

Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов?

Шарыкин А. С.^{1,2,3}, Бадтиева В. А.^{2,4}, Трунина И. И.^{1,3}, Османов И. М.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы. Москва; ³ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы. Москва; ⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Исследования по развитию фиброза миокарда являются новым направлением в спортивной медицине. Многочисленные данные свидетельствуют о формировании гипертрофии миокарда, как естественной реакции сердечной мышцы в ответ на систематические физические нагрузки, в то время как появление фиброза у этого контингента не вполне объяснимо. Современные методы визуализации, в т.ч. магнитно-резонансная томография, позволяют выявлять различные варианты фиброза миокарда на субклиническом этапе. В статье рассматриваются различные варианты ремоделирования миокарда и формирования фиброза в зависимости от вида физической нагрузки, механизмы развития последнего, а также методы ранней диагностики, применимые в педиатрической практике. Представлена дифференциальная диагностика ряда патологических состояний, сопровождающихся фиброзом миокарда и возможные направления терапии.

Ключевые слова: фиброз миокарда, гипертрофия левого желудочка, спорт, магнитно-резонансная томография, кардиомиопатии, дети, диагностика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 11/05-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 20/06-2019



Для цитирования: Шарыкин А. С., Бадтиева В. А., Трунина И. И., Османов И. М. Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):126–135

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-126-135



Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes?

Sharykin A. S.^{1,2,3}, Badtieva V. A.^{2,4}, Trunina I. I.^{1,3}, Osmanov I. M.^{1,3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²Moscow Centre for Research & Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine. Moscow; ³Bashlyayeva Children City Clinical Hospital. Moscow; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Studies on the myocardial fibrosis are a new direction in sports medicine. Much data indicate the formation of myocardial hypertrophy, as a natural myocardial response to systematic physical activity, while the fibrosis development in this category of people is not entirely explainable. Modern imaging methods, including magnetic resonance imaging, make it possible to identify different variants of subclinical myocardial fibrosis. The article discusses variants of myocardial remodeling and fibrosis formation, depending on the type of physical activity, its mechanisms, as well as early diagnosis methods applicable in pediatrics. Differential diagnosis of pathological conditions accompanied by myocardial fibrosis and possible treatment strategies are presented.

Key words: myocardial fibrosis, left ventricular hypertrophy, sports, magnetic resonance imaging, cardiomyopathy, children, diagnosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Sharykin A. S. ORCID: 0000-0002-5378-7316, Badtieva V. A. ORCID: 0000-0003-4291-679X, Trunina I. I., Osmanov I. M. ORCID: 0000-0003-3181-9601.

Received 11/05-2019

Revision Received 10/06-2019

Accepted 20/06-2019

For citation: Sharykin A. S., Badtieva V. A., Trunina I. I., Osmanov I. M. Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):126–135. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-126-135

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММП — матриксные металлопротеиназы, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОТС — относительная толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, ECV — измерения внеклеточного объема.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: itrulina@mail.ru

Тел.: +7 (926) 223-34-31

[Шарыкин А. С. — 'д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина, ²врач-детский кардиолог, ³врач-детский кардиолог, ORCID: 0000-0002-5378-7316, Бадтиева В. А. — 'д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. филиалом № 1, ⁴профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, ORCID: 0000-0003-4291-679X, Трунина И. И. — 'д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина, ²зав. отделением кардиологии, врач-детский кардиолог, ORCID: 0000-0001-9627-2833, Османов И. М. — 'д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина, ³главный врач, ORCID: 0000-0003-3181-9601].

Систематические спортивные нагрузки приводят к гипертрофии сердца и его ремоделированию. Однако остается неясным, почему для одних спортсменов гипертрофия миокарда является благоприятным фактором, способствующим профессиональным достижениям, а у других сопровождается рядом осложнений. Развитие методов визуализации миокарда, особенно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило выявлять его новые характеристики, в частности, наличие фиброзных изменений. Этот феномен изучался и изучается в основном на пациентах с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), однако появляются работы, свидетельствующие о наличии фиброза миокарда у, казалось бы, наиболее здоровых людей — спортсменов. Целью настоящего сообщения является обзор информации, относящейся к этой области медицины.

Изменения сердца в ответ на систематические физические нагрузки (ФН)

Как известно, существуют два основных вида ФН: динамическая и статическая. Динамические нагрузки характеризуются длительными и непрерывными ритмичными изменениями длины мышечных волокон, с активными движениями в суставах, что приводит к относительно небольшому внутримышечному напряжению. Для таких нагрузок характерен преимущественно аэробный метаболизм в мышечной ткани; обычно им соответствуют тренировки на выносливость (endurance activity). Для обеспечения адекватной доставки кислорода к работающим мышцам необходимо повышение сердечного выброса, что приводит к перегрузке сердца объемом и, как правило, — к эксцентрической гипертрофии.

При статическом типе ФН изменения длины мышечных волокон и объем движений в суставах минимальны, но имеется значительное внутримышечное напряжение, а метаболизм в мышцах преимущественно анаэробный. Сокращения больших групп мышц в подобном режиме затрудняют прохождение крови через мелкие сосуды, что создает значительное периферическое сосудистое сопротивление. Таким образом, статическая нагрузка сопровождается сравнительно незначительным повышением потребления кислорода и сердечного выброса, но резко увеличиваются систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (АД), что приводит к перегрузке сердца сопротивлением и его концентрической гипертрофии.

Оба вида нагрузок фактически присутствуют в большинстве видов спорта, однако различные спортивные дисциплины сопровождаются все же разными вариантами увеличения камер и/или массы миокарда. Преимущественное направление ремоделирования сердца — в виде эксцентрической гипертрофии, концентрической гипертрофии или

концентрического ремоделирования, определяют с помощью оценки соотношения толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) и его объема (рисунок 1).

Такая классификация широко используется при оценке состояния сердца у спортсменов, а также у пациентов с ССЗ. К примеру, аортальный стеноз обычно приводит к концентрической, а аортальная и митральная регургитация — к эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Артериальная гипертензия (АГ) характеризуется наличием обоих вариантов. Генетически детерминированные кардиомиопатии также имеют соответствующие фенотипы. Сходные механизмы развития гипертрофии миокарда позволяют изучать и сравнивать их последствия у таких пациентов и профессиональных спортсменов.

