

УДК 616.124.2-005.8-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139

Для цитирования: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 120–139.

Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев?

Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Соловцов М.А.³, Калюжина Е.В.¹,
Беспалова И.Д.¹, Терентьева Н.Н.⁴

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии)
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

³ Томская областная клиническая больница
Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

⁴ Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

Авторы обзора анализируют работы, опубликованные по проблеме ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), которое в соответствии с консенсусом, принятым Международным Форумом по Ремоделированию Сердца, может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции ЛЖ после его повреждения. Ремоделирование ЛЖ часто рассматривают как абсолютно неспецифический, независимый от природы основного заболевания (кластера заболеваний) процесс. Такой подход, противоречащий теории мультимодальной реакции миокарда (миоцитов и интерстиция) на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом и органном уровнях, во многом зависящий от характера и времени действия иницирующего фактора, а также современным представлениям о типах ремоделирования ЛЖ и делении последних на адаптивные и дезадаптивные формы, стал предметом обоснованной критики. Анализируются сценарии молекулярных и клеточных событий, а также рассмотрены вопросы диагностики ремоделирования ЛЖ. Обсуждается классификация ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: левый желудочек, ремоделирование, патогенез, диагностика, классификация.

ВВЕДЕНИЕ

В первой половине XX в., когда возможности коррекции декомпенсации сердечной деятельности были более чем скромными, при классификации (вспомним отечественную классификацию недостаточности кровообращения Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, утвержденную в 1935 г. на XII Всесоюзном съезде терапевтов или си-

стематизацию Нью-Йоркской ассоциации сердца, впервые представленную в 1928 г.) хронической сердечной недостаточности (ХСН) и оценке эффективности ее вторичной профилактики основывались главным образом на параметрах гемодинамики и функционального статуса пациента [1–4]. С появлением эффективных методов патогенетической фармакотерапии ХСН, направленных на объемную, гемодинамическую, миокардиальную и нейрогормональную разгрузку сердца, обеспечивающих существенное изменение фено-

✉ Калюжин Вадим Витальевич, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

типа сердечной недостаточности, когда даже у пациентов с конечной стадией заболевания при назначении комбинированной терапии все чаще стало удаваться поддерживать эуволемическое состояние, возникла необходимость пересмотра подходов к определению стадии патологического процесса и точного прогноза. При этом внимание исследователей было смещено с функциональных и гемодинамических сдвигов на структурные изменения сердца, обозначаемые как ремоделирование [3].

В настоящее время в соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, в рамках которой логично объясняется цепь взаимосвязанных событий, инициированных множеством факторов риска, приводящих к развитию заболеваний сердца и сосудов, ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [5–9]. Так называемое физиологическое ремоделирование ЛЖ, например, развивающееся у атлетов, не будет рассматриваться в настоящем обзоре.

С концепцией активной компенсаторной тоногенной дилатации ЛЖ, при которой создаются условия для реализации механизма «длина – сила», описанного в работах О. Frank (1895) и E. Starling (1918), и, наоборот, пассивной дезадаптивной миогенной дилатации ЛЖ, когда речь идет фактически о его сферификации, знакомы несколько поколений врачей и исследователей [1, 10]. Более общее понятие «ремоделирование ЛЖ» было предложено позже, первоначально для обозначения структурных и геометрических изменений пораженных и интактных сегментов миокарда после острого инфаркта [11–13], а затем и таковых при заболеваниях сердца неишемической природы (стойкой или обратимой трансформации ЛЖ при гемодинамической перегрузке, воспалении, болезнях накопления, стрессе).

В узком смысле слова «ремоделирование» трактуется как процесс переустройства существующей структуры, когда к ней присоединяется новый материал либо она целиком изменяется [14], что дает повод для иронической аллегории «сердечное ремоделирование подобно тюнингу автомобиля» [15]. В широком понимании ремоделирование сердца означает процесс комплексного изменения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку или утрату части жизнеспособного миокарда [14]. Так, в соответствии с консенсусом, принятым Международным Форумом по Ремоделированию Сердца,

ремоделирование сердца может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции сердца после его повреждения [16].

Парадигма ремоделирования ЛЖ, получившая развитие в работах многих ученых [16–19], органично вписывающаяся в различные модели (кардиоциркуляторная, нейрогормональная, миокардиальная, биомеханическая и др.) патогенеза ХСН [20–23] и дающая ключ к пониманию клинических проявлений, прогноза и снижения качества жизни у пациентов с систолической и (или) диастолической дисфункцией ЛЖ, в том числе ассоциированной с коморбидной патологией [19, 24–30], быстро стала доминирующей. При этом ремоделирование ЛЖ стали часто рассматривать как абсолютно неспецифический, независимый от природы основного заболевания (кластера заболеваний) процесс, полностью ассоциируя его с понятием ХСН, с одной стороны, и распространять его даже на результаты медикаментозного лечения сердечной недостаточности и хирургической реконструкции ЛЖ (хирургическое ремоделирование) – с другой [31–34]. Такой подход, противоречащий теории мультимодальной реакции миокарда (миоцитов и интерстиция) на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом и органном уровнях, во многом зависящей от характера и времени действия инициирующего фактора, а также современным представлениям о типах ремоделирования ЛЖ (описаны и варианты электрического или электрофизиологического ремоделирования миокарда [35, 36]) и делении последних на адаптивные и дезадаптивные формы, стал предметом обоснованной критики [15, 20, 37–39]. В связи с этим стоит привести заголовки работ известных кардиологов, очень колоритно обозначивших проблемную ситуацию: «Ремоделирование левого желудочка. Должны ли мы расширить или сузить концепцию?» [39], «Продолжающиеся споры вокруг ремоделирования сердца: это черное и белое или точнее пятьдесят оттенков серого?» [15], «Разнообразие молекулярных сигнальных каскадов гипертрофии сердца: могут ли быть очищены мутные воды?» [40].

Ремоделирование сердца со всеми допущениями о типовом патологическом процессе не должно рассматриваться в рамках общего стереотипного сценария, так как структурно-геометрические изменения желудочков, возникающие после инфаркта миокарда, отличаются от таковых при перегрузке давлением или объемом, а также первичных поражениях миокарда (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Неоднородность ремоделирования миокарда при различных заболеваниях сердца [41]							
Заболевание	Воспаление	Фиброз		Дезинтеграция коллагенового каркаса	Утрата кардиомиоцитов		
		реактивный	репаративный		апоптоз	некроз	аутофагия
Артериальная гипертензия	+	++	-	+	++	-	-
Ишемическая болезнь сердца	+ / ++	+	+++	++	+	+++	+
Дилатационная кардиомиопатия, перегрузка объемом	+ / ++	+	++	+++	++	+	+
Миокардит	+++	+++	(+)	-	++		+
Диабетическая кардиомиопатия	++	+++	+	-	++	+	+
Стеноз аортального клапана	+	+++	-	+	+++	-	-

П р и м е ч а н и е. Полуколичественная оценка выраженности поражения: «+» – низкая; «++» – умеренная; «+++» – высокая. Скобки указывают на то, что информация о наличии репаративного фиброза при миокардите противоречива.

ИЕРАРХИЯ ОСНОВНЫХ ОБЩИХ КОМПОНЕНТОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЖ

Ремоделирование ЛЖ является мультимодальной реакцией миокарда на множество внешних или внутренних стимулов, имеющей сложную иерархию лежащих в ее основе сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка [15, 42]. При этом пусковое событие может иметь однократный характер как в случае инфаркта миокар-

да или воздействовать длительно, например, при хронической перегрузке объемом и (или) давлением, а также при повторяющихся эпизодах миокардиальной ишемии.

Ю.Н. Беленков и В.Ю. Мареев [5] в своем пленарном докладе, опубликованном на страницах рецензируемого журнала общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность», череду событий, ведущих к ремоделированию сердца, в упрощенном виде представили следующим образом (рис. 1).



Рис. 1. Схема передачи сигнала, ведущего к развитию ремоделирования сердца [6]

Гемодинамические (изменение пред- и постнагрузки), нейрогормональные (выработка норадреналина, ренина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-I, вазопрессина, галектина-3) и другие во многом зависящие от природы заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемия, воспаление, метаболические и токсические триггеры, тот

или иной генный дефект и др.) стимулы ремоделирования ЛЖ хорошо описаны в современных руководствах по кардиологии [3, 20, 21, 42].

Что касается малых сигнальных молекул (вторичные мессенджеры), вовлеченных в процесс ремоделирования ЛЖ, то их регуляторные эффекты, связанные с изменением экспрессии ряда

генов, нередко рассматриваются с позиции двух антагонистических точек зрения («черное или белое»): либо как исключительно патологические, либо – адаптивные. Однако эти эффекты не стоит рассматривать только со знаком «минус» или «плюс», а сами сигнальные молекулы не могут быть просто охарактеризованы с позиции «хороший – плохой парень» [15, 43]. Забегая вперед, следует отметить, что вызванное активацией вторичных внутриклеточных мессенджеров ремоделирование ЛЖ обычно носит двухфазный характер. Будучи изначально компенсаторным (объясняет подчас бессимптомное течение сердечной недостаточности в ее начальном периоде у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ), процесс прогрессирующей гипертрофии и дилатации ЛЖ и сердца в целом имеет ряд негативных последствий (нарушение внутрисердечной гемодинамики, увеличение потребности миокарда в кислороде, изменение субэндокардиального кровотока, расстройства метаболизма миокарда, увеличение риска развития опасных для жизни нарушений ритма сердца и др.), ведущих к «срыву» компенсации [14, 15].

Среди всех киназ и фосфатаз, связанных с регуляцией метаболизма, пролиферации, роста и выживания клеток, в механизмах ремоделирования ЛЖ наиболее хорошо изучена роль следующих мессенджеров: фосфатдилинозитол-3-киназы (PI3-K) и протеинкиназы В альфа (продукт гена *AKT1*), mTOR (mammalian target of rapamycin) комплекса 1, митоген-активируемых киназ ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) и АМФ-активируемой протеинкиназы [15, 44, 45]. В развитии ремоделирования ЛЖ принимают участие и другие сигнальные молекулы, не до конца изученные векторы адаптивных и маладаптивных эффектов которых во многом контекстно-зависимы (например, адаптивные при беременности и, наоборот, дезадаптивные при перегрузке давлением) и детерминируются экспозицией стимулов ремоделирования ЛЖ (краткосрочное или хроническое воздействие): кальциневрин, протеинкиназа А, кальций/кальмодулин зависимая киназа II и др. [15, 46–49].

