтрастных изображений (Ca-score) стандартизирован. Напротив, параметры рентгеновской трубки для контрастной серии сканирования коронарных артерий переменны и устанавливаются индивидуально в зависимости от частоты сердечных сокращений, веса пациента и объема сканирования [44, 62, 82], что может привести к вариативности радиомических характеристик.

Результаты 12-месячного наблюдения в когорте больных с ФП, не имеющих атеросклеротического поражения коронарных артерий, в основном согласуются с предыдущими исследованиями. В частности, в нашем исследовании постаблационный рецидив ФП возник у 51,3% включенных в исследование пациентов, что согласуется с данными других авторов [64, 87, 97, 107]. Также мы не обнаружили существенных различий по клиническим факторам риска между подгруппами пациентов с рецидивом ФП и без него. Соответственно это показывает сложность оценки риска рецидива в когорте пациентов с ФП с использованием общепринятых клинических шкал при отсутствии коронарного атеросклероза. Также мы не обнаружили достоверных различий объема и плотности ЭЖТ несмотря на то, что влияние ЭЖТ на развитие ФП было доказано ранее [64, 87, 97, 107]. При этом 16,1% радиомических параметров ЭЖТ достоверно различались между подгруппами с рецидивом ФП и без него, что свидетельствует о наличии структурных различий жировой ткани у пациентов группы риска.

В нашем исследовании единственным независимым предиктором рецидива ФП после РЧА в течение 12 месяцев наблюдения был радиомический параметр ЭЖТ «Неравномерность уровня серого» (GLSZM), который показывает вариабельность значений интенсивности уровня серого цвета. Это может свидетельствовать о морфологической гетерогенности ткани, но при отсутствии гистологического анализа ЭЖТ доказать и объяснить это предположение невозможно.

Следует отметить, что данное исследование является первым, в котором оценивались радиомические параметры ЭЖТ на КТ-изображениях пациентов с ФП при отсутствии коронарного атеросклероза. По этой причине не было возможности сравнить наши результаты с результатами других исследований.

В то же время, по нашим данным, у коморбидных пациентов с ФП радиомические характеристики ЭЖТ не показали значимости в прогнозе рецидива аритмии после РЧА. По всей видимости, это обусловлено преобладающим воздействием на структурно-функциональное состояние ЭЖТ

факторов, связанных с метаболическими изменениями и атеросклерозом, что отражается и на рентгенограммах.

Таким образом, радиомический анализ медицинских изображений направлен на извлечение новых количественных характеристик, на основе которых могут быть построены модели для классификации, прогнозирования течения заболевания и ответа на лечение. Использование данного подхода можно рассматривать как перспективный неинвазивный метод прогнозирования неблагоприятного исхода катетерного лечения в когорте больных с ФП, не имеющих атеросклеротического поражения коронарных артерий, что открывает возможности для планирования и коррекции тактики ведения пациента после интервенционного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день активное развитие цифровых технологий открывает все больше возможностей для повышения эффективности методов медицинской визуализации. Предполагается, что в ближайшем будущем появятся интеллектуальные системы диагностики, оптимизирующие процесс принятия решений специалистами различного профиля на всех этапах ведения больных [62, 73]. В последние годы было показано, что системы искусственного интеллекта позволяют в ряде случаев с более высокой точностью по сравнению с врачами-рентгенологами распознавать рентгенологические признаки онкологической патологии. Однако со стороны врачей и пациентов сохраняется низкий уровень доверия к диагностическим заключениям, сделанным при помощи нейросетей. Это обусловлено многообразием систем искусственного интеллекта, применяемых для обработки и интерпретации медицинских изображений, отсутствием стандартизированных протоколов подготовки и сбора данных, различиями параметров настройки диагностической аппаратуры. Необходимо отметить, что целесообразность применения цифровых технологий для повышения эффективности диагностики кардиологической патологии на сегодняшний день обоснована недостаточно, количество исследований, выполненных в данном направлении, невелико, а доказательная база неубедительна. В то же время клиническая практика диктует необходимость персонализации как диагностики, так и лечения сердечно-сосудистой патологии, при этом текстурный анализ медицинских изображений считается одним из наиболее перспективных способов достижения этой цели. В связи с этим очевидна актуальность исследования возможностей радиомического анализа у больных кардиологического профиля. Представленная работа была направлена в первую очередь на оценку перспектив его использования в качестве дешевого и безопасного подхода, повышающего диагностическую и прогностическую ценность метода бесконтрастной КТ у больных с сердечно-сосудистой патологией. В качестве объекта исследования нами выбирались КТ-изображения

ЭЖТ больных со стабильной ИБС, а также пациентов с фибрилляцией предсердий, поскольку указанные нозологические единицы наиболее распространены в популяции и лидируют в качестве причин инвалидизации и смертности населения во всем мире. В свою очередь известно, что морфометрические показатели ЭЖТ ассоциированы с развитием фибрилляции предсердий, а также с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако ряд вопросов, касающихся прогностической значимости рентгенологических характеристик ЭЖТ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, остаются открытыми.

Гипотеза представленного исследования предполагала, что радиомические (текстурные) показатели ЭЖТ на бесконтрастных КТ-изображениях сердца ассоциированы с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также позволяют прогнозировать отдаленные исходы РЧА у пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако полученные нами результаты подтвердили ее лишь частично. Так, нами не было выявлено ассоциации между радиомическими показателями и степенью стеноза КА по данным МСКТ-КАГ, размером переходящего дефекта перфузии миокарда, а также значением индекса коронарного кальция [117]. Кроме того, не были обнаружены и корреляционные взаимосвязи между стандартными рентгенологическими характеристиками ЭЖТ и выраженностью коронарного атеросклероза и кальциноза. Эти результаты не вступают в противоречие с опубликованными ранее исследованиями [103, 104, 108] вследствие отличий по клинико-инструментальным характеристикам пациентов.