Известны нормальные референсные значения массы миокарда ЛЖ и относительной толщины его стенки (ОТС) для обычной популяции [1] (рисунок 1). Однако границы допустимых изменений у спортсменов четко не определены. Это связано с одной стороны, с более крупными габаритами спортсменов, а с другой — с затруднениями в трактовке физиологичности происходящей у них перестройки миокарда. В то же время, оценка морфологического состояния сердца является одной из важных составляющих медицинского обследования спортсменов, т.к. величина потребления кислорода самим сердцем зависит от его размеров, длительности и тяжести выполняемой работы и может нарушаться в определенных условиях.

Относительная толщина стенки $\geq 0,42$	Концентрическое ремоделирование	Концентрическая гипертрофия
	Нормальная геометрия	Эксцентрическая гипертрофия
$\leq 0,42$	≤ 95 (ж) ≤ 115 (м) Нормальный	> 95 (ж) > 115 (м) Увеличенный
	Индекс массы миокарда (г/м ²)	

Рис. 1 Схема оценки ремоделирования ЛЖ. Спортсмены с нормальной массой ЛЖ могут иметь нормальную геометрию (ОТС $\leq 0,42$) или концентрическое ремоделирование (ОТС $> 0,42$). У спортсменов с увеличенной массой ЛЖ можно наблюдать концентрическую (ОТС $> 0,42$) или эксцентрическую (ОТС $\leq 0,42$) гипертрофию.

Дополнительные представления о последствиях выраженных нагрузок для сердца оказалось возможным получить с началом изучения фиброза миокарда.

Частота и генез фиброза миокарда

Сердечная ткань состоит из кардиомиоцитов (КМЦ) и интерстициального пространства (межклеточного матрикса), активно взаимодействующих между собой. Внеклеточный матрикс является метаболически активной сетью преимущественно коллагеновых волокон и фибробластов различного фенотипа. В физиологических условиях сеть является необходимой структурой в поддержании формы, размера и функции желудочков; с ее помощью реализуются сокращения сердца. Эта сеть регулирует продукцию внеклеточного матрикса, гипертрофию и пролиферацию КМЦ в ответ на механические, химические и электрические стимулы, в ней активируются фиброзные и воспалительные процессы.

Основная функция в поддержании внеклеточного матрикса принадлежит фибробластам, регулирующим синтез и деградацию коллагена [2, 3]. Синтезу коллагена способствуют профиброгенные факторы роста, наиболее известные из которых — трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и ангиотензин II. В ответ на стимуляцию ангиотензином (и альдостероном) макрофаги экспрессируют галектин-3, который является мощным стимулом пролиферации фибробластов и выработки избыточного количества коллагена. Стимулятором фибробластов является также механическое растяжение предсердий и ряд биологически активных веществ, образующихся при активации иммунной системы вследствие окислительного стресса. Деградация коллагена осуществляется набором матриксных металлопротеиназ (ММП).

Для практической медицины наибольший интерес представляет патологический фиброз миокарда, который сопровождается избыточным отложением коллагена в миокарде за счет преобладания процессов его синтеза над распадом. Причиной повышенного фиброгенеза являются различные наследственные и приобретенные заболевания. Фиброзная ткань развивается в основном в ответ на повреждение сердечной мышцы вследствие коронарогенной ишемии, но это могут быть и перегрузки давлением при АГ, инфекция, воспаление или генетические отклонения.

При этом можно выделить три различных варианта аккумуляции коллагена [4]:

— заместительный фиброз (локальный), при котором происходит замещение погибших КМЦ с формированием рубцов. Подобный процесс может быть острым либо хроническим. Процесс необратим, и сократительная способность миокарда не может быть восстановлена ни путем реваскуляризации, ни с помощью элиминации пускового фактора,

— реактивный интерстициальный фиброз (диффузный), который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и, как правило, не сопровождается существенной потерей функционирующих клеток. Реактивный фиброз возможен при увеличении нагрузки объемом или давлением (при АГ, аортальном стенозе/регургитации, наличии дефектов перегородок), хронической ишемии, гипергликемии или старения. Такой вариант ремоделирования миокарда обратим при условии элиминации провоцирующего фактора или эффективно подобранной медикаментозной терапии,

— инфильтративный интерстициальный фиброз — ассоциирован с инфильтративными заболеваниями, такими, как амилоидоз или болезнь Фабри.

Первые два варианта фиброза наиболее распространены. Их можно наблюдать после перенесенного инфаркта миокарда, однако диффузный фиброз больше характерен для хронических заболеваний сердца. Для данного варианта характерен избыток коллагена I типа — волокон большого диаметра с большим количеством поперечных сшивков, в отличие от коллагена III типа — волокон малого диаметра с минимальным количеством сшивков.

Развитие фиброза ишемического генеза имеет определенные клинические особенности. При небольшой ишемии в первую очередь страдают эндокардиальные слои миокарда, питание которых наиболее проблематично. При увеличении ишемии в патологический процесс вовлекается вся стенка сердечной мышцы и развивается трансмуральный инфаркт. Таким образом, при МРТ постишемические изменения выглядят как участки повышенной интенсивности, распространяющиеся от эндокардиальных к эпикардиальным слоям и располагающиеся в бассейне соответствующей коронарной артерии.