К основным сигнал-зависимым транскрипционным факторам (регулируют скорость синтеза мРНК на матрице ДНК путем связывания со специфичными участками последней) контроля сердечной пластичности относят следующие [15, 50–57].

1. AP-1 (activation protein-1) – активирующий протеин-1. Состоит из гомодимеров или гетеродимерных комплексов белков семейств Fos (с-Fos,

FosB, Fra1, Fra2), Jun (с-Jun, JunB, JunD), а также субсемейств активирующего транскрипционного фактора (ATFa, ATF-2 и ATF-3) и белков димеризации Jun (JDP-1 и JDP-2). Является одной из главных мишеней для соединений, вызывающих клеточную пролиферацию или дифференцировку, равно как и играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матричных металлопротеаз и др.), участвующих в процессах воспаления и иммунного ответа.

2. NF-κB (nuclear factor κB) – ядерный фактор «каппа-би». Семейство включает пять белков: NF-κB1, RelA, NF-κB2, RelB и с-Rel, причем последние три содержатся только в лимфоцитах и клетках лимфатической ткани. Относят к латентным цитоплазматическим транскрипционным факторам (в комплексе с ингибиторным белком IκB, локализован в цитоплазме). Он после активации транспортируется в ядро, обеспечивая контроль (гетеродимеры являются активаторами, повышая константу связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями индуцибельного гена, а гомодимеры – репрессорами) экспрессии генов иммунного ответа и системы воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, таких как *ICAM-1*, *VCAM-1* и *E-селектин*, белков острой фазы воспаления, главного комплекса гистосовместимости, индуцибельных ферментов *iNOS* и *COX-2*, матричных металлопротеиназ, а также белков комплемента *B*, *C3* и *C4*), апоптоза (повышение экспрессии антиапоптотических протеинов семейства Bcl-2, белков теплового шока и др. обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток) и клеточного цикла (*p53*, циклина D1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и др.).

3. MEF2 (myocyte enhancer factor-2) – мышечно-специфический фактор транскрипции класса MADS box. Белок MEF2 существует в четырех видах: А, В, С и D, связан с контролем пролиферации миоцитов сердца и дифференцировки резидентных стволовых клеток сердца в кардиомиоциты.

4. SRF (serum response factor) – чувствительный к сыворотке активатор промотора гена *c-fos*. Также, как и MEF2, классифицируется как фактор транскрипции класса MADS box, представляющего собой одну из ключевых ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста, дифференцировки и трансформации.

5. GATA4 – фактор транскрипции, регулирующий гены, кодирующие белки, критичные для

дифференциации (в том числе стволовых клеток в кардиомиоциты в присутствии белка *Vaf60c*) и функционирования кардиомиоцитов, в частности тропонин С, тяжелую альфа-цепь миозина и мозговой натрийуретический пептид.

6. NFAT (nuclear factor of activated T-cells) – ядерный фактор активированных Т-клеток. Игрет важную роль в реализации иммунных реакций организма, а также росте и пролиферации кардиомиоцитов. Первоначально описан как один из основных факторов, иницирующих транскрипцию гена интерлейкина-2, и, как следствие, пролиферацию Т-лимфоцитов.

7. CREB (cAMP response element-binding protein) – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор. Относится к резидентным ядерным факторам и регулирует работу генов соматостатина, *c-fos*, *zif 268*, пептидных антиоксидантов (*Trx1*, *SOD1*), антиапоптотических факторов семейства Bcl-2. Следует отметить, что CREB и AP-1 гомологичны в структурном отношении. CREB способен взаимодействовать с каноническими сайтами AP-1, однако не может активировать транскрипцию с этих сайтов (одновременное присутствие в ядре этих факторов подавляет AP-1-индуцированную транскрипцию).

8. Белок p53 является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл. Результатом активации становится остановка клеточного цикла и репликации ДНК, а при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза.

9. DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator) – репрессор транскрипции, подавляющий транскрипционную активность генов, связанных с клеточным циклом в состоянии покоя.

Корпоративное взаимодействие большого числа факторов транскрипции, перечисление которых можно было бы продолжить, приводит к различным вариантам ремоделирования миокарда (конечный результат зависит также от регуляции экспрессии генов микроРНК и посттрансляционной модификации белков). К ключевым прогипертрофическим транскрипционным факторам причисляют MEF2, GATA4, SRF, NFAT, Csx/Nkx-2.5, HAND 1 и 2 (относятся к факторам транскрипции basic helix-loop-helix (bHLH), TEAD (семейство TEA – transcriptional enhancer factor). К антигипертрофическим – FoxO (forkhead box protein O), MITF (microphthalmia-associated transcription factor), YY1 (CF-1, NF-1E), CHF1 (синонимы: Hey2, Hesr-2, Hrt2, HERP1, gridlock) и p53 [58–60].

Реэкспрессия фетальной генной программы, которая включает индукцию синтеза сократительных белков и неконтрактильных протеинов (обычно определяется только во внутриутробном периоде, когда превалирует глобальная клеточная пролиферация), наложенная на последствия завершеного или персистирующего первичного патологического процесса, приводит к широкой палитре сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка (табл. 2) [17, 42, 61].

Т а б л и ц а 2

Общее представление о ремоделировании ЛЖ [17, 42]	
Показатель	Краткая характеристика
<i>Изменения биологии кардиомита</i>	
Нарушение сопряжения возбуждение – сокращение	Снижение доставки Ca ²⁺ к сократительному аппарату (вызывает замедленную активацию) и замедление падения его концентрации во время реполяризации (вызывает ослабление релаксации)
Экспрессия фетального гена тяжелой цепи головки миозина	Снижение экспрессии гена тяжелых цепей α-миозина параллельно с повышением экспрессии тяжелых цепей β-миозина с низкой АТФазной активностью (следствием уменьшения гидролиза АТФ является депрессия сократимости миофибрилл) сопряжено с гипертрофией кардиомиоцитов и дезорганизацией сердечных мышечных волокон
β-адренергическая десенситизация	Так называемый феномен обратной регуляции (down-regulation), приводящий к избирательному снижению плотности β ₁ -адренорецепторов сердца (в норме на долю приходится более 70% от всех адренергических рецепторов), а также десенситизации последних (подвергнутые длительному воздействию лиганда рецепторы значительно уменьшают свою чувствительность), играет важную роль в нарушении сократительной способности миокарда
Гипертрофия	Добавление параллельных или последовательных саркомеров, ассоциированное с расширением или удлинением кардиомиоцитов, приводит соответственно к концентрической или эксцентрической гипертрофии
Миоцитоллиз	Критическое состояние сократительного аппарата кардиомиоцитов, характеризующееся утратой сократительных элементов

Показатель	Краткая характеристика
Аномалии белков цитоскелета	Количественные и (или) качественные сдвиги белков цитоскелета кардиомиоцитов (α -актинин, десмин, титин, α - и β -тубулин, винкулин, талин, дистрофин, спектрин, интегрин, анкирин, адзуцин и др.), являющихся опорой для толстых и тонких филаментов, приводят к сократительной дисфункции на уровне как кардиомиоцита, так и всего миокарда
<i>Изменения миокарда</i>	
Утрата кардиомиоцитов: некроз апоптоз аутофагоцитоз	Некроз – это «случайная» форма смерти, которая возникает из-за чрезмерного повреждения кардиомиоцита, заканчивающаяся нарушением целостности клеточной мембраны Апоптоз – строго регулируемые серии энергетически зависимых молекулярных и биохимических событий, управляемых генетической программой, в результате которых клетка распадается на отдельные апоптотические тельца (с поддержанием целостности плазматической мембраны), которые впоследствии фагоцитируются соседними клетками разного типа Аутофагоцитоз – процесс секвестрирования органелл и старых белков в вакуоли с двойной мембраной внутри клетки (аутофагосомы), которые затем переносят включенное в них содержимое к лизосомам для дальнейшего разрушения вплоть до аутофагальной гибели самой клетки
Изменения внеклеточного матрикса: деградация матрикса фиброз миокарда	Изменения синтеза и деградации нитей коллагена, порядка перекрестных связей (вместо тонких нитей коллагена I типа, помогающих кардиомиоцитам объединять свои усилия в общий вектор сократимости, образуются толстые скрученные нити коллагена III типа, которые мешают клеткам миокарда эффективно объединять свои усилия), а также утрата коллагеновых связей между отдельными кардиомиоцитами. Разрушение внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами ведет к расширению левого желудочка и истончению его стенки в результате интрамуральной перегруппировки («проскальзывания») пучков кардиомиоцитов и (или) отдельных клеток внутри стенки ЛЖ, а также к его дисфункции в результате его асинхронных сокращений Помимо заместительного фиброза, развивающегося в ответ на некроз кардиомиоцитов, повышенная секреторная активность миофибробластов (коллагены типов I, III, IV и VI, фибринонектин, ламинин и виметин) приводит к периваскулярному и интерстициальному фиброзу, лежащему в основе люситропной дисфункции ЛЖ
<i>Изменения геометрии полости ЛЖ</i>	
Дилатация ЛЖ Увеличение сферичности ЛЖ Истончение стенки ЛЖ Нарушение функции митрального клапана	Описанные выше изменения в биологии кардиомиоцита и миокарда лежат в основе прогрессирующей дилатации (нередко с развитием относительной недостаточности митрального клапана), сферификации и дисфункции (инотропной и люситропной) ЛЖ

В то время как клетки камбиального типа способны делиться в ответ на молекулярные сигналы, терминально дифференцированные кардиомиоциты, остановленные в G0-фазе клеточного цикла, способны ответить только гипертрофией (резидентные стволовые клетки сердца способны дифференцироваться в кардиомиоциты) [19, 62–65].