В то же время в представленной работе была впервые выявлена ассоциация радиомических показателей SZN и GLV бесконтрастных КТ-изображений ЭЖТ с риском развития ОИМ у больных с необструктивным атеросклерозом КА. Оба показателя характеризуют неоднородность серого цвета в зоне интереса и неравномерность текстуры ткани. С патофизиологической точки зрения это может быть объяснено усилением фиброза, неоангиогенеза и метаболической активности адипоцитов ЭЖТ, сопряженных с воспалительными изменениями в

атеросклеротических бляшках КА [2, 17, 22, 33, 45, 51, 114]. На сегодняшний день разработаны шкалы для оценки риска развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых лиц (Systemic Coronary Risk Estimation), а также шкала SYNTAX Score для определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств [31]. При этом отсутствуют какие-либо модели, позволяющие прогнозировать развитие ОИМ у больных с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (MINOCA). В этой связи предлагаемый радиомический анализ бесконтрастных КТ-изображений, характеризующий текстурные изменения ЭЖТ, имеет потенциал для применения в качестве скринингового метода для оценки риска у больных с коронарным атеросклерозом.

Исследование прогностической ценности радиомического анализа ЭЖТ у больных с фибрилляцией предсердий показало, что использование данного подхода целесообразно лишь у пациентов с ФП и отсутствием атеросклеротического поражения коронарных артерий. В частности, при повышении показателя $GLN > 0,368$ вероятность рецидива аритмии в течение 1 года после РЧА значительно увеличивается. Среди больных с ФП на фоне атеросклероза наиболее значимыми предикторами рецидива аритмии после РЧА оказались известные и описанные в литературе показатели, такие как объем левого предсердия и концентрация лептина в крови. Рентгенологические и радиомические характеристики ЭЖТ в данной подгруппе отличались от группы контроля, но самостоятельного значения в прогнозе рецидива ФП после РЧА не имели. Полученные отрицательные результаты можно объяснить преобладающим воздействием на структурно-функциональное состояние ЭЖТ факторов, связанных с метаболическими изменениями и атеросклерозом. На сегодняшний день шкалы риска рецидива ФП, основанные на использовании клинических и инструментальных данных, не являются абсолютными, а для пациентов с ФП без значимой коморбидности не применимы [52]. Нами было показано, что радиомические характеристики ЭЖТ имеют перспективы для прогноза исходов РЧА в этой субпопуляции больных и на основании полученных результатов был

разработан способ прогнозирования риска позднего постаблационного рецидива фибрилляции предсердий.

По результатам проведенной работы впервые была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между текстурными характеристиками, а также рентгенологической плотностью ЭЖТ и концентрацией метанефрина крови больных с фибрилляцией предсердий. Эти данные подтверждают ранее высказанное предположение о влиянии ЭЖТ на ганглионарные сплетения, залегающие в ней, и на локальный синтез катехоламинов [77]. Аналогичная ассоциация в данной подгруппе была установлена и между рентгенологической плотностью ЭЖТ и концентрацией лептина, что соответствует известным данным о влиянии системы адипокинов на размер и структуру адипоцитов [97, 101, 108, 110, 113, 116].

Таким образом, проведенное исследование показало перспективность текстурного анализа бесконтрастных КТ-изображений эпикардальной жировой ткани у отдельных категорий больных с сердечно-сосудистой патологией. В частности, скрининговый метод, основанный на использовании радиомического анализа ЭЖТ, позволяет получать данные для стратификации риска пациентов с атеросклеротическим поражением КА и стабильной ИБС, а также для прогнозирования риска постаблационного рецидива ФП у пациентов без коронарного атеросклероза.

ВЫВОДЫ

1. Радиомические показатели ЭЖТ на бесконтрастных изображениях не ассоциированы с выраженностью атеросклеротического процесса коронарных артерий, индексом коронарного кальция, размером переходящего дефекта перфузии миокарда.

2. Радиомические показатели ЭЖТ – неоднородность дисперсии серого цвета $GLV > 4,08$ и нормализованная неоднородность зоны серого цвета $SZN < 8025,7$ – ассоциированы с развитием острого инфаркта миокарда при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий в течение 5-летнего периода наблюдения.

3. Радиомические показатели ЭЖТ на бесконтрастных КТ-изображениях сердца различаются у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне коронарного атеросклероза и у пациентов с фибрилляцией без коронарного атеросклероза.

4. У больных с фибрилляцией предсердий и отсутствием атеросклеротического поражения коронарных артерий рентгенологическая плотность ЭЖТ не отличается от контрольных значений, но превышает аналогичный показатель у больных с фибрилляцией предсердий и наличием атеросклероза. При этом объем ЭЖТ в данных субпопуляциях больных значимо не различается, однако превосходит контрольные значения.

5. При отсутствии коронарного атеросклероза у пациентов с фибрилляцией предсердий на бесконтрастных КТ-изображениях ЭЖТ радиомический показатель $GLN > 0,368$ ассоциирован с более высоким риском рецидива аритмии в течение 1 года после РЧА.