По всей вероятности, первое сообщение о фиброзе у спортсмена с коронарной патологией появилось в 1983г [5]. Последующие наблюдения за элитными спортсменами показали, что диффузный фиброз миокарда регистрируется у них в 4,6 раза чаще по сравнению с контрольными группами, может присутствовать при нормальных коронарных артериях, и занимать до 10% от объема сердечной мышцы [6]. В отдельных спортивных популяциях частота фиброза доходит до 50% [7], особенно у лиц с большими и длительными объемами нагрузок на выносливость. Подобные изменения могут не нарушать глобальную функцию миокарда, однако в фиброзно-модифицированных областях имеется региональная дисфункция, проявляющаяся в изменении напряжения и продольного градиента в миокарде, а конечно-диастолический объем и ОТС ЛЖ в таких случаях достоверно выше, чем у спортсменов без фиброза. Фиброз чаще обнаруживают при гипертрофии миокарда, т.к. последняя нередко сочетается с апоптозом и некрозом миоцитов, потеря последних

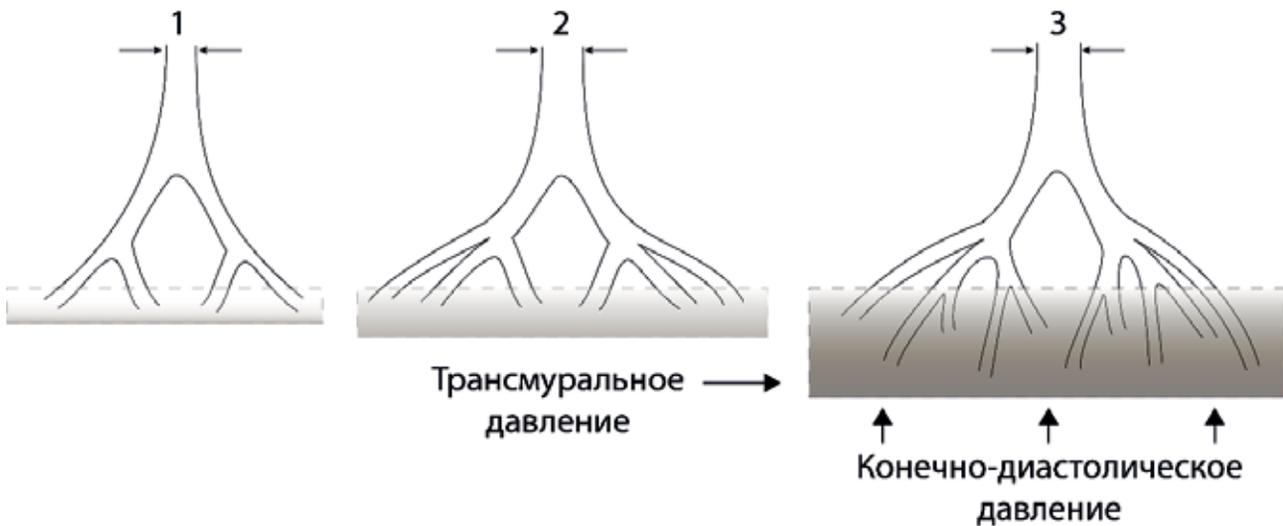


Рис. 2 Схема коронарного кровоснабжения в нормальном сердце (1), при умеренной (2) и выраженной (3) гипертрофии миокарда. В нормальных условиях проходное сечение основной коронарной артерии (обозначено стрелками) соответствует суммарной площади коронарного русла в ее бассейне. При умеренной гипертрофии развитие коллатералей сочетается с максимально доступной дилатацией магистральной коронарной артерии. При выраженной гипертрофии суммарная площадь мелких коронарных артерий может превосходить площадь сечения магистральной артерии, что приводит к относительной ишемии миокарда, особенно в условиях повышенного трансмурального и конечно-диастолического давления.

компенсируется избыточным отложением коллагена и накоплением фибробластов.

Основным механизмом развития фиброза у спортсменов так же, как и у обычных кардиологических пациентов считается ишемия. Однако при этом на первом месте находится не коронарный атеросклероз, а следующие особенности функционирования спортивного сердца [8-10]:

- Сердце часто работает в условиях тахикардии, что приводит к укорочению диастолической паузы, во время которой осуществляется коронарный кровоток.

- При гипертрофии КМЦ увеличивается их поверхность и расстояние, на которое должна происходить диффузия кислорода из прилегающих капилляров, а плотность капилляров на единицу миокарда снижается.

- Ангиогенез в миокарде наиболее интенсивен в острой фазе развивающейся гипертрофии и становится недостаточным в развитой фазе.

- Энергичные сокращения гипертрофированного миокарда сопровождаются повышенным интрамуральным градиентом давления, что приводит к сдавливанию и некрозам мелких коронарных артерий.

- Основные коронарные артерии имеют диаметр, который по достижении определенного возраста больше не увеличивается. Таким образом, даже если происходит формирование новых капилляров, они могут быть не обеспечены достаточным объемным кровотоком из проксимальных сосудов (рисунок 2).

Имеются также наблюдения, что при длительных и интенсивных нагрузках на выносливость

повышается уровень тропонина и других биомаркеров в крови, что свидетельствует о возможном повреждении “сдавливаемых” КМЦ, деформации желудочков, или повышении проницаемости клеточных мембран [11-13]. Такие повторные микро-травмы рано или поздно способны привести к распространенным соединительнотканным изменениям в сердечной мышце.

Еще одним механизмом, приводящим к ишемии, некрозу и фиброзу, может быть повышенный уровень катехоламинов и коронарный вазоспазм [14, 15].

Излишне также напоминать, что во время физических упражнений АД находится на значительно более высоком уровне, чем в повседневных обстоятельствах, а АГ у спортсменов не является редкостью, что в совокупности способствует образованию фиброза.

Диагностика фиброза

Возможны следующие варианты диагностики фиброза миокарда.

- Эндомиокардиальная биопсия с определением объемных фракций коллагена I и III типов, а также их отношения. Данная методика до недавнего времени являлась “золотым стандартом”, однако в связи с внедрением методов визуализации миокарда потеряла свое значение. Ее недостатками являются опасности, присущие инвазивным процедурам, а также то, что вследствие неравномерного распределения коллагена в миокарде анализ может не отражать истинную степень распространения фиброза.

- Биомаркеры синтеза и распада коллагена в крови. Количественная оценка синтеза коллагена

основана на том факте, что фибробласты синтезируют проколлаген, который затем встраивается в фибриллы в виде коллагена I, освобождаясь от концевых фрагментов PINP и PICP [16]. По их уровню в крови можно судить об интенсивности формирования соединительной ткани. Для синтеза коллагена III подобные маркеры изучены слабо. Следует также отметить, что диагностическая ценность этих маркеров существенно меняется в зависимости от заболевания: сердечная недостаточность при патологии коронарных артерий, гипертрофической (ГКМП) или дилатационной (ДКМП) кардиомиопатии, гипертонической болезни [17]. Их концентрация в крови становится вариабельной и при нарушениях метаболизма или дисфункции печени.