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЖ

Для определения формы ремоделирования ЛЖ в первую очередь необходимо подтвердить или исключить его гипертрофию с помощью метода визуализации сердца (наиболее часто – эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии). Существуют критерии гипертрофии ЛЖ, основанные как на толщине стенок (увеличением считается толщина стенок $> 1,0$ см для женщин и $1,1$ см – для мужчин), так и на оценке массы

миокарда [66]. Следует отметить, что масса миокарда ЛЖ, а не толщина задней стенки ЛЖ или межжелудочковой перегородки является самым точным показателем гипертрофии [6]!

Несмотря на неопровержимые доказательства того, что использование линейных измерений толщины стенок ЛЖ может вести к неправильным выводам о массе миокарда ЛЖ [6, 67], нередко отношение «фундаментальных клиницистов» к таким измерениям до настоящего времени не пересмотрено. По толщине стенок ЛЖ (в лучшем случае анализируется не только толщина межжелудочковой перегородки и во внимание принимается толщина задней стенки ЛЖ) судят о наличии или отсутствии его гипертрофии [20]. Между тем хорошо известно, что если диастолическое наполнение ЛЖ существенно снижено, то толщина миокарда ЛЖ в диастолу может увеличиться при его нормальной массе. Наоборот, при дилатации ЛЖ его стенки могут быть

тонкими даже при существенно увеличенной массе миокарда ЛЖ. «Золотым стандартом» определения является магнитно-резонансная томография, достаточно точные данные можно получить при 2- и 3-мерной эхокардиографии [6, 67]. Ю.Н. Беленков и В.Ю. Мареев для объяснения этого, казалось бы, очевидного положения приводят очень наглядную аналогию из домашнего хозяйства: «Один и тот же (по весу) кусок теста можно раскатать в толстую, небольшую по площади оладью и в тонкий, большой блин, но масса их останется одинаковой, несмотря на различную форму» [6].

Важно определить также индекс массы миокарда ЛЖ. Вопрос о наилучшем способе стандартизации оценки массы миокарда ЛЖ(г) до сих пор обсуждается. Несмотря на то, что в клинических исследованиях для этой цели наиболее часто используется площадь поверхности тела, данный подход приводит к недооценке распространенности гипертрофии ЛЖ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Частота выявления гипертрофии ЛЖ как при ожирении, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях увеличивается при индексации массы миокарда ЛЖ к росту. Отношение массы миокарда ЛЖ(г) к росту (м) в степени 2,0–3,0 является наиболее часто используемым методом индексации у детей и подростков [66]. Как правило, используется возведение в степень 2,7.

Гипертрофию ЛЖ констатируют при значениях индекса массы миокарда ЛЖ, превышающих верхнюю границу нормы (зависит от алгоритма определения). Эксперты Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации для показателей, основанных на линейных измерениях, у мужчин и женщин установили на уровне 115 и 95 г/м² соответственно (при В-модальной эхокардиографии – 102 и 88 г/м²) [68].

Гипертрофия ЛЖ у мужчин классифицируется как незначительная при колебании индекса массы миокарда ЛЖ, вычисленного в ходе возведения в третью степень М-модальных измерений, в пределах 116–131 г/м², умеренная – в диапазоне 132–148 г/м² и выраженная – ≥ 149 г/м². На основании результатов двухмерной эхокардиографии вывод о незначительной, умеренной или выраженной гипертрофии делается при следующих значениях показателя: 103–116 г/м², 117–130 и ≥ 131 г/м² соответственно). Гипертрофия ЛЖ у женщин при М-модальном исследовании классифицируется как незначительная при колебании индекса массы миокарда ЛЖ в пределах 96–

108 г/м², умеренная – в диапазоне 109–121 г/м² и выраженная – ≥ 122 г/м². По результатам В-модальной эхокардиографии вывод о незначительной, умеренной или выраженной гипертрофии делается при следующих значениях показателя: 89–100 г/м², 101–112 и ≥ 113 г/м² соответственно.

Тип гипертрофии ЛЖ определяют исходя из значения относительной толщины стенок. Если отношение удвоенного значения толщины задней стенки ЛЖ к конечному диастолическому размеру ЛЖ $> 0,42$, то гипертрофию ЛЖ расценивают как концентрическую, а при значении $\leq 0,42$ – как эксцентрическую. Среди пациентов с нормальной величиной индекса массы миокарда ЛЖ выделяют таковых с концентрическим ремоделированием ЛЖ, когда относительная толщина стенок $> 0,42$ (рис. 2).



Рис. 2. Варианты ремоделирования ЛЖ

В группе больных с эксцентрическим типом гипертрофии ЛЖ в соответствии с рекомендациями O. Savage с соавт. [69] дополнительно выделяют подгруппы лиц с дилатацией ЛЖ (индекс конечного диастолического размера ЛЖ $> 3,1$ см/м²) и без дилатации ЛЖ. Некоторые авторы [70] предлагают выделять и другие формы ремоделирования ЛЖ:

- эксцентрическое ремоделирование ЛЖ (при дилатации ЛЖ с истончением его стенок и без повышения массы);

- эуцентрическую гипертрофию (при гипертрофии ЛЖ, отсутствии изменения размера его полости и значении так называемого коэффициента концентричности гипертрофии миокарда ЛЖ $(0,6 \pm 0,040)$ ед.).

Организаторы Dallas Heart Study настаивают на 4-уровневой классификации гипертрофии ЛЖ, учитывающей помимо относительной толщины стенок объем полости ЛЖ. Выделяют «толстую» гипертрофию, дилатационную гипертрофию, комбинированную гипертрофию, а также неопределенную гипертрофию. [71]. Однако

практическая целесообразность дополнительной классификации далеко не очевидна.

При переходе от адаптивного ремоделирования к дезадаптивному ЛЖ утрачивает эллипсоидную форму, и его геометрия лучше аппроксимируется с помощью тонкостенного шара, что ассоциируется с нарастанием индекса сферичности (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ). При бессимптомной дисфункции ЛЖ (соответствует I стадии ХСН) значения относительной толщины стенок ЛЖ и индекса сферичности ЛЖ в систолу как правило не отличаются от нормы ($\geq 0,45$ и $< 0,7$ соответственно). При адаптивном ремоделировании ЛЖ (соответствует II А стадии ХСН) индекс сферичности ЛЖ в систолу становится выше 0,7, а относительная толщина стенок колеблется в диапазоне 0,30–0,45. На этапе дезадаптивного ремоделирования (соответствует II Б стадии) значение индекса сферичности ЛЖ в систолу уже превышает 0,80, а относительная толщина стенок ЛЖ обычно оказывается меньше 0,30 [72].

ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Утрата части жизнеспособных кардиомиоцитов вследствие инфаркта миокарда (ИМ) сопровождается комплексом компенсаторных структурных изменений, включающих как пораженные, так и неповрежденные участки миокарда, которые в условиях дефицита энергетических и структурно-пластических ресурсов представляют различную целесообразность [14].

Накопленные знания о механизмах ремоделирования желудочка в инфарктной и неинфарктной зонах позволяют сформулировать пять основных положений [73–77]:

1. Ремоделирование – это прогрессирующий, зависящий от времени процесс, который охватывает фазу инфарктирования, постинфарктного рубцевания и продолжается в дальнейшем.

2. Ремоделирование начинается очень рано с экспансии инфаркта, включающей растяжение, истончение и выпячивание инфарктной зоны в диастолу. Эта ранняя региональная дилатация является шагом к дальнейшему ремоделированию непораженных сегментов, глобальной дилатации и изменению формы («сферификация») и структуры желудочков, прогрессирующему от сокращения к сокращению.

3. Модифицирование геометрии и топографии пораженных и непораженных областей ЛЖ ассоциировано с изменениями объема, композиции и структуры коллагенового матрикса

сердца. Увеличение объема ЛЖ запускает механизмы гипертрофии кардиомиоцитов (как следствие дилатации желудочка, возрастания миокардиального стресса и повышения экспрессии соответствующих генов, включая гены медиаторов воспаления), гиперплазии фибробластов и депозиции интерстициального коллагена в неинфарктной зоне.

4. Существует возможность ограничить патологическое ремоделирование ЛЖ и, таким образом, улучшить прогноз. При этом патофизиологическая стадия процесса определяется временем начала и продолжительностью терапии. Ранняя и продолжительная терапия, по-видимому, обеспечивает больший успех.

5. Специфическая терапия, направленная лишь на один механизм мультимодальной реакции миокарда, может не оправдать ожиданий, так как в конечном итоге успех лечения обеспечивается сбалансированным влиянием на различные звенья патогенеза.

Экспансия ИМ наиболее характерна для трансмурального некроза, который захватывает область верхушки ЛЖ (например, при окклюзии передней нисходящей коронарной артерии). При этом дилатация ЛЖ в остром периоде ИМ возникает, если поражено более 20% сердечной мышцы [14].

Центральным механизмом запуска процесса ремоделирования миокарда признается механическое растяжение. Однако определен также ряд факторов, включая влияние ишемии, гормонов, вазоактивных пептидов, медиаторов воспаления и свободнорадикальных процессов, способных в значительной степени модифицировать эффекты механического фактора [6, 20, 78–80].

Высокий миокардиальный стресс в непораженных сегментах миокарда служит стимулом к развитию гипертрофии миокарда, которая демонстрирует черты комбинированной перегрузки давлением и объемом [14, 78]. Позднее постинфарктное ремоделирование ЛЖ характеризуется вовлечением в патологический процесс преимущественно оставшегося непораженным миокарда [14] и формированием в большинстве случаев (74%) эксцентрической гипертрофии [20]. Происходит трансформация геометрии сердца из эллипса в тонкостенный, плохо сокращающийся шар. При этом полость ЛЖ значительно расширена, а толщина стенок кажется меньшей. Тем не менее масса миокарда ЛЖ (и ее индекс) существенно выше нормы [6].