6. У больных с фибрилляцией предсердий радиомические характеристики и рентгенологическая плотность ЭЖТ отрицательно коррелирует с концентрацией метанефрина и лептина крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для радиомического анализа сегментация эпикардиальной жировой ткани выполняется на ЭКГ-синхронизированных стандартизованных сериях изображений сердца по протоколу оценки уровня коронарного кальция методом компьютерной томографии. Для сегментации используют границы плотности жировой ткани от -30 до -190 НУ. Сегментацию выполняют от уровня бифуркации легочного ствола до верхушки сердца в пределах перикарда. Рекомендуется выполнять радиомический анализ эпикардиальной жировой ткани при индексе коронарного кальция менее 400.

2. Изменения радиомических показателей матрицы GLZM – GLV (дисперсия уровня серого цвета) более 4,08 и SZN (зона неоднородности серого цвета) менее 8025,7 указывают на повышенную вероятность развития ОИМ в течение 5 лет при необструктивном атеросклеротическом поражении КА, что можно использовать для стратификации риска.

3. У пациентов с фибрилляцией предсердий и отсутствием коронарного атеросклероза рационально использовать критерии отбора на радиочастотную абляцию, основанные на применении радиомического анализа эпикардиальной жировой ткани. В частности, увеличение показателя GLN (неоднородность уровня серого цвета) более 0,368 по данным радиомического анализа ЭЖТ указывает на высокую вероятность развития рецидива ФП в течение 12 месяцев после интервенционного вмешательства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АСБ – атеросклеротическая бляшка

БАВ – биологически активные вещества

БЖТ – бурая жировая ткань

всУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКК – индекс коронарного кальция

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КА – коронарная артерия

КДО – конечный диастолический объем

КСО – конечный систолический объем

КТ – компьютерная томография

КТ-КАГ – компьютерно-томографическая коронароангиография

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПО – объем левого предсердия

МИС – медицинская информационная система

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПАЖТ – периадриальная жировая ткань

ПЖТ – периваскулярная жировая ткань

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РФП – радиофармацевтический препарат

РЧА – радиочастотная абляция

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистые события

СССУ – синдром слабости синусового узла

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

FAI – fat attenuation index

FRP – fat radiomic profile

GLCM – gray level cooccurrence matrix

GLDM – gray level dependence matrix

GLN – gray level nonuniformity

GLRLM – gray level run length matrix

GLSZM – gray level size zone matrix

NGTDM – neighboring gray tone difference matrix

NYHA – New York Heart Association

WPW – Wolff–Parkinson–White

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abe, I. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation / I. Abe, Y. Teshima, H. Kondo [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2018. – Vol. 15, N 11 – P. 1717–1727. – DOI 10.1016/j.hrthm.2018.06.025.
2. Antonopoulos, A. S. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat / A. S. Antonopoulos, F. Sanna, N. Sabharwal [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 9, N 398. – P. eaal2658. – DOI10.1126/scitranslmed.aal2658.
3. Antonopoulos, A. S. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles / A. S. Antonopoulos, C. Antoniades // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595, N 12. – P. 3907–3917. – DOI 10.1113/JP273049.
4. Ashrafinia, S. Standardized Radiomics Analysis of Clinical Myocardial Perfusion Stress SPECT Images to Identify Coronary Artery Calcification / S. Ashrafinia, P. Dalaie, T. H. Schindler [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, N 8. – P. e43343. – DOI 10.7759/cureus.43343.
5. Avanzo, M. Beyond imaging: The promise of radiomics / M. Avanzo, J. Stancanello, I. Naqa // *Phys. Med.* – 2017. – Vol. 38. – P. 122–139. – DOI 10.1016/j.ejmp.2017.05.071.
6. Baessler, B. Cardiac MRI Texture Analysis of T1 and T2 Maps in Patients with Infarctlike Myocarditis / B. Baessler, C. Luecke, J. Lurz [et al.] // *Radiology*. – 2018. – Vol. 289, N 2. – P. 357–365. – DOI 10.1148/radiol.2018180411.
7. Baeßler, B. Texture analysis and machine learning of non-contrast T1-weighted MR images in patients with hypertrophic cardiomyopathy-Preliminary results / B. Baeßler, M. Mannil, D. Maintz [et al.]. // *Eur. J. Radiol.* – 2018. – Vol. 102. – P. 61–67. – DOI 10.1016/j.ejrad.2018.03.013.
8. Cetin, I. Radiomics Signatures of Cardiovascular Risk Factors in Cardiac MRI: Results From the UK Biobank / I. Cetin, Z. Raisi-Estabragh, S. E. Petersen [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 7. – P. 591368. – DOI 10.3389/fcvm.2020.591368.