Теоретически возможен анализ распада коллагена, который основан на определении его крупных (телопептиды) и мелких (матрикины) фрагментов, также попадающих в кровь. Однако процесс разрушения под влиянием ММП происходит в различном темпе, в результате чего конечные продукты в отдельных биохимических реакциях образуются с разной скоростью, и рассчитать их точное соотношение с количеством разрушенного коллагена не представляется возможным.

Известны попытки анализа уровня ММП, тканевого ингибитора ММП и некоторых других маркеров [18]. Набор показателей, подлежащих исследованиям, постоянно дополняется и совершенствуется, однако их роль в оценке фиброза миокарда пока доказана только в эксперименте, и широкого применения в клинической практике они не находят.

- Ультразвуковая диагностика.

Ультразвуковое исследование диастолической функции сердца (например, по скорости трансмитрального кровотока в фазы раннего и позднего наполнения или с помощью тканевой доплерографии) позволяет косвенно оценить степень изменения миокарда. Факт наличия фиброза и его плотность в определенных отделах сердца можно подтвердить денситометрическими способами, однако они не позволяют оценить его количественно [19, 20]. Кроме того, измерения, как правило, ограничиваются переднесептальными и задними сегментами сердца в парастернальной плоскости, т.к. в других проекциях растет вариабельность сигнала.

Следует помнить, что нежизнеспособный миокард, который замещается фиброзной тканью отличается не только снижением диастолической функции, но и не способен к усилению сократительной способности в ответ на увеличение степени нагрузки, что особенно репрезентативно при проведении стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) с добутамином или ФН. Нагрузочные тесты нашли широкое применение не только в спортивной медицине, но и в диагностике коронарной ишемии у детей с врожденными пороками сердца: аномальное отхождение

левой коронарной артерии от ствола легочной артерии, после операции артериального переключения, и перенесших болезнь Кавасаки [4].

- МРТ — с помощью T1 и T2-взвешенных (T2-нативные, T1 — после введения контраста) изображений и измерения внеклеточного объема (ECV), который коррелирует с объемной фракцией коллагена. Время, при котором 63% интенсивности сигнала восстанавливают направление магнитных моментов атомов водорода к первоначальным направлениям, называется T1- время продольной релаксации. Оно изменяется от одного типа ткани к другому и используется в МРТ, чтобы отличить нормальные и патологические ткани (у КМЦ, клеток крови и фиброзной ткани T1-время продольной релаксации разное). Исследование свидетельствует о нарушении нормальной структуры миокарда и позволяет обнаруживать наличие фиброза как причины клинической симптоматики при заболеваниях, таких как КМП и других, сопровождающихся сердечной недостаточностью (СН). Кроме того, визуализация нарушенной структуры миокарда позволяет уточнить, к примеру, зоны для аблации при нарушениях ритма сердца. Успех исследования зависит не только от современного качественного изображения, но и от программных достижений в его обработке и анализе. МРТ — единственный неинвазивный способ раннего выявления зон фиброза миокарда при сохраненной функции ЛЖ, оценки площади его распространения, а также прогнозирования течения заболевания, который в педиатрической практике является методом выбора среди прочих [21].

- МРТ с анализом отсроченного контрастирования миокарда препаратом на основе солей гадолиния. С момента первого описания в 2001г контрастное исследование стало важным шагом для количественной оценки фиброза как в желудочках, так и в предсердиях [22-26]. Контраст по-разному накапливается и вымывается из интерстициального пространства нормального и структурно измененного миокарда: из неизмененного — “нормального” миокарда быстрее, из фиброзно измененного медленнее. При этом неизмененный — “нормальный” — миокард через 7-20 мин после введения контрастного препарата выглядит черным, а структурно измененный — светлым. Однако количественное определение фиброза данным методом не всегда является точным при наличии диффузного фиброза. В связи с этим рассчитывают величину внеклеточного объема, который в отсутствие отека миокарда или амилоидоза коррелирует с объемной долей коллагена и является биомаркером фиброза миокарда.

ECV определяют путем совмещения пиксельных карт определения T1 до и после контрастирования с поправкой на уровень гематокрита и рассчитывают по формуле:

$ECV = \Delta R1 \text{ миокарда} / \Delta R1 \text{ крови} \cdot (1 - \text{гематокрит})$, где $R1 = 1/T1$. Гематокрит следует определять непосредственно в день исследования.

К ограничениям методики относится то, что контраст не является фибро-специфическим. Его позднее накопление зависит от кинетики поступления/выхода контраста в экстрацеллюлярный матрикс. Этот объем обычно увеличен при фиброзе, но также возрастает при воспалении или отеке [27]. Введение препаратов гадолиния противопоказано пациентам с нарушением функции почек из-за риска развития фиброза паренхимы почек. Высокая стоимость исследования, его длительность и потребность в анестезиологическом пособии являются факторами, ограничивающими внедрение методики в рутинную практику.

- Сцинтиграфии миокарда с мечеными ^{99m}Tc пептидами, связывающимися с активированными фибробластами [28].

- Позитронно-эмиссионная томография может быть рекомендована для оценки коронарной перфузии и метаболической активности миокарда. При замещении миоцитов фиброзной тканью нарушаются оба процесса. Однако этот метод имеет низкую чувствительность при диагностике интерстициального фиброза. Высокая стоимость исследования, неизбежность облучения при его выполнении и неясные отдаленные последствия его проведения в детской популяции являются существенными ограничительными факторами использования позитронно-эмиссионной томографии при диагностике фиброза [4].

Дифференциальная диагностика с другими патологиями, сопровождающимися фиброзом миокарда

Визуализирующие методы оценки фиброза миокарда наиболее точны, однако значительно дороже остальных. Тем не менее, они применяются все шире, в т.ч. при дифференциальной диагностике “спортивного” фиброза с рядом других патологий. По данным МРТ в спортивном сердце фиброз характеризуется значительной вариабельностью по локализации, распространенности и объему. Наиболее часто он располагается в межжелудочковой перегородке и правом желудочке (ПЖ), и имеет неспецифический паттерн [29]. Ремоделирование сердца у спортсменов чаще всего приходится дифференцировать с различными КМП, основные из которых приведены ниже.

ГКМП. Наиболее изученной КМП в спортивной популяции является ГКМП — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся развитием гипертрофии сердечной мышцы с дезорганизацией миоцитов, дисплазией интрамуральных коронарных артериол и фиброзом. Последний обнаруживают с помощью МРТ у 33-86% пациентов [30]. Для подтверждения диагноза используют также комбинации различных показателей — объемы желудочков, данные электрокардиографии, генетический анализ, семейный проявления заболевания и т.д.

ГКМП часто встречается среди спортсменов и опасна в аспекте внезапной смерти, систолической дисфункции желудочка и эпизодов желудочковой тахикардии. Предикторами этих осложнений являются как выраженность гипертрофии, так и степень распространенности фиброза в миокарде.

ДКМП характеризуется увеличением конечно-диастолического объема и сниженной систолической функцией желудочков. По мере проявления патологии КМЦ замещаются фиброзной тканью у ~57% пациентов с потерей до 20% миокардиальной массы. Ишемическая ДКМП характеризуется распространением преимущественно субэндокардиального фиброза, неишемическая — фокальным фиброзом в толще миокардиальной стенки. Подобная картина при спортивном ремоделировании не встречается.

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) характеризуется прогрессирующим фиброзом эндокарда, и приводит к нарушению диастолической функции сердца с развитием резистентной к лечению хронической СН. Из выделенных в классификации Всемирной организации здравоохранения двух форм РКМП, первая (миокардиальная), протекает с изолированным поражением миокарда аналогично таковому при ДКМП, вторая (эндомиокардиальная), характеризуется утолщением эндокарда и инфильтративными, некротическими и фиброзными изменениями в мышце сердца. Для спортсменов рестриктивная форма поражения миокарда не характерна.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ). Большинство внезапных аритмий исходит из ПЖ. Часть из них сочетается со структурно нормальным сердцем и имеет благоприятный прогноз. Однако другие могут быть проявлением первичной КМП, которую называют АДПЖ. Ремоделирование ПЖ в сочетании с желудочковой тахикардией, исходящей из его выводного тракта, нередко встречается у любителей-марафонцев, однако наиболее часто — у атлетов высокого уровня, тренирующих супервыносливость. Характерно, что данная патология не исчезает при детренинге. Это может указывать на генетическую основу заболевания, которая реализуется при интенсивных постоянных упражнениях на выносливость. Основной задачей при обследовании таких пациентов является определение характера аритмии — идиопатической правожелудочковой или кардиопатической. Золотым стандартом служат показатели МРТ: у спортсменов объемы ЛЖ и ПЖ изменяются пропорционально, при АДПЖ — диспропорционально.

Некомпактный миокард ЛЖ относится к разновидности КМП, преимущественно дилатационного фенотипа. Изолированная некомпактность миокарда ЛЖ является следствием внутриутробной остановки процесса превращения первичного эмбрионального миокарда в компактный. В резуль-

Добавочные дифференциально-диагностические признаки фиброза при различных КМП, выявляемые при МРТ [34] с изменениями

КМП	Типичная картина фиброза при МРТ, позволяющая проводить дифференциальный диагноз со спортивным сердцем.
ГКМП	Классический фиброз расположен в месте соединения ПЖ и межжелудочковой перегородки; обычен для гипертрофированных сегментов.
Ишемическая ДКМП	Субэндокардиально распространяющийся трансмуральный фиброз, ограниченный территорией одной коронарной артерии.
Неишемическая ДКМП	Пятнистый, в середине толщи стенки — у 28%. Субэндокардиальный, неотличимый от ишемической КМП — у 13%.
АДПЖ	В отличие от спортивного сердца диспропорционально изменены ПЖ и ЛЖ.
Некомпактный миокард ЛЖ	Некомпактный миокард. У 55% пациентов выраженный фиброз, занимающий до 5% миокарда ЛЖ.
Миокардит	Наиболее часто фиброз локализуется эпикардиально в нижелатеральной стенке. В отличие от спортивного сердца имеются явные аритмии или сердцебиения, пре- и синкопе.

тате миокард характеризуется повышенной трабекулярностью и наличием глубоких межтрабекулярных пространств (лакун), сообщающихся с полостью желудочка. Большой слой некомпактного миокарда потенциально ведет к СН, тромбоэмболиям и злокачественным аритмиям. При изолированной некомпактности ЛЖ у ~55% пациентов выявляют фиброз, который занимает не <5% миокарда. Как правило, он локализуется во всех сегментах сердца, что свидетельствует о диффузной КМП, а не самостоятельной нозологической единице.

В то же время, существует похожая морфологическая картина — гипертрабекулярность желудочка, которая нередко встречается у темнокожих спортсменов и должна расцениваться как следствие адаптации сердца к нагрузкам. Различить эти два состояния обычно помогает МРТ.

Миокардит. Дилатацию ЛЖ при миокардите и спортивном сердце также можно дифференцировать с помощью МРТ, позволяющей увидеть особенности фиброза. При миокардитах в патологический процесс в первую очередь вовлекаются центральные отделы сердечной стенки, в результате чего гиперинтенсивный сигнал обнаруживают в толще миокарда. Фиброз носит пятнистый характер, локализуясь не столько субэндокардиально, сколько эпикардиально, особенно в области нижелатеральной стенки желудочка. Накопление гадолиния можно зарегистрировать рано, но его степень уменьшается по мере исчезновения симптомов.

Таким образом, отдавая должное ЭхоКГ как основному скрининговому и диагностическому исследованию в случаях кардиопатий, можно констатировать, что при диффузном характере заболевания или небольших участках фиброза возможности ЭхоКГ ограничены. Гораздо более точные характеристики изменений в миокарде можно получить с помощью МРТ, и они быстро совершенствуются. Сводные характеристики особенностей фиброза при каждой из перечисленных выше патологий приведены в таблице 1.

Означает ли это, что МРТ показана всем спортсменам с гипертрофией сердца? Данное исследование достаточно дорого, чтобы использовать его как скрининговое. Поэтому необходимы дополнительные указания на серьезные неблагоприятные изменения в сердечной мышце, наиболее частые из которых — желудочковые и наджелудочковые аритмии, особенно повторяющиеся, провоцируемые ФН, и причину которых нельзя установить другими методами, а также миокардит в анамнезе. Кроме того,стораживающим симптомом является стойкая инверсия зубца Т в левых грудных отведениях на ЭКГ.

Последствия фиброза миокарда

Доказано, что у пациентов с СН различной этиологии количественные и качественные характеристики фиброза миокарда ответственны за снижение его эластических свойств с развитием диастолической дисфункции, ухудшением сократимости с последующим формированием систолической дисфункции, развитием нарушений ритма сердца и вторичным ухудшением коронарного кровотока. Увеличение внеклеточного объема соединительной ткани в миокарде на 3% по данным МРТ сопровождается 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [31]. А развитие фиброза в предсердиях ассоциируется с возникновением их фибрилляции (ФП) и значимым увеличением концентрации предсердных натрийуретических пептидов в крови [32].

Основным и, фактически, обязательным следствием фиброза является снижение растяжимости желудочков. Растяжимость ухудшается как за счет увеличения числа волокон коллагена, так и в результате нарушения его свойств. Например, к значительному увеличению жесткости миокарда приводит смена продольной направленности волокон на поперечную. Кроме того, в гипертрофированном миокарде уменьшается содержание “эластичного” коллагена III типа и увеличивается содержа-

ние “жесткого” коллагена I типа [33]. Помимо накопления коллагена нарушается транспорт ионов кальция, что вызывает замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда ЛЖ. При выраженной диастолической дисфункции желудочка нарушается заполнение его кровью в диастолу, что приводит к застойной объемной перегрузке предсердия и развитию венозного полнокровия в малом круге кровообращения. Клинически это проявляется диастолической СН, сопровождающей различные ССЗ. Однако и при их отсутствии повышенная экспрессия коллагена коррелирует со снижением толерантности к нагрузкам [34].

У спортсменов, как и у пациентов с ССЗ нарушается архитектура сердца, увеличивается его жесткость, теряется податливость, растет давление в левом предсердии (ЛП) с последующими нарушениями систолической и диастолической функций, а также снижением сердечного выброса [35, 36]. Данные процессы более ярко выражены в гипертрофированном ЛЖ, и похожи на случаи с ГКМП. Однако развитие фиброза возможно и в формально неувеличенном сердце, в связи с чем необходимы полноценные клинико-инструментальные исследования при подозрении на его наличие.

В целом, фиброз можно рассматривать как индикатор коронарного неблагополучия. Это подтверждают длительные наблюдения (21 ± 3 мес.) за практически здоровыми спортсменами, однако имеющими фиброз миокарда, выявленный ранее. В процессе наблюдения выяснилось, что у них достоверно чаще развивались состояния, требовавшие вмешательства на коронарных артериях, чем среди остальных лиц [37].

Частым следствием распространенного фиброза являются различные аритмии.

Проаритмические эффекты фиброза миокарда, особенно в межжелудочковой перегородке, находят объяснение в прямом блокировании атрио-вентрикулярного проведения, а также в различии электрофизиологических свойств КМЦ и фибробластов [38].

Желудочковые аритмии. Большая часть желудочковых аритмий бывает связана с АДПЖ [39], а прямую связь желудочковых аритмий с изолированным фиброзом желудочков установить не удастся. Было обнаружено наличие изолированного фиброза без сопутствующих аномалий сердца только в 1 случае из 40 обследованных с желудочковой экстрасистолией [40]. В то же время, имеются сообщения о связи левожелудочкового фиброза с ФП [18].

ФП. ФП может сопровождать некоторые сердечно-сосудистые состояния, наиболее часто — ишемическую болезнь сердца или гипертоническую болезнь, а также представлять изолированную форму. Интересно, что не установлено

взаимосвязей между выраженностью фиброза ЛП и такими традиционными ФР, как пол, возраст, индекс массы тела и курение [41]. Однако выраженность фиброзного поражения ЛП обычно коррелирует с наличием и степенью АГ, конечно-диастолическим объемом ЛП и отрицательно — с его фракцией выброса. Считается, что при приступах ФП может формироваться порочный круг: возникающее растяжение ЛП способствует дальнейшему формированию в нем зон фиброза. В основе этого патологического процесса может лежать свойство КМЦ и фибробластов в условиях избыточного растяжения синтезировать и секретировать ряд провоспалительных и профиброгенных субстанций [42].

ФП у профессиональных спортсменов — также нередкий феномен. Однако частота ее возникновения по разным авторам колеблется в широких пределах: от 0,2% до 60% [43]. У некоторых из этих лиц могут быть те же ФР, что и у остальных людей — ишемическая или гипертоническая болезнь сердца, сахарный диабет. Однако основное отличие спортсменов от обычной популяции заключается в наличии регулярной (ежедневной) нагрузки давлением и объемом на левые отделы сердца, а также повышении вагального тонуса. При выполнении ЭхоКГ у них, как правило, регистрируют определенную степень дилатации ЛП по сравнению с популяционными референсными значениями [44]. В результате ФП у спортсменов характеризуется преимущественно перемежающимся или пароксизмальным (а не постоянным) характером и встречается даже при отсутствии ССЗ. Роль чрезмерной физической активности была хорошо показана в исследовании [45]. Риск развития ФП значительно повышался не только при наличии значимо увеличенного размера ЛП — OR 1,51; ДИ 1,25-1,83 ($p=0,0002$), но и предшествующей интенсивной физической активности >564 ч — OR 7,31; ДИ 2,33-22,96 ($p=0,0006$). Возможными дополнительными ФР ФП являются воспалительные процессы, легко возникающие у спортсменов [46].

Таким образом, у действующих спортсменов можно наблюдать два основных последствия распространенного фиброза миокарда:

— прогрессирующая потеря сократительного миокарда и ухудшение диастолической функции сердца с постепенным снижением спортивных результатов, восстановление которых на этой фазе является сомнительным;

— опасность развития жизнеугрожающих аритмий, т.к. фиброз нарушает электрическую синхронизацию между КМЦ.

Терапия

На современном этапе наиболее реально стремиться к замедлению прогрессирования фиброза,

а не к его регрессу [47]. Это связано с тем, что специфическое медикаментозное лечение уже сформировавшихся структурных изменений миокарда не разработано.

Каковы же возможные направления терапии?

Важным является определение доли ишемической и неишемической природы структурных нарушений, что является значимым для выбора лечебной тактики. Естественно, необходимо устранить воздействия, провоцирующие фиброз. В частности, для спортсменов важным является снижение уровня ФН, пока еще миокард существенно не пострадал от относительной ишемии, а также минимизация постоянного “рабочего” АД.

Что касается нагрузок на уровне кардиореспираторного фитнеса, то описано их благотворное влияние на пациентов с ФП. Это связано со снижением АД, воспалительных заболеваний, массы тела и липидов, улучшением гликемического профиля. Однако сокращения симптоматики ФП можно ожидать только, если перечисленные процессы сочетаются с уменьшением полости ЛЖ и ЛП [48].

Медикаментозное воздействие на фиброз является ограниченным и связано с известными антифибротическими эффектами препаратов, применяемых для лечения больных с СН или АГ. К ним относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, статины. В частности, прямой анализ величины фиброза у пациентов с АГ или СН показал его определенный регресс при терапии лозартаном или торасемидом [49, 50]. Таким образом, терапия фиброза миокарда автоматически сочетается с терапией провоцирующих его факторов, однако терапия непосредственно фиброза практически не разработана.

К благоприятным факторам относится то, что пациенты с ишемической болезнью сердца и спортивным анамнезом лучше поддаются терапии, чем остальные лица, что может быть связано с большим просветом коронарных артерий у них и развитием коллатералей вследствие постоянных ФН в прошлом, и меньшей частотой их фатального тромбоза [51].

Дополнительным важным направлением может стать противовоспалительная терапия, т.к. показано, что у спортсменов часто имеется повышенный уровень провоспалительных маркеров [46, 52], однако полноценных клинических исследований в этом направлении не проводилось.

Литература/References

- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and reninangiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991;83:1849-65.
- Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol.* 2010;225:631-7. doi:10.1002/jcp.22322.
- Rathod RH, Powell AJ, Geva T. Myocardial fibrosis in congenital heart disease. *Circulation J.* 2016;80. doi:10.1253/circj.CJ-16-0353.
- Thiene G, Pennelli N, Rossi L. Cardiac conduction system abnormalities as a possible cause of sudden death in young athletes. *Hum Pathol.* 1983;14(8):704-9.

При наличии нарушений ритма и соответствующих показаний выполняют аблацию аритмогенных зон. При этом естественным образом формируются новые участки фиброза, что подтверждается соответствующими исследованиями: постабляционные повреждения накапливают контрастный препарат в 1,8-2,3 раза больше, чем миокард ЛП. Однако при этом миокард замещается “гомогенной” фиброзной тканью, не проводящей электрическое возбуждение, в отличие от зон “естественного” фиброза, гетерогенных по электрофизиологическим свойствам. В связи с этим постабляционный фиброз можно расценивать как “доброкачественный”. Однако визуальные характеристики разных вариантов фиброза еще подлежат уточнению.

Заключение

Можно предположить, что по мере совершенствования современных диагностических методик наличие или отсутствие фиброза может стать одной из обычных характеристик состояния миокарда, а его профилактика и стимуляция регресса — перспективной терапевтической целью.

Отдельным направлением является изучение процессов фиброобразования миокарда у спортсменов, и понятно, что это становится настоящей необходимостью. Конечно, МРТ не может стать скрининговым исследованием, однако является высокоинформативным в случаях с неясными причинами снижения спортивных результатов, развития желудочковых или наджелудочковых аритмий. Последующая коррекция тренировочных процессов или применение соответствующей терапии позволит замедлить неблагоприятные процессы у перспективных атлетов, предотвратить развитие и прогрессирование аритмий и/или внезапной сердечной смерти.

В литературе не приводится анализ сочетаний различного типа ремоделирования миокарда с частотой и видом фиброза. Однако, по мнению авторов, на современном этапе уже необходимо традиционную классификацию ремоделирования дополнять указанием на наличие или отсутствие фиброза. Его качественные и количественные характеристики, которые могут оказаться важными для клинической практики, еще подлежат уточнению, но можно ожидать быстрого прогресса в этом направлении.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

6. Cocker MS, Strohm O, Smith DJ, et al. Increased Incidence of Myocardial Fibrosis with Reduced Cardiac Function in Elite High-Endurance Athletes: A Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) Study. *Circulation*. 2008;118:S840.
7. Eijsvogels TMH, Oxborough DL, O'Hanlon R, et al. Global and regional cardiac function in lifelong endurance athletes with and without myocardial fibrosis. *Eur J Sport Sci*. 2017;17(10):1297-303. doi:10.1080/17461391.2017.1373864.
8. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115:2108-18. doi:10.1172/JCI24682.
9. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*. 2016;80:555-64. doi:10.1253/circj.CJ-16-0062.
10. Carbone A, D'Andrea A, Riegler L, et al. Cardiac damage in athlete's heart: When the "supernormal" heart fails! *World J Cardiol*. 2017;9(6):470-80. doi:10.4330/wjcv.9.6.470.
11. Dawson EA, Whyte GP, Black MA, et al. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2008;105:1562-6. doi:10.1152/jappphysiol.90837.2008.
12. Richardson AJ, Leckie T, Watkins ER, et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *J Sci Med Sport*. 2018;21(9):880-4. doi:10.1016/j.jsams.2018.02.005.
13. Żebrowska A, Waśkiewicz Z, Nikolaidis PT, et al. Acute Responses of Novel Cardiac Biomarkers to a 24-h Ultra-Marathon. *J Clin Med*. 2019;8(1):pii: E57. doi:10.3390/jcm8010057.
14. Virmani R, Robinowitz M, McAllister H. Nontraumatic death in joggers. A series of 30 patients at autopsy. *Am J Med*. 1982;72:874-82.
15. Rowe WJ. A world record marathon runner with silent ischemia without coronary atherosclerosis. *Chest*. 1991;99:1306-8.
16. Diez J, Laviades C, Mayor G, et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation*. 1995;91:1450-6. doi:10.1161/01.CIR.91.5.1450.
17. Karetnikova VN, Kashtalip VV, Kosareva SN, Barbarash OL. Myocardial fibrosis: modern aspects of the problem *Terapevicheskii arkhiv*. 2017;1:88-93. (In Russ.) Каретникова В. Н., Кашталип В. В., Косарева С. Н., Барбараш О. Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;1:88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
18. Woessner JR. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;13:2145-54.
19. Shantsila E, Shantsila A, Blann AD, Lip GY. Left ventricular fibrosis in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(7):996-1001. doi:10.1016/j.amjcard.2012.12.005.
20. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, et al. Transthoracic echocardiographic backscatter-based assessment of left atrial remodeling involving left atrial and ventricular fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1064-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.138.
21. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Giannakopoulou K, et al. Oedema-fibrosis in Duchenne Muscular Dystrophy: Role of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(12). doi:10.1111/eji.12843.
22. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-23. doi:10.1148/radiology.218.1.r01ja50215.
23. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, et al. Equilibrium Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance for the Measurement of Diffuse Myocardial Fibrosis: Preliminary Validation in Humans. *Circulation*. 2010;122:138-44. doi:10.1161/circulationaha.109.930636.
24. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:92. doi:10.1186/1532-429X-15-92.
25. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2015;66(8):943-59. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
26. Schelbert EB, Piehler KM, Zareba KM, et al. Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death, or Both Across the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(12). pii: e002613. doi:10.1161/JAHA.115.002613.
27. Newton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *JACC*. 2011;57(8):891-903. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.013.
28. Van den Borne S, Isobe S, Verjans J, et al. Molecular imaging of interstitial alterations in remodeling myocardium after myocardial infarction. *JACC*. 2008;52:2017-28. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.067.
29. van de Schoor FR, Aengevaeren VL, Hopman MT, et al. Myocardial Fibrosis in Athletes. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1617-31. doi:10.1016/j.mayocp.2016.07.012.
30. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC*. 2010;56:875-87. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.007.
31. Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126:1206-16. doi:10.1161/circulationaha.111.089409.
32. Ichiki T, Huntley BK, Sangaralingham SJ, et al. Atrium fibrosis and inflammation: impaired atrial natriuretic peptide system in experimental heart failure. *Circulation*. 2014;130: Suppl. 2. A12651.
33. Miklishanskaia SV, Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms of myocardial fibrosis formation in normal and in some cardiovascular diseases. Methods of its diagnostics. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(12):75-81. (In Russ.) Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Шестакова Н. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. *Медицинский Совет*. 2017;(12):75-81. doi:10.21518/2079-701X-2017-12-75-81.
34. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *JACC*. 2011;57(8):977-85. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.024.
35. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111:2837-49. doi:10.1161/circulationaha.104.500546.
36. Waterhouse DF, Ismail TF, Prasad SK, et al. Imaging focal and interstitial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance in athletes with left ventricular hypertrophy: implications for sporting participation. *Br J Sports Med*. 2012;46 Suppl 1:i69-77. doi:10.1136/bjsports-2012-091482.
37. Breuckmann F, Möhlenkamp S, Nassenstein K, et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*. 2009;251(1):50-7. doi:10.1148/radiol.2511081118.
38. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circulation Research*. 2006;98:801-10. doi:10.1161/01.RES.0000214537.44195.a3.
39. Biffi A. How to manage athletes with ventricular arrhythmias. *Cardiol Clin*. 2007;25(3):449-55. vii. doi:10.1016/j.ccl.2007.07.007.
40. Steriotis AK, Nava A, Rigato I, et al. Noninvasive cardiac screening in young athletes with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):557-62. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.044.
41. Stukalova OV, Aparina OP, Mironova NA, Golitsyn SP. Left atrial myocardial fibrosis according to magnetic resonance imaging with delayed contrast in patients with atrial fibrillation. *Almanakh klinicheskoi meditsiny*. 2015;43:29-37. (In Russ.) Стукалова О. В., Апарина О. П., Миронова Н. А., Голицын С. П. Фиброз миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у больных фибрилляцией предсердий. *Альманах клинической медицины*. 2015;43:29-37.
42. Kamkin A, Kiseleva I, Lozinsky I. The role of mechanosensitive fibroblasts in the heart: evidence from acutely isolated single cells, cultured cells and from intracellular microelectrode recordings on multicellular preparations from healthy and diseased cardiac tissue. In: Kamkin A, Kiseleva I, editors. *Mechanosensitivity of the heart. Mechanosensitivity in cells and tissues*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2010. Vol. 3. p. 239-66. ISBN 978-90-481-2850-1.
43. Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG. Atrial fibrillation in athletes. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):296-302. doi:10.1016/j.amjcard.2011.08.041.
44. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *JACC*. 2005;46(4):690-6. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.052.
45. Mont L, Tamborero D, Elosua R, et al. GIRAFa (Grup Integrat de Recerca en Fibril·lació Auricular) Investigators. Physical activity, height, and left size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace*. 2008;10:15-20. doi:10.1093/europace/eum263.
46. Swanson R. Atrial fibrillation in athletes: Implicit literature-based connections suggest that overtraining and subsequent inflammation may be a contributory mechanism. *Med Hypothesis*. 2006;66:1085-92. doi:10.1016/j.mehy.2006.01.006.
47. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — a common pathway to organ injury and failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:1138-49. doi:10.1056/nejmra1300575.
48. Elliott AD, Maatman B, Emery MS, Sanders P. The role of exercise in atrial fibrillation prevention and promotion: Finding optimal ranges for health. *Heart Rhythm*. 2017;14(11):1713-20. doi:10.1016/j.hrthm.2017.07.001.
49. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512-7.
50. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torsemide in patients with chronic heart failure. *JACC*. 2007;50:859-67. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.080.
51. Achkasov EE, Mashkovskii EV, Bogova OT, et al. Myocardial remodeling in ischemic heart disease in veteran sports. *Mediko-sotsialnaia ekspertiza i reabilitatsiia*. 2013;(4):10-4. (In Russ.) Ачкасов Е. Е., Машковский Е. В., Богова О. Т. и др. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца у ветеранов спорта. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2013;(4):10-4.
52. Rao Z, Wang S, Bunner WP, et al. Exercise induced Right Ventricular Fibrosis is Associated with Myocardial Damage and Inflammation. *Korean Circ J*. 2018;48(11):1014-24. doi:10.4070/kcj.2018.0084.