Большое значение в формировании наиболее неблагоприятного эксцентрического варианта ремоделирования сердца после ИМ имеет

объемная перегрузка, обусловленная относительной (связанной с дилатацией ЛЖ) недостаточностью митрального клапана (затем нередко и других клапанов) [6, 81, 82]. Растяжение фиброзного кольца и изменение взаимного расположения папиллярных мышц при дилатации и сферификации ЛЖ приводит к нарушению смыкания створок митрального клапана и формированию функциональной (относительной) митральной регургитации [6].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКЕ

Компенсаторные изменения, происходящие в сердце, когда оно испытывает перегрузку либо давлением, либо объемом, имеют особое значение для поддержания насосной функции [83]. Соответственно виду гемодинамической перегрузки выделяют два основных типа гипертрофии (рис. 3) [6, 84].

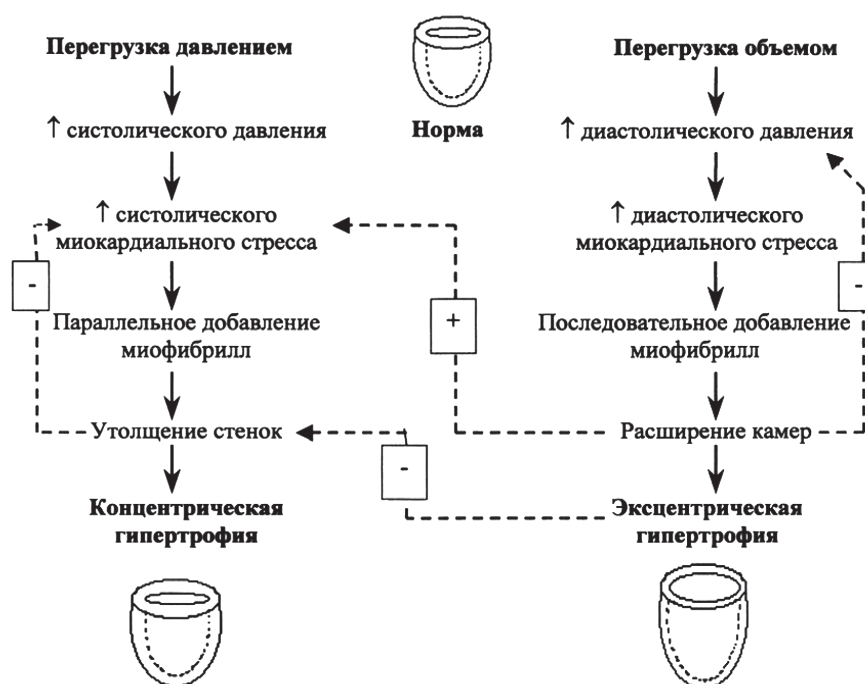


Рис. 3. Развитие гипертрофии миокарда при перегрузке давлением и объемом [84]

Для перегрузки давлением характерно ремоделирование сердца, обеспечивающее высокое давление в желудочке, необходимое для преодоления повышенного сопротивления току крови [84]. В соответствии с традиционными представлениями кардиологов такое патологическое состояние должно ассоциироваться исключительно с концентрической гипертрофией [83, 84]. Однако реально спектр геометрических моделей адаптации (деадаптации), зависящий также от возраста, расы, ассоциированной патологии (ишемическая болезнь, метаболический синдром и др.) и особенностей проводимого лечения, значительно шире [14, 85–88]. У пациентов с артериальной гипертензией диагностируют и нормальную геометрию сердца и концентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическую и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ. При этом дилатация ЛЖ, по-видимому, представляет собой поздний этап

перехода от концентрической гипертрофии ЛЖ к его миокардиальной недостаточности [14].

От появления сердечно-сосудистого заболевания, гемодинамической сущностью которого является перегрузка давлением, до первых признаков ремоделирования проходят годы. Достаточно долго (тоже годы) ремоделирование носит относительно благоприятный (концентрический) характер. Но с момента перехода к эксцентрическому ремоделированию (особенно после манифестации ХСН) ход событий резко ускоряется, и пациента от гибели могут отделять лишь несколько месяцев [6].

Другой сценарий событий реализуется при перегрузке ЛЖ объемом (например, при недостаточности аортального клапана). При внутрисердечной гиперволемии ремоделирование ЛЖ направлено на создание большого объема (рис. 3) [83, 89, 90]. Ввиду ограниченности максимального

расстояния, на которое каждый саркомер может уменьшить свою длину (не более чем на 20–50%), повышение ударного объема происходит за счет увеличения числа последовательно расположенных саркомеров, что в свою очередь приводит к увеличению объема полости желудочка (активация механизма Франка – Старлинга) [83]. При этом изменение формы ЛЖ (от вытянутого эллипса до более сферической формы) служит причиной увеличения меридианального напряжения стенки ЛЖ, тем самым *de novo* создавая энергетическую нагрузку на больное сердце [42].

Дилатация, вызывая большее напряжение стенок желудочка для обеспечения одного и того же давления, приводит к развитию утолщения стенок. Толщина стенок желудочка в этом случае может казаться не увеличенной, но в любом случае масса миокарда ЛЖ существенно повышается [6]. Таким образом, перегрузка объемом обычно ведет к дилатации полости и к эксцентрической гипертрофии [83].

«НЕРЕГУЛИРУЕМЫЙ» РОСТ МИОКАРДА

Ремоделирование сердца может происходить и независимо от первичной перегрузки давлением или объемом. Среди первичных заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией, в клинической практике наиболее часто встречается дилатационная кардиомиопатия, в самом названии которой точно указан ключевой признак ремоделирования – дилатация, ассоциированная с резким увеличением миокардиального стресса [91]. Хотя в настоящее время признается возможность обратного развития ремоделирования ЛЖ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией в ходе оптимальной фармакотерапии [92], без выявления эксцентрической гипертрофии ЛЖ с его дилатацией диагностику этого заболевания невозможно себе представить.

Примером врожденного ремоделирования ЛЖ может служить гипертрофическая кардиомиопатия, которая характеризуется общей или локальной (нередко с обструкцией выходного тракта ЛЖ) гипертрофией с микроскопическими признаками дезорганизации миофибрилл. Передаваемые по наследству дефекты генов, кодирующих синтез сократительных белков миокарда (гена тяжелой цепи β -миозина, α -тропомиозина, тропонина Т, сердечной изоформы миозин-связывающего белка и др.), лежат в основе сценария развития концентрической гипертрофии ЛЖ [93].

При других вариантах первичных (например, стрессовая и (или) кардиомиопатия *tako-tsubo*) и

вторичных кардиомиопатий (например, инфльтративные кардиомиопатии с экстрацеллюлярным накоплением патологических субстанций, в том числе амилоида, и кардиомиопатии накопления с интрацеллюлярным накоплением веществ, в частности железа) ремоделирование ЛЖ может приводить к концентрической, эксцентрической или асимметричной гипертрофии [83].

МИОЦИТАРНЫЙ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Выше уже говорилось о том, что при заболеваниях сердца в основе его ремоделирования лежит структурная и функциональная перестройка как кардиомиоцитарного, так и интерстициального компонентов миокарда. Ремоделирование кардиомиоцитов не всегда протекает параллельно с изменением интерстициальных элементов сердца. Так, гипертрофия кардиомиоцитов далеко не в каждом случае ассоциируется с одновременным ростом массы интерстициального компонента. Возможен и изолированный рост интерстициального матрикса, в частности при коронарных васкулитах и радиационной кардиопатии [7, 94]. Объясняется подобная асинхрония различиями в трофических стимулах, действующих на миоцитарный и интерстициальный компоненты миокарда [95–96]. В качестве подобного примера различия в ростовых стимулах Ф.Т. Агеев и А.Г. Овчинников [7] приводят факт обнаружения интерстициального и периваскулярного фиброза в правом, негипертрофированном желудочке при артериальной гипертензии.

Если при патологических состояниях, связанных с объемной перегрузкой сердца, гипертрофия кардиомиоцитов обычно не сопровождается ростом фибробластов и концентрация коллагена долгое время остается в пределах нормы, то в случаях с перегрузкой давлением гипертрофия миоцитов сопряжена с реактивным фиброзом и повышением концентрации коллагена [7]. Для так называемого концентрического варианта гипертрофии ЛЖ характерно пропорциональное увеличение как мышечного, так и сосудистого и интерстициального компонентов миокарда. Эти изменения рассматриваются как адаптивные, в пользу чего свидетельствует возврат полости ЛЖ к своим исходным значениям при устранении повышенной нагрузки на сердце. Тем не менее, как только рост немиоцитарного компонента принимает избыточный характер, гипертрофия становится патологической [7].

Таким образом, в зависимости от того, сопровождается миоцитарная гипертрофия пропорциональным или диспропорциональным ростом немиеоцитарных структур сердца, гипертрофия миокарда может быть как гомогенным, так и гетерогенным процессом [7].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Василенко В.Х. Недостаточность кровообращения / Большая медицинская энциклопедия; Изд. 2-е. / под ред. А.Н. Бакулева. М.: Советская энциклопедия, 1960; 14: 543–604.
- Чазов Е.И. Спорные вопросы в проблеме хронической сердечной недостаточности // *Терапевтический архив*. 1993; 9: 4–7.
- Малая А.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: Новейший справочник. М.: Эксмо, 2004: 960 с.
- Yap J., Lim F.Y., Gao F., Teo L.L., Lam C.S., Yeoh K.K. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review // *Clin. Cardiol.* 2015; 38 (10): 621–628. doi: 10.1002/clc.22468.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. 2006; 114: 2850–2870.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // *Журнал сердечная недостаточность*. 2002; 1: 7–11.
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // *Журнал сердечная недостаточность*. 2002; 4: 190–195.
- Burchfield J.S., Xie M., Hill J.A. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2 // *Circulation*. 2013; 128: 388–400.
- Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Ремоделирование сердца: связь с развитием систолической и диастолической дисфункцией / Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография / под общей редакцией Р.С. Карпова. Томск: STT, 2005: 229–232.
- Kobirumaki-Shimozawa F., Inoue T., Shintani S.A., Oyama K., Terui T., Minamisawa S., Ishiwata S., Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism // *J. Physiol. Sci.* 2014; 64 (4): 221–32. doi: 10.1007/s12576-014-0314-y.
- Weisman H.F., Bush D.E., Mannisi J.A., Bulkley B.H. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5 (6): 1355–1362.
- McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.C., Markis J.E., Come P.C., Nakao S., Alderman J.D., Ferguson J.J., Saffian R.D., Grossman W. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion // *Circulation*. 1986; 74 (4): 693–702.
- Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990; 81 (4): 1161–1172.
- Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической сердечной недостаточности // *Кардиология*. 1997; 5: 63–67.
- Spaich S., Katus H.A., Backs J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white – or rather fifty shades of gray? // *Frontiers in Physiology*. 2015; 6: 202. doi: 10.3389/fphys.2015.00202. eCollection
- Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 569–582.
- Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // *Журнал сердечная недостаточность*. 2002; 3 (4): 161–163.
- Xie M., Burchfield J.S., Hill J.A. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 // *Circulation*. 2013; 128 (4): 388–400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
- Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F., Paiva S.A.R., Zornoff L.A.M. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment // *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 106 (1): 62–69. doi: 10.5935/abc.20160005
- Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 288 с.
- Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Мареев Ю.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 336 с.
- Хлапов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мустафина Л.Р., Шипулин В.М., Новицкий В.В. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 7 (3): 33–37.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей

- щей парадигмы // *Бюллетень сибирской медицины*. 2007; 6 (4): 71–79.
24. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Камаев Д.Ю. Факторы, влияющие на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда // *Кардиология*. 2001; 41 (4): 58.
 25. Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Vdhn M., Lora-schuk G., Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure // *Lancet*. 2014; 383 (9932): 1933–1943. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0.
 26. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // *Терапевтический архив*. 2012; 84 (12): 18–22.
 27. Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия*. 2012; 18 (4): 304–309.
 28. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Терапевтический архив*. 2002; 74 (12): 15–18.
 29. Genet M., Lee L.C., Baillargeon B., Guccione J.M., Kuhl E. Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure // *Ann. Biomed. Eng.* 2016; 44, (1): 112–127. doi: 10.1007/s10439-015-1351-2.
 30. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 11 (6): 17–20.
 31. Calafiore A.M., Iact A.L., Abukoudair W., Penco M., Di Mauro M. Left ventricular surgical remodeling after the STICH trial // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (4): 195–200. doi: 10.1055/s-0030-1270738.
 32. Dor V. Surgical remodeling of left ventricle // *Surg. Clin. North Am.* 2004; 84 (1): 27–43.
 33. Wallen W.J., Rao V. Surgical remodeling of the left ventricle in heart failure // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 16 (2): 72–77.
 34. Athanasuleas C.L., Buckberg G. Surgical ventricular restoration: where do we go from here? // *Heart Fail. Rev.* 2015; 20 (1): 89–93. doi: 10.1007/s10741-014-9433-z.
 35. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца // *Анналы аритмологии*. 2010; 7 (4): 41–48.
 36. Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Круглова М.В., Синьковская Е.С., Мрикаев Д.В. Структурно-функциональное и электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2008; 9 (S6): 280.
 37. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodelling // *Lancet*. 2006; 367 (9507): 356–367.
 38. Shah A.M., Pfeffer M.A. Left ventricular size, mass, and shape: is the sum greater than the parts? // *JACC Heart Fail.* 2014; 2 (5): 523–525. doi: 10.1016/j.jchf.2014.05.010.
 39. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка. Должны ли мы расширить или сузить концепцию? // *Современные принципы лечения коронарной недостаточности и ее осложнений: материалы симпозиума*. М., 1996: 6–7.
 40. Balakumar P., Jagadeesh G. Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: can the muddy waters be cleared? // *Pharmacol Res.* 2010; 62 (5): 365–383. doi: 10.1016/j.phrs.2010.07.003.
 41. González A., Ravassa S., Beaumont J., Lypez B., Dhez J. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (18): 1833–1843. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.058.
 42. Либби П., Бонноу Р.О., Манн Д.Л., Зайпс Д.П. Болезни сердца по Браунвальду // *Руководство по сердечно-сосудистой медицине*. В 4-х т. Том 2. М.: Логосфера, 2012: 526
 43. Frey N., Olson E.N. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly // *Annu. Rev. Physiol.* 2003; 65 (1): 45–79.
 44. Lu C., Wang X., Ha T., Hu Y., Liu L., Zhang X., Yu H., Miao J., Kao R., Kalbfleisch J., Williams D., Li C. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 89 (Pt A): 87–97. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.011
 45. Wang A.W., Song L., Miao J., Wang H.X., Tian C., Jiang X., Han Q.Y., Yu L., Liu Y., Du J., Xia Y.L., Li H.H. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF- κ B, and calcineurin signaling pathways in mice // *Am. J. Hypertens.* 2015; 28 (4): 518–526. doi: 10.1093/ajh/hpu194.
 46. Sankar N., deTombe P.P., Mignery G.A. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling // *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (9): 6188–6198. doi: 10.1074/jbc.M113.495242.
 47. Bissierier M., Berthouze-Duquesnes M., Breckler M., Tortosa F., Fazal L., de Rÿgibus A., Laurent A.C., Varin A., Lucas A., Branchereau M., Marck P., Schickel J.N., Delomÿnie C., Cazorla O., Soulas-Sprauel P., Crozatier B., Morel E., Heymes C., Lezoualc'h F. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II signaling // *Circulation*. 2015; 131 (4): 390–400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010686.
 48. Zhang M., Hagenmueller M., Riffel J.H., Kreusser M.M., Bernhold E., Fan J., Katus H.A., Backs J., Hardt S.E.

- Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy // *Hypertension*. 2015; 65 (2): 335–344. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.04467.
49. Toischer K., Rokita A.G., Unsqld B., Zhu W., Kararigas G., Sossalla S., Reuter S.P., Becker A., Teucher N., Seidler T., Grebe C., Preuss L., Gupta S.N., Schmidt K., Lehnart S.E., Krüger M., Linke W.A., Backs J., Regitz-Zagrosek V., Schäfer K., Field L.J., Maier L.S., Hasenfuss G. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload // *Circulation*. 2010; 122 (10): 993–1003. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943431.
50. Lighthouse J.K., Small E.M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2016; 91: 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016.
51. Huby A.C., Turdi S., James J., Towbin J.A., Purevjav E. FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure // *Clin. Sci. (Lond)*. 2016; 130 (4): 289–299. doi: 10.1042/CS20150624.
52. Oka T., Morita H., Komuro I. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2016; 92: 46–51. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.01.028.
53. Passariello C.L., Li J., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. mAKAP-a master scaffold for cardiac remodeling // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2015; 65 (3): 218–225. doi: 10.1097/FJC.0000000000000206.
54. Yu W., Huang X., Tian X., Zhang H., He L., Wang Y., Nie Y., Hu S., Lin Z., Zhou B., Pu W., Lui K.O., Zhou B. GATA4 regulates Fgf16 to promote heart repair after injury // *Development*. 2016; 143 (6): 936–949. doi: 10.1242/dev.130971.
55. Li Q., Guo Z.K., Chang Y.Q., Yu X., Li C.X., Li H. Gata4, Tbx5 and Baf60c induce differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into beating cardiomyocytes // *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2015; 66: 30–36. doi: 10.1016/j.biocel.2015.06.008.
56. Zhang Y., Storey K.B. Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation // *Mol. Cell. Biochem*. 2016; 412 (1–2): 27–40. doi: 10.1007/s11010-015-2605-x.
57. Chien P.T., Lin C.C., Hsiao L.D., Yang C.M. c-Src/Pyk2/EGFR/PI3K/Akt/CREB-activated pathway contributes to human cardiomyocyte hypertrophy: Role of COX-2 induction // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2015; 409: 59–72.
58. Kohli S., Ahuja S., Rani V. Transcription factors in heart: promising therapeutic targets in cardiac hypertrophy // *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7 (4): 262–271.
59. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2016; 94: 107–121. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.015.
60. Gurha P. MicroRNAs in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Cardiol*. 2016; 31 (3): 249–254. doi: 10.1097/HCO.0000000000000280.
61. Taegtmeier H., Sen S., Vela D. Return to the fetal gene program: A suggested metabolic link to gene expression in the heart // *Ann. NY. Acad. Sci*. 2010; 1188: 191–198. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05100.x.
62. Carreco J.E., Apablaza F., Ocaranza M.P., Jalil J.E. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events // *Rev. Esp. Cardiol*. 2006; 59 (5): 473–486.
63. Hill J.A., Olson E.N. Cardiac plasticity // *N. Engl. J. Med*. 2008; 358: 1370–1380.
64. Li N., Wang C., Jia L., Du J. Heart regeneration, stem cells, and cytokines // *Regenerative Medicine Research*. 2014; 2: 6. doi:10.1186/2050-490X-2-6
65. Szibor M., Püling J., Warnecke H., Kubin T., Braun T. Remodeling and dedifferentiation of adult cardiomyocytes during disease and regeneration // *Cell. Mol. Life. Sci*. 2014; 71 (10): 1907–1916. doi: 10.1007/s00018-013-1535-6.
66. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. и др. Рекомендации по количественной оценке структуры и функций камер сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2012; 3 (95). Приложение 1.
67. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993: 347 с.
68. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015; 16: 233–271. doi:10.1093/ehjci/jev014
69. Savage D.D., Garrison M.S., Kannel W.B., Levy D., Anderson S.J., Stokes J. 3rd, Feinleib M., Castelli W.P. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study // *Circulation*. 1987; 75 1 (Pt 2): I-26–I-33.
70. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г. Диастолическая функция левого желудочка. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002: 240 с.
71. Khouri M.G., Peshock R.M., Ayers C.R., de Lemos J.A., Drazner M.H. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry. The Dallas Heart Study // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3: 164–171. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.883652
72. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Козилова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревшвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И.,

- Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013; 14 (7, 81): 1–94.
73. Jugditt B.I. Nitrates and left ventricular remodeling // *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 57A–67A.
74. Петрова Е.Б., Статкевич Т.В., Пономаренко И.Н., Митьковская Н.П. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: некоторые патогенетические аспекты // *Военная медицина*. 2015; 1 (34): 116–122.
75. Westman P.C., Lipinski M.J., Luger D., Waksman R., Bonow R.O., Wu E., Epstein S.E. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (17): 2050–2060. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
76. Uematsu M., Yoshizaki T., Shimizu T., Obata J.E., Nakamura T., Fujioka D., Watanabe K., Watanabe Y., Kugiyama K. Sustained myocardial production of stromal cell-derived factor-1 α was associated with left ventricular adverse remodeling in patients with myocardial infarction // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2015; 309 (10): H1764–H1771. doi: 10.1152/ajpheart.00493.2015
77. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.А., Рыбальченко Е.В., Шилов С.И. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка // *Терапевтический архив*. 2004; 76 (9): 62–65.
78. Neves J.S., Leite-Moreira A.M., Neiva-Sousa M., Almeida-Coelho J., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A.F. Acute myocardial response to stretch: what we (don't) know // *Front. Physiol.* 2016; 6: article 408. doi: 10.3389/fphys.2015.00408.
79. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Сулова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость — важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Кардиология*. 2016; 56 (4): 42–48. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.42-48>.
80. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В., Степачева Т.А., Федосова Н.Н., Калюжин В.В., Пушникова Е.Ю. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // *Терапевтический архив*. 2002; 74 (12): 12–15.
81. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Криночкин Д.В., Зырянов И.П., Марьянских Л.В. Хроническая митральная регургитация у женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом // *Российский кардиологический журнал*. 2013; 2 (100): 18–23.
82. Kron I.L., Acker M.A., Adams D.H., Ailawadi G., Bolting S.F., Hung J.W., Lim D.S., LaPar D.J., Mack M.J., O'Gara P.T., Parides M.K., Puskas J.D. 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151 (4): 940–956. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.127.
83. Международное руководство по сердечной недостаточности / ред.: С.Дж. Болл, Р. В.Ф. Кемпбелл, Г.С. Френсис; пер. с англ. М.: МЕДИА СФЕРА, 1995: 89 с.
84. Grossman W., Paulus W.J. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling // *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (9): 3701–3703. doi:10.1172/JCI69830.
85. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // *Сердце*. 2002; 1 (5): 232–235.
86. Coutinho T., Pellikka P.A., Bailey K.R., Turner S.T., Kullo I.J. Sex differences in the associations of hemodynamic load with left ventricular hypertrophy and concentric remodeling // *Am. J. Hypertens.* 2016; 29 (1): 73–80. doi: 10.1093/ajh/hpv071.
87. Wang S., Song K., Guo X., Xue H., Wang N., Chen J., Zou Y., Sun K., Wang H., He J., Hui R. The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community-based hypertensive patients among Han Chinese // *J. Res. Med. Sci.* 2015; 20 (10): 963–968. doi: 10.4103/1735-1995.172785
88. Solanki P., Zakir R.M., Patel R.J., Pentakota S.R., Maher J., Gerula C., Saric M., Kaluski E., Klapholz M. Hypertension in African Americans with heart failure: progression from hypertrophy to dilatation; perhaps not // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2015; 22: 61–68. doi: 10.1007/s40292-014-0070-3.
89. Carabello B.A. Volume overload // *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (1): 33–42. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.013.
90. Barnes J., Dell'Italia L.J. The multiple mechanistic faces of a pure volume overload: implications for therapy // *Am. J. Med. Sci.* 2014; 348 (4): 337–346. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000255.
91. Japp A.G., Gulati A., Cook S.A., Cowie M.R., Prasad S.K. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (25): 2996–3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590
92. Amorim S., Campelo M., Martins E., Moura B., Sousa A., Pinho T., Silva-Cardoso J., Maciel M.J. Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.* 2016; 35 (5): 253–260. doi: 10.1016/j.repc.2015.11.014.
93. Baxi A.J., Restrepo C.S., Vargas D., Marmol-Velez A., Ocazonez D., Murillo H. Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: genetics, pathophysiology, imaging, and management // *Radiographics*. 2016; 36 (2): 335–354. doi: 10.1148/rg.2016150137.
94. Travers J.G., Kamal F.A., Robbins J., Yutzey K.E., Blaxall B.C. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens // *Circ. Res.* 2016; 118 (6): 1021–1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.

95. Lighthouse J.K., Small E.M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 91: 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016

96. Chang C.W., Dalgliesh A.J., Lypez J.E., Griffiths L.G.

Cardiac extracellular matrix proteomics: Challenges, techniques, and clinical implications // *Proteomics Clin. Appl.* 2016; 10 (1): 39–50. doi: 10.1002/prca.201500030.

Поступила в редакцию 30.06.2016 г.

Утверждена к печати 25.07.2016 г.

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ, г. Томск, ORCID iD 0000-0001-9640-202.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии, г. Томск, ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Соловцов Михаил Анатольевич, врач отделения ультразвуковой диагностики Томской областной клинической больницы, г. Томск.

Калюжина Елена Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов СибГМУ, г. Томск, ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

Беспалова Инна Давидовна, канд. мед. наук, зав. кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии СибГМУ, г. Томск.

Терентьева Надежда Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии СурГУ, г. Сургут.

✉ **Калюжин Вадим Витальевич**, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

УДК 616.124.2-005.8-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139

For citation: Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bepalova I.D., Terentyeva N.N. Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios? *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (4): 120–139.

REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE: ONE OR SEVERAL SCENARIOS?

**Kalyuzhin V.V.¹, Teplyakov A.T.², Solovtsov M.A.³,
Kalyuzhina E.V.¹, Bepalova I.D.¹, Terentyeva N.N.⁴**

¹ *Siberian State Medical University*

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² *Research Institute of Cardiology*

111a, Kievskaya St., 634012, Tomsk, Russian Federation

³ *Regional Clinical Hospital*

96, I. Chernub St., Tomsk, 634063, Russian Federation

⁴ *Surgut State University*

1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation

ABSTRACT

The authors of the review have analyzed papers published on the problem of remodeling of the left ventricle (LV), which is in accordance with a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling may be defined as genome expression, molecular, cellular and interstitial changes that are manifested clinically as changes in size, shape and function of the LV after cardiac injury. Remodeling of the LV is often seen as a nonspecific process independent of the nature of the underlying disease (cluster of disease). This approach, contrary to the theory of multimodal response of the myocardium (myocytes and interstitium) on the molecular-genetic, cellular, tissue, and organ levels, largely depending on the nature and duration of the triggering factor, as well as modern ideas about the types of LV remodeling and dividing the latter into

adaptive and non-adaptive forms, was the subject of legitimate criticism. Analyzed scenarios the molecular and cellular events, as well as deals with diagnosis of left ventricular remodeling. Discusses the classification of LV remodeling.

Key words: left ventricle, remodeling, pathogenesis, diagnosis, classification.

REFERENCES

- Vasilenko V.H. Nedostatochnost' krovoobrashhenija [Circulatory failure] / Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija [The big medical encyclopedia]; Ed. 2. / ed. by A.N. Bakulev, Moscow, Soviet encyclopedia Publ., 1960; 14: 543–604 (in Russian).
- Chazov E.I. Spornye voprosy v probleme hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Controversial issues in the problem of chronic heart failure] // *Terapevticheskiy Arhiv - Therapeutic archive*. 1993; 9: 4–7 (in Russian).
- Malaja L.T., Gorb Ju.G. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': Novejsij spravochnik [Chronic heart failure: the Newest guide], Moscow, Eksmo Publ., 2004: 960 p. (in Russian).
- Yap J., Lim F.Y., Gao F., Teo L.L., Lam C.S., Yeo K.K. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review // *Clin. Cardiol*. 2015; 38 (10): 621–628. doi: 10.1002/clc.22468.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. 2006; 114: 2850–2870.
- Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Serdechno-sosudistyy kontinuum [The cardiovascular continuum] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 1: 7–11 (in Russian).
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolicheskaja disfunkcija kak projavlenie remodelirovanija serdca [Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 4: 190–195 (in Russian).
- Burchfield J.S., Xie M., Hill J.A. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2 // *Circulation*. 2013; 128: 388–400.
- Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V. Remodelirovanie serdca: svjaz' s razvitiem sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunkciej [Cardiac remodeling: correlation with the development of systolic and diastolic dysfunction] / Koronarnaja i serdechnaja nedostatochnost': kolektivnaja monografija [Coronary and heart failure: a collective monograph] / ed. by R.S. Karpov, Tomsk: STT Publ., 2005: 229–232 (in Russian).
- Kobirumaki-Shimozawa F., Inoue T., Shintani S.A., Oyama K., Terui T., Minamisawa S., Ishiwata S., Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism // *J. Physiol. Sci*. 2014; 64 (4): 221–32. doi: 10.1007/s12576-014-0314-y.
- Weisman H.F., Bush D.E., Mannisi J.A., Bulkley B.H. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1985; 5 (6): 1355–1362.
- McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.C., Markis J.E., Come P.C., Nakao S., Alderman J.D., Ferguson J.J., Safian R.D., Grossman W. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion // *Circulation*. 1986; 74 (4): 693–702.
- Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990; 81 (4): 1161–1172.
- Florja V.G. Rol' remodelirovanija levogo zheludochka v patogeneze hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [The role of left ventricular remodeling in chronic heart failure pathogenesis] // *Kardiologiya*. 1997; 5: 63–67 (in Russian).
- Spaich S., Katus H.A., Baks J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white – or rather fifty shades of gray? // *Frontiers in Physiology*. 2015; 6: 202. doi: 10.3389/fphys.2015.00202. eCollection
- Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 35 (3): 569–582.
- Belenkov Ju.N. Remodelirovanie levogo zheludochka: kompleksnyj podhod [Remodeling of the left ventricle: an integrated approach] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 3 (4): 161–163 (in Russian).
- Xie M., Burchfield J.S., Hill J.A. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 // *Circulation*. 2013; 128 (4): 388–400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
- Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F., Paiva S.A.R., Zornoff L.A.M. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment // *Arq. Bras. Cardiol*. 2016; 106 (1): 62–69. doi: 10.5935/abc.20160005
- Kalyuzhin V.V., Kalyuzhin O.V., Teplyakov A.T., Karaulov A.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Chronic heart failure]. Moscow: Medical information agency Publ., 2006: 288 p. (in Russian).
- Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Vasjuk Ju.A., Mareev Ju.V., Sitnikova M.Ju., Fomin I.V. Hronicheskaja serdechno-