9. Chen, B. H. Myocardial extracellular volume fraction radiomics analysis for differentiation of reversible versus irreversible myocardial damage and prediction of left ventricular adverse remodeling after ST-elevation myocardial infarction / B. H. Chen, D. A. An, J. He [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2021. – Vol. 31, N 1. – P. 504–514. – DOI 10.1007/s00330-020-07117-9.
10. Cheng, K. Cardiac Computed Tomography Radiomics for the Non-Invasive Assessment of Coronary Inflammation / K. Cheng, A. Lin, J. Yuvaraj [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, N 4. – P. 879. – DOI 10.3390/cells10040879.
11. Cheng, S. LGE-CMR-derived texture features reflect poor prognosis in hypertrophic cardiomyopathy patients with systolic dysfunction: preliminary results / S. Cheng, M. Fang, C. Cui [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28, N 11. – P. 4615–4624. – DOI 10.1007/s00330-018-5391-5.
12. Conte, M. Epicardial Adipose Tissue and Cardiac Arrhythmias: Focus on Atrial Fibrillation / M. Conte, L. Petraglia, S. Cabaro [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 932262. – DOI 10.3389/fcvm.2022.932262.
13. Cortez, A. Monocyte chemoattractant protein-1 and hypertension: An overview / A. Cortez, E. Muxfeldt // *Hipertens Riesgo Vasc.* – 2022. – Vol. 39, N 1. – P. 14–23. – DOI 10.1016/j.hipert.2021.11.003.
14. Cui, M. CT radiomic features reproducibility of virtual non-contrast series derived from photon-counting CCTA datasets using a novel calcium-preserving reconstruction algorithm compared with standard non-contrast series: focusing on epicardial adipose tissue / M. Cui, S. Bao, J. Li [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2024. – Vol. 40, N 6. – P. 1257–1267. – DOI 10.1007/s10554-024-03096-w.
15. Currie, G. Intelligent Imaging: Radiomics and Artificial Neural Networks in Heart Failure / G. Currie, B. Iqbal, H. Kiat // *J. Med. Imaging. Radiat. Sci.* – 2019. – Vol. 50, N 4. – P. 571–574. – DOI 10.1016/j.jmir.2019.08.006.
16. Dey, D. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and Metabolic Syndrome / D. Dey, N. D. Wong, B. Tamarappoo [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209, N 1. – P. 136–141. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.032.

17. Donal, E. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation / E. Donal, G. Y. Lip, M. Galderisi [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 17, N 4. – P. 355–383. – DOI 10.1093/ehjci/jev354.

18. Edalat-Javid, M. Cardiac SPECT radiomic features repeatability and reproducibility: A multi-scanner phantom study / M. Edalat-Javid, I. Shiri, G. Hajianfar [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2021. – Vol. 28, N 6. – P. 2730–2744. – DOI 10.1007/s12350-020-02109-0.

19. Ernault, A. C. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review / A. C. Ernault, V. M. F. Meijborg, R. Coronel // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, N 17. – P. 1730–1745. – DOI 10.1016/j.jacc.2021.08.037.

20. Fabritz, L. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment / L. Fabritz, E. Guasch, C. Antoniades [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 13, N 4. – P. 230–237. – DOI 10.1038/nrcardio.2015.194.

21. Fedorov, A. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network / A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer [et al.] // *Magn. Reson. Imaging.* – 2012. – Vol. 30, N 9. – P. 1323–1341. – DOI 10.1016/j.mri.2012.05.001.

22. Ferrari, R. 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: congratulations and criticism [published correction appears in *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2021. May 23. Vol. 7, N 3. P. 179] / R. Ferrari, G. Rosano // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 6, N 5. – P. 331–332. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvaa006.

23. Gaborit, B. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? / B. Gaborit, C. Sengenès, P. Ancel [et al.] // *Compr. Physiol.* – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. 1051–1082. – DOI 10.1002/cphy.c160034.

24. Gardin, I. Radiomics: Principles and radiotherapy applications / I. Gardin, V. Grégoire, D. Gibon [et al.] // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2019. – Vol. 138. – P. 44–50. – DOI 10.1016/j.critrevonc.2019.03.015.

25. Ganesan, A. N. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / A. N. Ganesan, N. J. Shipp, A. G. Brooks [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N 2. – P. e004549. – DOI 10.1161/JAHA.112.004549.

26. Gillies, R. J. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data / R. J. Gillies, P. E. Kinahan, H. Hricak // *Radiology.* – 2016. – Vol. 278, N 2. – P. 563–577. – DOI 10.1148/radiol.2015151169.

27. Ginsburg, G. S. Prospects for personalized cardiovascular medicine: the impact of genomics / G. S. Ginsburg, M. P. Donahue, L. K. Newby // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, N 9. – P. 1615–1627. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.06.075.

28. Ginsburg, G. S. Genomic and personalized medicine: foundations and applications / G. S. Ginsburg, H. F. Willard // *Transl. Res.* – 2009. – Vol. 154, N 6. – P. 277–287. – DOI 10.1016/j.trsl.2009.09.005.

29. Gulati, M. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation.* 2021. Nov. 30. Vol 144, N 22. P. e455] [published correction appears in *Circulation.* 2023. Dec. 12. Vol. 148, N 24. P. e281] / M. Gulati, P. D. Levy, D. Mukherjee [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 144, N 22. – P. e368–e454. – DOI 10.1161/CIR.0000000000001029.

30. Haemers, P. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria / P. Haemers, H. Hamdi, K. Guedj [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2017. – Vol. 38, N 1. – P. 53–61. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv625.

31. Hamm, C. W. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C. W. Hamm, J. P. Bassand, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Vol. 32, N 23. – P. 2999–3054. – DOI 10.1093/eurheartj/ehr236.

32. Hassani, C. Myocardial Radiomics in Cardiac MRI / C. Hassani, F. Saremi, B. A. Varghese, V. Duddalwar // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 214, N 3. – P. 536–545. – DOI 10.2214/AJR.19.21986.

33. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in *Eur. Heart. J.* 2021. Feb. 1. Vol. 42, N 5. P. 507] [published correction appears in *Eur. Heart. J.* 2021. Feb. 1. Vol. 42, N 5. P. 546–547] / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2021. – Vol. 42, N 5. – P. 373–498. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa612.

34. Honold, S. Reciprocal communication of pericoronary adipose tissue and coronary atherogenesis / S. Honold, M. Wildauer, C. Beyer [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2021. – Vol. 136. – P. 09531. – DOI 10.1016/j.ejrad.2021.109531.

35. Iacobellis, G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases / G. Iacobellis // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2023. – Vol. 78. – P. 27–33. – DOI 10.1016/j.pcad.2023.04.006.

36. Ilyushenkova, J. Radiomic phenotype of epicardial adipose tissue in the prognosis of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with lone atrial fibrillation / J. Ilyushenkova, S. Sazonova, E. Popov [et al.] // *J. Arrhythm.* – 2022. – Vol. 38, N 5. – P. 682–693. – DOI 10.1002/joa3.12760.

37. Ishii, Y. Detection of fibrotic remodeling of epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation: Imaging approach based on histological observation / Y. Ishii, I. Abe, S. Kira [et al.] // *Heart. Rhythm.* – 2021. – Vol. 2, N 4. – P. 311–323. – DOI 10.1016/j.hroo.2021.05.006.

38. Jang, J. Reproducibility of Segmentation-based Myocardial Radiomic Features with Cardiac MRI / J. Jang, L. H. Ngo, J. Mancio [et al.] // *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* – 2020. – Vol. 2, N 3. – P. e190216. – DOI 10.1148/ryct.2020190216.

39. Joshi, N. V. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial / N. V. Joshi, A. T. Vesey, M. C. Williams [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, N 9918. – P. 705–713. – DOI 10.1016/S0140-6736(13)61754-7.

40. Kanorskii, S. G. Epicardial Adipose Tissue and Cardiac Arrhythmias / S. G. Kanorskii // *Cardiac. Arrhythmias*. – 2022. – Vol. 2, N 2. – P. 5–18. – DOI 10.17816/cardar107112.

41. Khawaja, T. Increased regional epicardial fat volume associated with reversible myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease [published correction appears in *J. Nucl. Cardiol.* 2015. Jun. Vol. 22, N 3. P. 589. Konkak A. [corrected to Kontak, Andrew]] / T. Khawaja, C. Greer, S. R. Thadani [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2015. – Vol. 22, N 2. – P. 325–333. – DOI 10.1007/s12350-014-0004-4.

42. Kirchhof, P. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation / P. Kirchhof, H. Calkins // *Eur. Heart. J.* – 2017. – Vol. 38, N 1. – P. 20–26. – DOI 10.1093/eurheartj/ehw260.

43. Klüner, L. V. Assessing Cardiovascular Risk by Using the Fat Attenuation Index in Coronary CT Angiography / L. V. Klüner, E. K. Oikonomou, C. Antoniades // *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. – 2021. – Vol. 3, N 1. – P. e200563. – DOI 10.1148/ryct.2021200563.

44. Kolossváry, M. Advanced atherosclerosis imaging by CT: Radiomics, machine learning and deep learning / M. Kolossváry, C. N. De Cecco, G. Feuchtner, P. Maurovich-Horvat // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2019. – Vol. 13, N 5. – P. 274–280. – DOI 10.1016/j.jcct.2019.04.007.

45. Kolossváry, M. Effect of vessel wall segmentation on volumetric and radiomic parameters of coronary plaques with adverse characteristics / M. Kolossváry, N. Jávorszky, J. Karády [et al.] // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2021. – Vol. 15, N 2. – P. 137–145. – DOI 10.1016/j.jcct.2020.08.001.

46. Kolossváry, M. Radiomics versus Visual and Histogram-based Assessment to Identify Atheromatous Lesions at Coronary CT Angiography: An ex Vivo Study /

M. Kolossváry, J. Karády, Y. Kikuchi [et al.] // *Radiology*. – 2019. – Vol. 293, N 1. – P. 89–96. – DOI 10.1148/radiol.2019190407.

47. Kolossváry, M. Radiomic Features Are Superior to Conventional Quantitative Computed Tomographic Metrics to Identify Coronary Plaques With Napkin-Ring Sign / M. Kolossváry, J. Karády, B. Szilveszter [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging* – 2017. – Vol. 10, N 12. – P. e006843. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.117.006843.

48. Kolossváry, M. Identification of invasive and radionuclide imaging markers of coronary plaque vulnerability using radiomic analysis of coronary computed tomography angiography / M. Kolossváry, J. Park, J. I. Bang [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2019. – Vol. 20, N 11. – P. 1250–1258. – DOI 10.1093/ehjci/jez033.

49. Kolossváry, M. Effect of image reconstruction algorithms on volumetric and radiomic parameters of coronary plaques / M. Kolossváry, B. Szilveszter, J. Karády [et al.] // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2019. – Vol. 13, N 6. – P. 325–330. – DOI 10.1016/j.jcct.2018.11.004.

50. Kolossváry, M. Cardiac Computed Tomography Radiomics: A Comprehensive Review on Radiomic Techniques / M. Kolossváry, M. Kellermayer, B. Merkely, P. Maurovich-Horvat // *J. Thorac. Imaging*. – 2018. – Vol. 33, N 1. – P. 26–34. – DOI 10.1097/RTI.0000000000000268.

51. Konishi, M. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease / M. Konishi, S. Sugiyama, Y. Sato [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 213, N 2. – P. 649–655. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.007.

52. Kornej, J. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation / J. Kornej, K. Schumacher, B. Dinov [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 12686. – DOI 10.1038/s41598-018-31133-x.

53. Koskinas, K. C. Intracoronary imaging of coronary atherosclerosis: validation for diagnosis, prognosis and treatment / K. C. Koskinas, G. J. Ughi,

S. Windecker [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – Vol. 37, N 6. – P. 524–528. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv642.

54. Kothari, G. A systematic review and meta-analysis of the prognostic value of radiomics based models in non-small cell lung cancer treated with curative radiotherapy / G. Kothari, J. Korte, E. J. Lehrer [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2021. – Vol. 155. – P. 188–203. – DOI 10.1016/j.radonc.2020.10.023.

55. Krishnan, A. Are Interactions between Epicardial Adipose Tissue, Cardiac Fibroblasts and Cardiac Myocytes Instrumental in Atrial Fibrosis and Atrial Fibrillation? / A. Krishnan, E. Chilton, J. Raman [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, N 9. – P. 2501. – DOI 10.3390/cells10092501.

56. Lambin, P. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine / P. Lambin, R. T. H. Leijenaar, T. M. Deist [et al.] // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 14, N 12. – P. 749–762. – DOI 10.1038/nrclinonc.2017.141.

57. Lambin, P. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis / P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 48, N 4. – P. 441–446. – DOI 10.1016/j.ejca.2011.11.036.

58. Lang, R. M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18, N 12. – P. 1440–1463. – DOI 10.1016/j.echo.2005.10.005.

59. Larroza, A. Texture analysis of cardiac cine magnetic resonance imaging to detect nonviable segments in patients with chronic myocardial infarction / A. Larroza, M. P. López-Lereu, J. V. Monmeneu [et al.] // *Med. Phys.* – 2018. – Vol. 45, N 4. – P. 1471–1480. – DOI 10.1002/mp.12783.

60. Lee, S. Quality assessment of radiomics research in cardiac CT: a systematic review / S. Lee, K. Han, Y. J. Suh // *Eur. Radiol.* – 2022. – Vol. 32, N 5. – P. 3458–3468. – DOI 10.1007/s00330-021-08429-0.

61. Leo, S. Role of Epicardial Adipose Tissue Secretome on Cardiovascular Diseases / S. Leo, E. Tremoli, L. Ferroni, B. Zavan // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, N 6. – P. 1653. – DOI 10.3390/biomedicines11061653.

62. Lin, A. Artificial intelligence in cardiovascular CT: Current status and future implications / A. Lin, M. Kolossváry, M. Motwani [et al.] // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2021. – Vol. 15, N 6. – P. 462–469. – DOI 10.1016/j.jcct.2021.03.006.

63. Litvin, A. A. Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review) / A. A. Litvin, D. A. Burkin, A. A. Kropinov, F. N. Paramzin // *Sovrem. Tekhnologii Med.* – 2021. – Vol. 13, N 2. – P. 97–104. – DOI 10.17691/stm2021.13.2.11.

64. Liu, Z. Radiomics signature of epicardial adipose tissue for predicting postoperative atrial fibrillation after pulmonary endarterectomy / Z. Liu, Y. Deng, X. Wang [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 9. – P. 1046931. – DOI 10.3389/fcvm.2022.1046931.

65. Ma, Q. A radiomic nomogram for prediction of major adverse cardiac events in ST-segment elevation myocardial infarction / Q. Ma, Y. Ma, X. Wang [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2021. – Vol. 31, N 2. – P. 1140–1150. – DOI 10.1007/s00330-020-07176-y.

66. Mahon, R. N. ComBat harmonization for radiomic features in independent phantom and lung cancer patient computed tomography datasets / R. N. Mahon, M. Ghita, G. D. Hugo, E. Weiss // *Phys. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 65, N 1. – P. 015010. – DOI 10.1088/1361-6560/ab6177.

67. Mancio, J. Decoding the radiomic and proteomic phenotype of epicardial adipose tissue associated with adverse left atrial remodelling and post-operative atrial fibrillation in aortic stenosis / J. Mancio, F. Sousa-Nunes, R. Martins [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2022. – Vol. 23, N 9. – P. 1248–1259. – DOI 10.1093/ehjci/jeac092.

68. Mancio, J. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis / J. Mancio, E. K. Oikonomou, C. Antoniades // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2018. – Vol. 104, N 20. – P. 1654–1662. URL: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312324>.

69. Mayerhoefer, M. E. Introduction to Radiomics / M. E. Mayerhoefer, A. Materka, G. Langs [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2020. – Vol. 61, N 4. – P. 488–495. – DOI 10.2967/jnumed.118.222893.

70. Miragoli, M. Atrial Fibrillation and Fibrosis: Beyond the Cardiomyocyte Centric View / M. Miragoli, A. V. Glukhov // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 798768. – DOI 10.1155/2015/798768.

71. Neeland, I. J. International Atherosclerosis Society, & International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I. J. Neeland, R. Ross, J. P. Després [et al.] // *The lancet. Diabetes & endocrinology.* – 2019. – Vol. 7, N 9. – P. 715–725. – URL: doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1.

72. Neisius, U. Radiomic Analysis of Myocardial Native T1 Imaging Discriminates Between Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy / U. Neisius, H. El-Rewaidy, S. Nakamori [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 12, N 10. – P. 1946–1954. – DOI 10.1016/j.jcmg.2018.11.024.

73. Nicol, E. D. The Future of Cardiovascular Computed Tomography: Advanced Analytics and Clinical Insights / E. D. Nicol, B. L. Norgaard, P. Blanke [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 12, N 6. – P. 1058–1072. – DOI 10.1016/j.jcmg.2018.11.037.

74. Oikonomou, E. K. Artificial intelligence in medical imaging: A radiomic guide to precision phenotyping of cardiovascular disease / E. K. Oikonomou, M. Siddique, C. Antoniades // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116, N 13. – P. 2040–2054. – DOI 10.1093/cvr/cvaa021.

75. Oikonomou, E. K. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography / E. K. Oikonomou, M. C. Williams, C. P. Kotanidis [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2019. – Vol. 40, N 43. – P. 3529–3543. – DOI 10.1093/eurheartj/ehz592.

76. Pabon, M. A. Linking Arrhythmias and Adipocytes: Insights, Mechanisms, and Future Directions / M. A. Pabon, K. Manocha, J. W. Cheung, J. C. Lo // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1752. – DOI 10.3389/fphys.2018.01752.

77. Parisi, V. Increased Epicardial Adipose Tissue Volume Correlates with Cardiac Sympathetic Denervation in Patients with Heart Failure / V. Parisi, G. Rengo, P. Perrone-Filardi [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118, N 8. – P. 1244–1253. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.115.307765.

78. Park, J. E. A systematic review reporting quality of radiomics research in neuro-oncology: toward clinical utility and quality improvement using high-dimensional imaging features / J. E. Park, H. S. Kim, D. Kim [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 29. – DOI 10.1186/s12885-019-6504-5.

79. Parmar, C. Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation / C. Parmar, E. Rios Velazquez, R. Leijenaar [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 7. – P. e102107. – DOI 10.1371/journal.pone.0102107.

80. Pereira, S. Brain Tumor Segmentation Using Convolutional Neural Networks in MRI Images / S. Pereira, A. Pinto, V. Alves, C. A. Silva // *IEEE Trans. Med. Imaging.* – 2016. – Vol. 35, N 5. – P. 1240–1251. – DOI 10.1109/TMI.2016.2538465.

81. Platonov, P. G. Atrial fibrosis: an obligatory component of arrhythmia mechanisms in atrial fibrillation? / P. G. Platonov // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 233–237. – DOI 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.04.008.

82. Prokop, M. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body* / M. Prokop, M. Galansky. – Thieme, 2003. – DOI 10.1055/b-0034-79234.

83. Raisi-Estabragh, Z. Cardiac magnetic resonance radiomics: basic principles and clinical perspectives / Z. Raisi-Estabragh, C. Izquierdo, V. M. Campello [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2020. – Vol. 21, N 4. – P. 349–356. – DOI 10.1093/ehjci/jeaa028.

84. Sagris, M. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics / M. Sagris, E. P. Vardas, P. Theofilis [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 23, N 1. – P. 6. – DOI 10.3390/ijms23010006.

85. Sanduleanu, S. Tracking tumor biology with radiomics: A systematic review utilizing a radiomics quality score / S. Sanduleanu, H. C. Woodruff, E. E. C. de Jong [et

al.] // *Radiother. Oncol.* – 2018. – Vol. 127, N 3. – P. 349–360. – DOI 10.1016/j.radonc.2018.03.033.

86. Scapicchio, C. Deep look into radiomics / C. Scapicchio, M. Gabelloni, A. Barucci [et al.] // *Radiol. Med.* – 2021. – Vol. 126, N 10. – P. 1296–1311. – DOI 10.1007/s11547-021-01389-x.

87. Sepehri Shamloo, A. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis / A. Sepehri Shamloo, N. Dagues, B. Dinov [et al.] // *Int. J. Cardiol. Heart. Vasc.* – 2019. – Vol. 22. – P. 132–138. – DOI 10.1016/j.ijcha.2019.01.003.

88. Shaikh, F. Radiomics as Applied in Precision Medicine / F. Shaikh, B. Franc, F. Mulero [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2nd ed. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2020. – P. 193–207.

89. Shin, S. Y. Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation / S. Y. Shin, H. S. Yong, H. E. Lim [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22, N 6. – P. 647–655. – DOI 10.1111/j.1540-8167.2010.01993.x.

90. Slart, R. H. J. A. Position paper of the EACVI and EANM on artificial intelligence applications in multimodality cardiovascular imaging using SPECT/CT, PET/CT, and cardiac CT / R. H. J. A. Slart, M. C. Williams, L. E. Juarez-Orozco [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2021. – Vol. 48, N 5. – P. 1399–1413. – DOI 10.1007/s00259-021-05341-z.

91. Spearman, J. V. Automated quantification of epicardial adipose tissue using CT angiography: evaluation of a prototype software / J. V. Spearman, F. G. Meinel, U. J. Schoepf [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24, N 2. – P. 519–526. – DOI 10.1007/s00330-013-3052-2.

92. Staerk, L. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J. A. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, N 9. – P. 1501–1517. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

93. Sun, Y. Relationship between epicardial fat volume on cardiac CT and atherosclerosis severity in three-vessel coronary artery disease: a single-center cross-

sectional study / Y. Sun, X. G. Li, K. Xu [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 76. – DOI 10.1186/s12872-022-02527-7.

94. Trebeschi, S. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers / S. Trebeschi, S. G. Drago, N. J. Birkbak [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30, N 6. – P. 998–1004. – DOI 10.1093/annonc/mdz108.

95. West, H. W. Deep-Learning for Epicardial Adipose Tissue Assessment With Computed Tomography: Implications for Cardiovascular Risk Prediction / H. W. West, M. Siddique, M. C. Williams [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2023. – Vol. 16, N 6. – P. 800–816. – DOI 10.1016/j.jcmg.2022.11.018.

96. Wang, J. Radiomics features on radiotherapy treatment planning CT can predict patient survival in locally advanced rectal cancer patients / J. Wang, L. Shen, H. Zhong [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 15346. – DOI 10.1038/s41598-019-51629-4.

97. Wong, C. X. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome / C. X. Wong, H. S. Abed, P. Molaei [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, N 17. – P. 1745–1751. – DOI 10.1016/j.jacc.2010.11.045.

98. Wu, W. Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology / W. Wu, C. Parmar, P. Grossmann [et al.] // *Front. Oncol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 71. – DOI 10.3389/fonc.2016.00071.

99. Yip, S. S. Applications and limitations of radiomics / S. S. Yip, H. J. Aerts // *Phys. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 61, N 13. – P. R150–R166. – DOI 10.1088/0031-9155/61/13/R150.

100. Yumuk, V. European Guidelines for Obesity Management in Adults [published correction appears in *Obes Facts.* 2016. Vol. 9, N 1. P. 64] / V. Yumuk, C. Tsigos, M. Fried [et al.] // *Obes. Facts.* – 2015. – P. 8, N 6. – P. 402–424. – DOI 10.1159/000442721.

101. Zhou, M. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions / M. Zhou, H. Wang, J. Chen, L. Zhao // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 43, N 1. – P. 133–145. – DOI 10.1111/pace.13825.

102. Zwanenburg, A. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping / A. Zwanenburg, M. Vallières, M. A. Abdalah [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295, N 2. – P. 328–338. – DOI 10.1148/radiol.2020191145.

103. Белик, Е. В. Ассоциации толщины эпикардального жира и циркулирующих маркеров фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда / Е. В. Белик, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева [и др.] // *Атеросклероз*. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 34–42. – URL: doi.org/10.15372/ATER20200203.

104. Брель, Н. К. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н. К. Брель, О. В. Груздева, А. Н. Коков [и др.] // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 51–63. – URL: doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63.

105. Варламова, Ю. В. Исследование влияния характеристик эпикардальной жировой ткани и симпатической иннервации миокарда на развитие поздних рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации / Ю. В. Варламова, С. И. Сазонова, Е. В. Попов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. e4788.

106. Григорян, С. В. Миокардальный фиброз и фибрилляция предсердий / С. В. Григорян, Л. Г. Азарпетян, К. Г. Адамян // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 9. – С. 71–76. – URL: doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.

107. Голухова, Е. З. Количественная оценка эпикардальной жировой ткани с помощью компьютерной томографии как прогностический критерий рецидива фибрилляции предсердий после катетерной аблации / Е. З. Голухова, Н. И. Булаева, С. А. Александрова [и др.] // *Кардиология*. – 2023. – Т. 63, № 8. – С. 3–10. – DOI 10.18087/cardio.2023.8.n2168. – EDN JBIWQB.

108. Груздева, О. В. Взаимосвязь толщины эпикардальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия

висцерального ожирения / О. В. Груздева, Д. А. Бородкина, О. Е. Акбашева [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 8, № 152. – С. 12–19. – DOI 10.31550/1727-2378-2018-152-8-12-19.

109. Дружилов, М. А. Эпикардальная жировая ткань как новая цель терапевтических вмешательств / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 585–589. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-08-15.

110. Дылева, Ю. А. Экспрессия гена и содержание адипонектина в жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, Е. В. Белик [и др.] // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65, № 3. – С. 239–244. – DOI 10.18097/PBMC20196503239.

111. Заславская, Е. Л. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 – факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? / Е. Л. Заславская, В. А. Ионин, С. Е. Нифонтов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 281–292. – DOI 10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292.

112. Лосик, Д. В. Роль эпикардальной жировой ткани и автономной нервной системы в патогенезе нарушений ритма сердца / Д. В. Лосик, Н. А. Никитин, С. М. Минин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 27–33. – DOI 10.21688/1681-3472-2021-3-27-33.

113. Лосик, Д. В. Роль кардиоспецифических биомаркеров и эпикардального жира в диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Д. В. Лосик, Е. В. Фишер, И. Л. Михеенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 66–72. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4882.

114. Кошельская, О. А. Взаимосвязь гипертрофии эпикардальных адипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов / О. А. Кошельская, Н. В. Нарыжная, И. В. Кологривова [и др.] // Сибирский

журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 1. – С. 64–74. – DOI 10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74.

115. Меркулова, И. Н. Возможности компьютерной томографии в выявлении атеросклеротических бляшек высокого риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: сопоставление с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием / И. Н. Меркулова, М. А. Шария, В. М. Миронов [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 64–75. – URL: doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1304.

116. Полякова, Е. А. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Полякова, Д. А. Колодина, В. В. Мирошникова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 25–35. – URL: doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35.

117. Попов, Е. В. Радиомические характеристики текстурных изменений эпикардиальной жировой ткани при атеросклеротическом поражении коронарных артерий / Е. В. Попов, Ж. Ж. Анашбаев, А. Н. Мальцева, С. И. Сазонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 6–16. – DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-4-6-16.

118. Попов, Е. В. Радиомический анализ изображений в кардиологии: возможности перспективы применения: обзор литературы / Е. В. Попов, Н. Г. Кривоногов, С. А. Округин, С. И. Сазонова // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 7–15. – URL: doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-7-15.

119. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО) // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 4076. – URL: doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076.

120. Сафонова, Е. А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) / Е. А. Сафонова, И. А. Сукманова // Клиническая

медицина. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 89–97. – URL: doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97.

121. Чернина, В. Ю. Воллюметрия эпикардиальной жировой ткани: сравнение полуавтоматического измерения и алгоритма машинного обучения / В. Ю. Чернина, М. Е. Писов, М. Г. Беляев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 9. – С. 46–54. – DOI 10.18087/cardio.2020.9.n1111.

122. Чумакова, Г. А. Взаимосвязь степени эпикардиального ожирения с тяжестью коронарного атеросклероза / Г. А. Чумакова, А. П. Покутнев, Н. Г. Веселовская, Л. А. Бобровская // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – № 18. – С. 28–35.