- naja nedostatochnost': rukovodstvo [Chronic heart failure: guide]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2010: 336 (in Russian).
22. Hlapov A.P., Vecherskij Ju.Ju., Rjazanceva N.V., Kalyuzhin V.V., Mustafina L.R., Shipulin V.M., Novickij V.V. Rol' apoptoza kardiomiocitov v mehanizmah ishemicheskogo remodelirovaniya miokarda [The role of cardiomyocyte apoptosis in the mechanisms of ischemic myocardial remodeling] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2008; 7 (3): 33–37. (in Russian).
 23. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vecherskij Ju.Ju., Rjazanceva N.V., Hlapov A.P. P togenez hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: izmenenie dominirujushhej paradigmy [The pathogenesis of chronic heart failure: the change in the dominant paradigm] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2007; 6 (4): 71–79 (in Russian).
 24. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Kamaev D.Ju. Faktory, vlijajushhie na kachestvo zhizni bol'nyh, perenessih infarkt miokarda [Factors affecting the quality of life of patients after myocardial infarction] // *Kardiologiya*, 2001; 41 (4): 58 (in Russian).
 25. Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Buñm M., Lopaschuk G., Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure // *Lancet*. 2014; 383 (9932): 1933–1943. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0.
 26. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Rjazanceva N.V., Bepalova I.D., Kamaev D.Ju., Kalyuzhina E.V. Kachestvo zhizni bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca, associirovannoj s metaboli-cheskim sindromom: rezul'taty faktor-nogo analiza [Quality of life in patients with ischemic heart disease associated with metabolic syndrome: results of factor analysis] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive*. 2012, vol. 84, no. 12, pp. 4–7 (in Russian).
 27. Bepalova I.D., Medjancev Ju.A., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Ju., Osihov I.A. Kachestvo zhizni bol'nyh gipertonicheskoy bolezni s metaboli-cheskim sindromom [The quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome] // *Arterial'naja gipertenzija*. 2012; 18 (4): 304–309. (in Russian).
 28. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovcov M.A. Rol' sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunkcii levogo zheludochka v klinicheskoy manifestacii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nyh, perenessih infarkt miokarda [The role of systolic and diastolic left ventricular dysfunction to clinical manifestations of chronic heart failure in patients after myocardial infarction] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive*. 2002; 74 (12): 15–18 (in Russian).
 29. Genet M., Lee L.C., Baillargeon B., Guccione J.M., Kuhl E. Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure // *Ann. Biomed. Eng.* 2016; 44, (1): 112–127. doi: 10.1007/s10439-015-1351-2.
 30. Bepalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medjancev Ju.A. Kachestvo zhizni bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca: vzaimosvjaz' s komponentami metaboli-cheskogo sindroma i markerami sistemnogo vospaleniya [Quality of life in patients with coronary heart disease: relationship with metabolic syndrome components and markers of systemic inflammation] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 11 (6): 17–20. (in Russian).
 31. Calafiore A.M., Iacò A.L., Abukoudair W., Penco M., Di Mauro M. Left ventricular surgical remodeling after the STICH trial // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (4): 195–200. doi: 10.1055/s-0030-1270738.
 32. Dor V. Surgical remodeling of left ventricle // *Surg. Clin. North Am.* 2004; 84 (1): 27–43.
 33. Wallen W.J., Rao V. Surgical remodeling of the left ventricle in heart failure // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 16 (2): 72–77.
 34. Athanasuleas C.L., Buckberg G. Surgical ventricular restoration: where do we go from here? // *Heart Fail. Rev.* 2015; 20 (1): 89–93. doi: 10.1007/s10741-014-9433-z.
 35. Bokerija L.A., Bokerija O.L., Le T.G. Jelektrofiziologicheskoe remodelirovanie miokarda pri serdechnoy nedostatochnosti i razlichnyh zabolevanijah serdca [Electrophysiological remodeling of myocardium in heart failure and various heart diseases] // *Annaly aritmologii*. 2010; 7 (4): 41–48 (in Russian).
 36. Goluhova E.Z., Mashina T.V., Kakuchaja T.T., Kruglova M.V., Sin'kovskaja E.S., Mrikaev D.V. Stukturno-funkcional'noe i jelektrofiziologicheskoe remodelirovanie levogo zheludochka u pacientov s ishemicheskoy bolezni serdca, oslozhennoj serdechnoy nedostatochnost'ju [Structure-functional, and electrophysiological remodeling of the left ventricle in patients with ischemic heart disease complicated by heart failure] // *Byulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevanija*. 2008; 9 (S6): 280 (in Russian).
 37. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodeling // *Lancet*. 2006; 367 (9507): 356–367.
 38. Shah A.M., Pfeffer M.A. Left ventricular size, mass, and shape: is the sum greater than the parts? // *JACC Heart Fail.* 2014; 2 (5): 523–525. doi: 10.1016/j.jchf.2014.05.010.
 39. Belenkov Ju.N. Remodelirovanie levogo zheludochka. Dolzhny li my rasshirit' ili suzit' koncepciju? [Remodeling of the left ventricle. Should we expand or narrow concept?]. *Sovremennye principy lechenija koronarnoj nedostatochnosti i ee oslozhenij: materialy simpoziuma*. M., 1996: 6–7. (in Russian).
 40. Balakumar P., Jagadeesh G. Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: can the muddy waters be cleared? // *Pharmacol Res.* 2010; 62 (5): 365–383. doi: 10.1016/j.phrs.2010.07.003.
 41. González A., Ravassa S., Beaumont J., Luyez B., Dñez J. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (18): 1833–1843. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.058.
 42. Libbi P., Bonnow R.O., Mann D.L., Zajds D.P. Bolezni serdca po Braunval'du. Rukovodstvo po serdechno-so-

- sudistoj medicine. In 4 volumes, vol. 2. Moscow: Logosfera Publ., 2012: 526 (in Russian).
43. Frey N., Olson E.N. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly // *Annu. Rev. Physiol.* 2003; 65 (1): 45–79.
 44. Lu C., Wang X., Ha T., Hu Y., Liu L., Zhang X., Yu H., Miao J., Kao R., Kalbfleisch J., Williams D., Li C. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 89 (Pt A): 87–97. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.011.
 45. Wang A.W., Song L., Miao J., Wang H.X., Tian C., Jiang X., Han Q.Y., Yu L., Liu Y., Du J., Xia Y.L., Li H.H. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF- κ B, and calcineurin signaling pathways in mice // *Am. J. Hypertens.* 2015; 28 (4): 518–526. doi: 10.1093/ajh/hpu194.
 46. Sankar N., deTombe P.P., Mignery G.A. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling // *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (9): 6188–6198. doi: 10.1074/jbc.M113.495242.
 47. Bissierier M., Berthouze-Duquesnes M., Breckler M., Tortosa F., Fazal L., de Régibus A., Laurent A.C., Varin A., Lucas A., Branchereau M., Marck P., Schickel J.N., Deloménie C., Cazorla O., Soulas-Sprauel P., Crozatier B., Morel E., Heymes C., Lezoualc'h F. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II signaling // *Circulation.* 2015; 131 (4): 390–400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010686.
 48. Zhang M., Hagenmueller M., Riffel J.H., Kreusser M.M., Bernhold E., Fan J., Katus H.A., Backs J., Hardt S.E. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy // *Hypertension.* 2015; 65 (2): 335–344. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04467.
 49. Toischer K., Rokita A.G., Unsöld B., Zhu W., Kararigas G., Sossalla S., Reuter S.P., Becker A., Teucher N., Seidler T., Grebe C., Preuss L., Gupta S.N., Schmidt K., Lehnart S.E., Krüger M., Linke W.A., Backs J., Regitz-Zagrosek V., Schäfer K., Field L.J., Maier L.S., Hasenfuss G. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload // *Circulation.* 2010; 122 (10): 993–1003. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943431.
 50. Lighthouse J.K., Small E.M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 91: 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016.
 51. Huby A.C., Turdi S., James J., Towbin J.A., Purevjav E. FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure // *Clin. Sci. (Lond).* 2016; 130 (4): 289–299. doi: 10.1042/CS20150624.
 52. Oka T., Morita H., Komuro I. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 92: 46–51. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.01.028.
 53. Passariello C.L., Li J., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. mAKAP-a master scaffold for cardiac remodeling // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015; 65 (3): 218–225. doi: 10.1097/FJC.0000000000000206.
 54. Yu W., Huang X., Tian X., Zhang H., He L., Wang Y., Nie Y., Hu S., Lin Z., Zhou B., Pu W., Lui K.O., Zhou B. GATA4 regulates Fgf16 to promote heart repair after injury // *Development.* 2016; 143 (6): 936–949. doi: 10.1242/dev.130971.
 55. Li Q., Guo Z.K., Chang Y.Q., Yu X., Li C.X., Li H. Gata4, Tbx5 and Baf60c induce differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into beating cardiomyocytes // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2015; 66: 30–36. doi: 10.1016/j.biocel.2015.06.008.
 56. Zhang Y., Storey K.B. Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation // *Mol. Cell. Biochem.* 2016; 412 (1–2): 27–40. doi: 10.1007/s11010-015-2605-x.
 57. Chien P.T., Lin C.C., Hsiao L.D., Yang C.M. c-Src/Pyk2/EGFR/PI3K/Akt/CREB-activated pathway contributes to human cardiomyocyte hypertrophy: Role of COX-2 induction // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 409: 59–72.
 58. Kohli S., Ahuja S., Rani V. Transcription factors in heart: promising therapeutic targets in cardiac hypertrophy // *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7 (4): 262–271.
 59. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 94: 107–121. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.015.
 60. Gurha P. MicroRNAs in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Cardiol.* 2016; 31 (3): 249–254. doi: 10.1097/HCO.0000000000000280.
 61. Taegtmeier H., Sen S., Vela D. Return to the fetal gene program: A suggested metabolic link to gene expression in the heart // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2010; 1188: 191–198. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05100.x.
 62. Carreco J.E., Apablaza F., Ocaranza M.P., Jalil J.E. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events // *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59 (5): 473–486.
 63. Hill J.A., Olson E.N. Cardiac plasticity // *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1370–1380.
 64. Li N., Wang C., Jia L., Du J. Heart regeneration, stem cells, and cytokines // *Regenerative Medicine Research.* 2014; 2: 6. doi:10.1186/2050-490X-2-6.
 65. Szibor M., Pöschl J., Warnecke H., Kubin T., Braun T. Remodeling and dedifferentiation of adult cardiomyocytes during disease and regeneration // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2014; 71 (10): 1907–1916. doi: 10.1007/s00018-013-1535-6.
 66. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. и др. Рекомендации по количественной оценке структуры и функций камер сердца // *Российский кардиологический журнал.* 2012; 3 (95). Приложение 1. (in Russian).

67. Shiller N., Osipov M.A. Klinicheskaja jehokardiografija [Clinical echocardiography]. Moscow, 1993: 347 (in Russian).
68. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afialo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015; 16: 233–271. doi:10.1093/ehjci/jev014
69. Savage D.D., Garrison M.S., Kannel W.B., Levy D., Anderson S.J., Stokes J. 3rd, Feinleib M., Castelli W.P. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study // *Circulation*. 1987; 75 1 (Pt 2): I-26–I-33.
70. Shevchenko Ju.L., Bobrov L.L., Obrezan A.G. Diastolicheskaja funkcija levogo zheludochka [Diastolic function of the left ventricle]. Moscow, «GEOTAR-Media» Publ., 2002: 240 (in Russian).
71. Khouri M.G., Peshock R.M., Ayers C.R., de Lemos J.A., Drazner M.H. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry. The Dallas Heart Study // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3: 164–171. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.883652
72. Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Ju.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Ju.N., Vajsjuk Ju.A., Galjavich A.S., Garganeeva A.A., Giljarevskij S.R., Glezer M.G., Drapkina O.M., Koziolova N.A., Koc Ja.I., Lopatin Ju.M., Martynov A.I., Moiseev V.S., Revishvili A.Sh., Sitnikova M.Ju., Skibickij V.V., Sokolov E.I., Storozhakov G.I., Fo-min I.V., Chesnikova A.I., Shljahto E.V. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniju HSN (chetvertyj peresmotr) [National recommendations OSSN, RKO and RNMOT on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision)] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2013; 14 (7, 81): 1–94. (in Russian).
73. Jugditt B.I. Nitrates and left ventricular remodeling // *Am. J. Cardiol*. 1998; 81: 57A–67A.
74. Petrova E.B., Statkevich T.V., Ponomarenko I.N., Mit'kovskaja N.P. Postinfarktnoe remodelirovanie levogo zheludochka: nekotorye patogeneticheskie aspekty [Postinfarction remodeling of the left ventricle: some pathogenetic aspects] // *Voennaja medicina*. 2015; 1 (34): 116–122.
75. Westman P.C., Lipinski M.J., Luger D., Waksman R., Bonow R.O., Wu E., Epstein S.E. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67 (17): 2050–2060. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
76. Uematsu M., Yoshizaki T., Shimizu T., Obata J.E., Nakamura T., Fujioka D., Watanabe K., Watanabe Y., Kugiyama K. Sustained myocardial production of stromal cell-derived factor-1 α was associated with left ventricular adverse remodeling in patients with myocardial infarction // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2015; 309 (10): H1764–H1771. doi: 10.1152/ajpheart.00493.2015
77. Teplyakov A.T., Popov S.V., Kalyuzhin V.V., Garganeeva A.A., Kurlov I.O., Nilogov V.L., Rybal'chenko E.V., Shilov S.I. Ocenka vlijanija karvedilola, atenolola i ih kombinacii s fozinoprilom na variabel'nost' ritma serdca, kliniko-funktional'nyj status i kachestvo zhizni bol'nyh s postinfarktnoj disfunkciej levogo zheludochka [Evaluation of the effect of carvedilol, atenolol and their combination with fosinopril on heart rate variability, clinical and functional status and quality of life in patients with postinfarction left ventricular dysfunction] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive*. 2004; 76 (9): 62–65 (in Russian).
78. Neves J.S., Leite-Moreira A.M., Neiva-Sousa M., Almeida-Coelho J., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A.F. Acute myocardial response to stretch: what we (don't) know // *Front. Physiol*. 2016; 6: article 408. doi: 10.3389/fphys.2015.00408.
79. Teplyakov A.T., Pushnikova E.Ju., Andrijanova A.V., Kalyuzhin V.V., Suslova T.E., Nikonova E.N., Karpov R.S. Miokardial'naja i arterial'naja zhestkost' — vazhnaja determinanta jekspressii N-koncevogo predshestvennika mozgovogo natrijureticheskogo peptida pri razvitanii serdechnoj nedostatochnosti u pacientov, perenesshih infarkt miokarda [Myocardial and arterial stiffness, an important determinant in the expression of N-terminal precursor of brain natriuretic peptide in the development of heart failure in patients with myocardial infarction] // *Kardiologiya*. 2016; 56 (4): 42–48. doi: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.42-48.
80. Tarasov N.I., Teplyakov A.T., Malahovich E.V., Stepacheva T.A., Fedosova N.N., Kalyuzhin V.V., Pushnikova E.Ju. Sostojanie perekisnogo okislenija lipidov, antioksidantnoj zashhity krovi u bol'nyh infarktomiokarda, otjagoshhennym nedostatochnost'ju krovoobrashhenija [The status of lipid peroxidation, blood antioxidant protection in patients with myocardial infarction, burdened with circulatory insufficiency] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive*. 2002; 74 (12): 12–15 (in Russian).
81. Kuznecov V.A., Jaroslavskaja E.I., Pushkarev G.S., Krinochkin D.V., Zyrjanov I.P., Mar'inskih L.V. Hronicheskaja mitral'naja regurgitacija u zhenshhin s IBS i postinfarktym kardiosklerozom [Chronic mitral regurgitation in women with IHD and postinfarction cardiosclerosis] // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013; 2 (100): 18–23.
82. Kron I.L., Acker M.A., Adams D.H., Ailawadi G., Bolling S.F., Hung J.W., Lim D.S., LaPar D.J., Mack M.J., O'Gara P.T., Parides M.K., Puskas J.D. 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2016; 151 (4): 940–956. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.127.
83. Mezhdunarodnoe rukovodstvo po serdechnoj nedostatochnosti [International guidelines on heart failure]. / edited by

- S.G. Boll, R.V.F. Campbell, G.S. Francis; trans. from english. Moscow, MEDIA SFERA Publ., 1995: 89 (in Russian).
84. Grossman W., Paulus W.J. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling // *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (9): 3701–3703. doi:10.1172/JCI69830.
 85. Shljahto E.V., Konradi A.O. Remodelirovanie serdca pri gipertonicheskoj bolezni [Cardiac remodeling in hypertension] // *Zhurnal Serdce – Russian Heart Journal.* 2002; 1 (5): 232–235 (in Russian).
 86. Coutinho T., Pellikka P.A., Bailey K.R., Turner S.T., Kullo I.J. Sex differences in the associations of hemodynamic load with left ventricular hypertrophy and concentric remodeling // *Am. J. Hypertens.* 2016; 29 (1): 73–80. doi: 10.1093/ajh/hpv071.
 87. Wang S., Song K., Guo X., Xue H., Wang N., Chen J., Zou Y., Sun K., Wang H., He J., Hui R. The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community-based hypertensive patients among Han Chinese // *J. Res. Med. Sci.* 2015; 20 (10): 963–968. doi: 10.4103/1735-1995.172785
 88. Solanki P., Zakir R.M., Patel R.J., Pentakota S.R., Maher J., Gerula C., Saric M., Kaluski E., Klapholz M. Hypertension in African Americans with heart failure: progression from hypertrophy to dilatation; perhaps not // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2015; 22: 61–68. doi: 10.1007/s40292-014-0070-3.
 89. Carabello B.A. Volume overload // *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (1): 33–42. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.013.
 90. Barnes J., Dell'Italia L.J. The multiple mechanistic faces of a pure volume overload: implications for therapy // *Am. J. Med. Sci.* 2014; 348 (4): 337–346. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000255.
 91. Japp A.G., Gulati A., Cook S.A., Cowie M.R., Prasad S.K. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (25): 2996–3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590
 92. Amorim S., Campelo M., Martins E., Moura B., Sousa A., Pinho T., Silva-Cardoso J., Maciel M.J. Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.* 2016; 35 (5): 253–260. doi: 10.1016/j.repc.2015. 11.014.
 93. Baxi A.J., Restrepo C.S., Vargas D., Marmol-Velez A., Ocazionez D., Murillo H. Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: genetics, pathophysiology, imaging, and management // *Radiographics.* 2016; 36 (2): 335–354. doi: 10.1148/rg.2016150137.
 94. Travers J.G., Kamal F.A., Robbins J., Yutzey K.E., Blaxall B.C. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens // *Circ. Res.* 2016; 118 (6): 1021–1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
 95. Lighthouse J.K., Small E.M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 91: 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016
 96. Chang C.W., Dalgliesh A.J., Lypez J.E., Griffiths L.G. Cardiac extracellular matrix proteomics: Challenges, techniques, and clinical implications // *Proteomics Clin. Appl.* 2016; 10 (1): 39–50. doi: 10.1002/prca.201500030.

Received June 30.2016

Accepted July 25.2016

Kalyuzhin Vadim V., MD, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

Teplyakov Alexandr T., MD, Professor, Head of the Department of Heart Failure, Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Solovtsov Michail A., Doctor of the Department of Ultrasonic Diagnostics, Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

Kalyuzhina Elena V., MD, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

Bespalova Inna D., PhD, Head of the Department of Social Work, Social and Clinical Psychology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Terentyeva Nadegda N., PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

✉ **Kalyuzhin Vadim V.**, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru