BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-62-73

Современные аспекты питания при хронической сердечной недостаточности

Саликова С. П., Гриневич В. Б., Власов А. А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6, Россия

Для цитирования: Саликова С. П., Гриневич В. Б., Власов А. А. Современные аспекты питания при хронической сердечной недостаточности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 62–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-62-73

✉ *Для переписки:*
Власов Андрей Александрович
tuv2@vmeda.org

Саликова Светлана Петровна, д.м.н., доцент, доцент 2 кафедры терапии усовершенствования врачей
Гриневич Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой терапии усовершенствования врачей
Власов Андрей Александрович, к.м.н., соискатель 2 кафедры терапии усовершенствования врачей

Резюме

Питание занимает одно из важных мест в программах профилактики и немедикаментозной терапии ХСН и ассоциированных с ней заболеваний. При этом обоснованность диетических рекомендаций больным в отношении потребления соли, пищевых привычек и использования отдельных нутрицевтиков вызывает вопросы.

Целью настоящего обзора стало представление современных данных клинических и экспериментальных исследований, касающихся ограничения натрия, использования различных диет, нутрицевтиков, средств для коррекции дисбиоза кишечника при ХСН.

Материалы и методы: поиск статей проводили в базах данных eLIBRARY.RU и Medline по ключевым терминам и их сочетаниям: «сердечная недостаточность», «диета», «питание», «сердечная кахексия», «нутритивная поддержка», «нутрицевтик», «поваренная соль», «ограничение натрия», «биологически активная добавка», «пробиотик», «пребиотик», «энтеральное питание» на русском и английском языках. Отбирали статьи, содержащие результаты клинических и экспериментальных исследований, опубликованные с 1997 по 2021 гг.

Данные исследований свидетельствуют, что в основе патогенеза анорексии, мальнутриции и «метаболического ремоделирования» миокарда при ХСН лежат сложные механизмы, определяемые застойными явлениями в печени, нарушением проницаемости отечной кишечной стенки, дисбиозом и хроническим системным воспалением. Обоснованы рекомендации по потреблению натрия от 2 до 2,5 г/сут и поваренной соли от 5 до 6 г/сут пациентами с ХСН. Ограничение потребления жидкости актуально только при декомпенсации ХСН. Использование средиземноморской и антигипертензивной (DASH) диет большинством авторов признано перспективным направлением профилактики и лечения ХСН. Обосновано обогащение рациона питания больных ХСН ω-3 полиненасыщенными жирными кислотами, коэнзимом Q10, пищевыми волокнами, полифенолами и сапонинами. Показана польза энтерального питания и комплексного применения нутрицевтиков с целью замедления прогрессирования потери веса, уменьшения выраженности нейрогормональных и провоспалительных сдвигов. Перспективными направлениями исследований являются создание персонифицированных диет с учетом особенностей течения ХСН, статуса питания, состава кишечной микробиоты и ее метаболитов.

Ключевые слова: диета, нутритивная поддержка, нутрицевтик, поваренная соль, ограничение натрия, питание, пребиотик, пробиотик, сердечная кахексия, сердечная недостаточность, энтеральное питание

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-62-73

BY-NC-SA

The Modern Aspects of Nutrition during Chronic Heart Failure

S. P. Salikova, V. B. Grinevich, A. A. Vlasov
Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Akademika Lebedev street, 194044, St. Petersburg, Russia

For citation: S. P. Salikova, V. B. Grinevich, A. A. Vlasov The Modern Aspects of Nutrition during Chronic Heart Failure. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;196(12): 62–73. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-62-73

Svetlana P. Salikova, doctor of medical Sciences, associate Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education; *SPIN: 2012–8481, ORCID: 0000–0003–4839–9578; ORCID: 0000–0003–4839–9578*

Vladimir B. Grinevich, doctor of medical Sciences, Professor, Head of 2nd Therapy department of postgraduate education; *SPIN: 1178–0242, Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000–0002–1095–8787*

Andrey A. Vlasov, candidate of medical Sciences; *SPIN: 2801–1228, ORCID: 0000–0002–7915–3792*

✉ *Corresponding author:*
Andrey A. Vlasov
tuv2@vmeda.org

Summary

Nutrition occupies one of the important places in the programs of prevention and non-drug therapy of CHF and associated diseases. At the same time, the validity of dietary recommendations to patients regarding salt intake, dietary habits and the use of individual nutraceuticals is questionable. **The purpose of this review** is to present up-to-date data of clinical and experimental studies concerning sodium restriction, the use of various diets, nutraceuticals, and means for correcting intestinal dysbiosis in CHF. **Materials and methods**: the articles are searched in the databases eLibraryRU and Medline by key terms and their combinations: "heart failure", "diet", "sodium restriction", "nutraceuticals", "nutrition", "cardiac cachexia", "nutritional support", "salt", "dietary supplement", "probiotic", "prebiotic", "enteral nutrition" in Russian and English. We select articles containing the results of clinical and experimental studies published from 1997 to 2021. The research data indicate that the pathogenesis of anorexia, malnutrition and "metabolic remodeling" of the myocardium in CHF is based on complex mechanisms determined by stagnant phenomena in the liver, impaired permeability of the edematous intestinal wall, dysbiosis and chronic systemic inflammation. The recommendations on the consumption of sodium from 2 to 2.5 g/day and table salt from 5 to 6 g/day in patients with CHF are justified. Limitation of fluid intake is relevant only for decompensation of CHF. The use of the Mediterranean and antihypertensive (DASH) diets is recognized by most authors as a promising direction for the prevention and treatment of CHF. The enrichment of the diet of patients with CHF with ω-3 polyunsaturated fatty acids, coenzyme Q10, dietary fibers, polyphenols and saponins is justified. The benefits of enteral nutrition and the complex use of nutraceuticals in order to slow the progression of weight loss, reduce the severity of neurohormonal and pro-inflammatory shifts are shown. Promising trends of research are the creation of personalized diets taking into account the peculiarities of the course of CHF, the nutritional status, the composition of the intestinal microbiota and its metabolites.

Keywords: cardiac cachexia, diet, enteral nutrition, heart failure, nutraceuticals, nutrition, nutritional support, prebiotic, probiotic, salt, sodium restriction

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Патогенез энергетического дисбаланса при ХСН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой медицинской науки и практики, продолжая до настоящего времени быть ведущей причиной снижения качества жизни, госпитализации, инвалидизации и смертности пациентов кардиологического профиля [1, 2]. Более 23 миллионов человек в мире страдает ХСН [3]. Несмотря на несомненные достижения в лечении больных с ХСН, их жизненный прогноз остается серьезным [4]. Питание занимает одно из важных мест в программах профилактики и немедикаментозной терапии как ХСН, так и ассоциированных с ней факторов риска: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), дислипидемии, метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета 2 типа, хронического системного воспаления (ХСВ), саркопении и др. [5].

В обзоре будут представлены современные сведения об основных направлениях питания пациентов с ХСН с точки зрения потребления хлорида натрия, нутрицевтиков, а также конкретных моделей питания с учетом различных патофизиологических механизмов развития дефицита микро- и макронутриентов, а также индивидуального подхода в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Известно, что развитие ХСН сопровождается возникновением мальнутриции и дефицитом микронутриентов, рассматриваемых в качестве одного из значимых факторов развития изменений энергетического обмена в миокарде, определяемого как «метаболическое ремоделирование» [6, 7]. Считают, что основу патогенеза мальнутриции при этом составляет анорексия, вызванная недостаточным потреблением пищи и снижением аппетита у больных, как результат взаимосвязи сложных патофизиологических звеньев, определяемых нарушением проницаемости отечной кишечной стенки, развитием дисбиоза, хронического системного воспаления (ХСВ), а также застойных явлений в печени [8–10]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что подавление аппетита, появление чувства раннего насыщения и формирование резистентности к инсулину при ХСН усугубляются нейрогормональной активацией [11]. Показано, что у пациентов с ХСН отмечается снижение потребления энергии и отрицательный энергетический баланс, обусловленные более низким поступлением всех макроэлементов, включая общий и насыщенный жир, белок и углеводы [12]. С другой стороны, у пациентов с тяжелой ХСН наблюдается повышение энергетических потребностей из-за более высоких показателей метаболизма в состоянии покоя, связанное с активацией симпато-адреналовой системы и уменьшением уровня анаболических гормонов, что способствует ишемии кишечника со снижением спланхнического кровообращения, нарушению микробнотканевого комплекса кишечника, мальабсорбции липидов и чрезмерной потере белка [13]. Таким образом, патофизиология ХСН предрасполагает к развитию у пациентов неблагоприятного питательного статуса вследствие прогрессирования энергетического дисбаланса.

Ограничение соли и жидкости

Ограничение поваренной соли (хлорида натрия) и жидкости – исторически наиболее часто используемая врачами рекомендация при ведении пациентов с ХСН. Однако данные по этому вопросу противоречивы [14, 15]. Кроме того, соблюдение диеты с низким содержанием натрия является для пациентов сложной задачей, особенно после недавней госпитализации [16]. В ряде исследований было показано, что ограничение потребления натрия <2,5 г/день приводило к неблагоприятным гемодинамическим и нейрогуморальным изменениям, способствующим повышению числа госпитализаций и риска смерти [17, 18]. В моделях на животных было установлено, что ограничение поступления в организм натрия в дебюте развития ХСН связано с ранним повышением уровня альдостерона [19]. Эти результаты свидетельствуют о том, что на начальных стадиях ХСН следует избегать ограничения приема натрия с целью предотвращения прогрессирования нейроэндокринных нарушений. Данные об эффективности снижения потребления натрия и жидкости у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) малочисленны. На когорте пациентов с острой декомпенсацией СНсФВ было выявлено, что агрессивное ограничение натрия и жидкости не приводит к улучшению нейрогормонального статуса пациентов, а также не снижает смертность и количество повторных госпитализаций [18]. В систематическом обзоре K. R. Mahtani et al. (2018), включавшем девять рандомизированных контрольных исследований с участием 479 пациентов, не было обнаружено надежных высококачественных доказательств влияния ограничения натрия на прогноз пациентов с ХСН [20]. Кроме того, получены сведения о том, что низкий уровень натрия в сыворотке крови является фактором риска неблагоприятных отдаленных исходов при острой СН, независимо от фракции выброса [21]. Таким образом, результаты имеющихся работ свидетельствуют о необходимости разумных рекомендаций по потреблению натрия (2–2,5 г/сут) или поваренной соли (5–6 г/сут) у пациентов с ХСН. Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсации ХСН, требующей внутривенного введения диуретиков. В обычной жизни пациентам ХСН ограничение поступления жидкости не требуется. Суточная потребность в жидкости у них должна составлять около 2 литров [22].

Комплексные диеты в лечении и профилактике ХСН

Хотя традиционное внимание при разработке вопросов, связанных с диетотерапией пациентов ХСН, было сосредоточено на исследовании эффектов отдельных питательных веществ, в настоящее время все более очевидным становится необходимость комплексной оценки моделей питания, включающих сложные взаимосвязи между различными компонентами рациона питания [23]. DASH рацион (Dietary Approaches to Stop Hypertension – диетические подходы к борьбе с гипертонией) и средиземноморская диета (MedDiet) являются наиболее часто изучаемыми диетическими паттернами в отношении как профилактики развития ХСН, так и улучшения исходов у пациентов с клинически выраженными ее проявлениями [24, 25].

Диета DASH была создана для профилактики и лечения артериальной гипертензии (АГ) [26]. Это обезжиренная диета, богатая углеводами, в которой отдается предпочтение потреблению фруктов, овощей, цельного зерна, орехов, рыбы, птицы для поддержания достаточного уровня микроэлементов, таких как калий, кальций и магний [27]. Диета отвечает всем необходимым принципам здорового питания: доли белка и жира в ее рационе сформированы преимущественно за счет растительных источников и молочных продук-

тов. Еще одной отличительной чертой данной диеты является высокое содержание пищевых волокон – 30 г/сут и сниженное до 150 мг/сут потребление пищевого холестерина. Было доказано, что диета DASH хорошо снижает артериальное давление [28]. Польза диеты DASH у пациентов с ХСН целенаправленно не оценивалась [29]. Тем не менее, учитывая, что длительно существующая АГ является одним из основных этиологических факторов развития ХСН [30], можно предположить эффективность диеты DASH при лечении ХСН. Диеты, соответствующие рекомендациям DASH, были связаны с более низкими показателями заболеваемости ХСН у взрослых без исходной сердечной недостаточности на фоне стабилизации АГ и уменьшения уровня холестерина ЛПНП [31, 32], особенно у лиц моложе 75 лет [33]. В ряде работ было установлено, что применение диеты DASH у пациентов с СНсФВ улучшает эластичность артерий, диастолическую функцию желудочков, повышает качество жизни больных, что, вероятно, связано с предотвращением развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции [34, 35]. Недавно проведенное рандомизированное контролируемое исследование показало эффективность диеты DASH (уменьшение симптомов, функционального состояния, 30-дневных повторных госпитализаций) у выписанных из стационара пациентов ХСН [36]. Кроме того, приверженность диете DASH была связана со значительно более низким риском смерти от ХСН [37]. Таким образом, использование диеты DASH может быть перспективным направлением профилактики и лечения ХСН [24].

Другой диетой, эффекты которой наиболее часто оцениваются в исследованиях по превентивным и терапевтическим стратегиям ХСН, является средиземноморская диета, характеризующаяся высоким потреблением овощей, фруктов, орехов, цельного зерна и оливкового масла первого отжима с умеренным потреблением рыбы и иногда вина во время еды, а также низким потреблением молочных продуктов, птицы, красного/обработанного мяса и свободных сахаров [38, 39]. Первоначальная польза средиземноморской диеты была установлена у пациентов, в течение года перенесших инфаркт миокарда. Результаты длительного наблюдения за этой группой больных свидетельствуют, что приверженность к средиземноморской диете значительно снижала риск конечной комбинированной точки, включающей развитие ХСН, на 67% [40]. Систематический обзор и метаанализ 2016 года с участием 10 950 участников, показали, что применение средиземноморской диеты было связано с 70%-ным уменьшением частоты ХСН [41]. Обращают на себя внимание данные исследования PREDIMED, указывающие на то, что средиземноморская диета может снижать важные биомаркеры ХСН даже без изменения веса [42]. В настоящее время почти отсутствуют сведения о том, насколько использование средиземноморской диеты может способствовать улучшению клинических результатов у пациентов с уже существующей ХСН. Исследование с включением 3215 женщин с ХСН, придерживающихся в течение 4,6 лет средиземноморской диеты, выявило лишь незначительную тенденцию к снижению смертности от ХСН [37].

В целом, как средиземноморская, так и DASH диеты богаты растительными продуктами и содержат мало красного мяса. Недавно при обследовании 16068 американцев было обнаружено, что рацион питания на растительной основе связан с существенно более слабым риском развития ХСН [43]. Кроме того, более низкий риск развития ХСН, значимо коррелирующий с высоким потреблением фруктов и овощей, был установлен при обследовании когорты шведских женщин. При этом самая низкая частота возникновения ХСН фиксировалась у женщин, потребляющих более 5 порций фруктов и овощей в день [44].

Имеются результаты единичных исследований об использовании у пациентов с сердечно-сосудистой патологией рисовой, низкокалорийной растительной диет, а также высокобелкового рациона питания [45, 46]. Однако ни одна из этих диет не подвергалась испытаниям, специфичным для оценки их влияния на частоту или исход ХСН. В целом, здоровый образ жизни, в том числе высокий альтернативный индекс здорового питания (AHEI) были связаны с 77%-ным снижением частоты ХСН [47]. Предполагают, что диета с высоким AHEI может оказывать протективное влияние даже без использования фармакологических препаратов или действовать с ними синергически [48].

Отдельные нутрицевтики при ХСН

В ряде работ была показана связь между заболеваемостью, тяжестью ХСН и употреблением отдельных продуктов питания и диетических компонентов. Установлено, что потребление фруктов, овощей, цельного зерна и шоколада обратно связано с частотой, тяжестью ХСН, и, наоборот, распространенность, выраженность ХСН имеют прямую положительную зависимость от применения в рационе обработанного или красного мяса, а также молочных продуктов [49, 50]. В исследовании O. Khawaja et al. (2017) указывается на увеличение риска инициации ХСН на фоне частого употребления яиц [51].

Анализ научных данных свидетельствует о влиянии потребления рыбы на вероятность возникновения и прогрессирования ХСН, зависящие не только от вида рыбы, но и от способа ее приготовления. Было обнаружено, что превалирование в рационе жареной рыбы связано с более высокой инцидентностью ХСН, а также со снижением фракции выброса и более выраженным системным сосудистым сопротивлением у пожилых людей [52].

В работе C. Chrysohoou et al. (2010) сообщается, что только потребление овощей, салатов и орехов из общего рациона питания ассоциировано с более низким риском повторных сердечных событий,

включая ХСН [53]. Эта же научная группа (2010) выявила, что использование в рационе рыбы, оливкового масла, макарон и умеренных доз алкоголя способствует улучшению параметров эхокардиографии [54].

В последние годы в отдельных исследованиях было продемонстрировано, что дефицит микроэлементов приводит к увеличению госпитализации и смертности пациентов с ХСН [55, 56], в связи с чем оценка эффективности применения некоторых пищевых добавок и фитохимических веществ, в целом называемых натуральными продуктами или нутрицевтиками, в лечении пациентов с ХСН вызывает большой интерес. Было установлено, что добавление к диете больных ХСН нутрицевтиков способствует улучшению симптомов ХСН [57, 58]. В какой степени они могут рассматриваться как терапевтические агенты, влияющие на исходы ХСН, до конца не известно.

Результаты двойного слепого пилотного исследования, в котором наблюдались 30 пациентов с ХСН со сниженной (≤35%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) сердца (СНнФВ), получавших добавки, содержащие комбинацию высокодозных микронутриентов (кальций, магний, цинк, медь, селен, витамин А, тиамин, рибофлавин, витамин В(6), фолиевая кислота, витамин В(12), витамин С, витамин Е, витамин D и коэнзим Q10) в течение 9 месяцев, свидетельствуют об увеличении ФВ ЛЖ (на 5,3±1,4%) и улучшении качества жизни [59]. В другом исследовании с участием 74 пациентов со стабильной ХСН (ФВ ЛЖ≤45%) длительное (12 месяцев) применение комплекса различных микроэлементов, напротив, не показало существенного влияния на показатели ФВ ЛЖ, качества жизни, теста с 6-минутной ходьбой, а также концентрацию в крови N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и провоспалительных факторов [60]. Противоречивость полученных в этих работах результатов делает необходимым продолжение исследований в этой области.

Нутрицевтики, влияние которых изучалось у пациентов с ХСН, обладают различными эффектами: увеличение синтеза АТФ, оксида азота, нормализация эндотелиальной функции, модуляция РААС, стабилизация мембран митохондрий, снижение степени инсулинорезистентности, уровня провоспалительных факторов и др. (*рисунок 1*).

Рисунок 1.
Нутрицевтическая поддержка больных с ХСН (адаптировано из A.F.G. Cicero et al., 2020) [58].

Примечание:
МХ – митохондрии,
ВНС – вегетативная нервная система,
ХСВ – хроническое системное воспаление,
ТМАО – триметиламин N-оксид,
NO – оксид азота,
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Наибольшую доказательную базу (наличие длительных рандомизированных клинических исследований с включением более 50 пациентов) в лечении пациентов с ХСН имеют n-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω-3 ПНЖК), железо, коэнзим Q10 (CoQ10) [57]. В меньшей степени у пациентов с ХСН оценивалась польза от применения флавоноидной фракции боярышника, левокарнитина, тиамина, витаминов Д, Е, С, магния, и практически отсутствуют данные относительно витаминов А, В6, В12, фолиевой кислоты, селена, про-, пребиотиков и др. [7, 24, 61–66].

В ряде крупных исследований была показана эффективность ω-3 ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислота) в первичной и вторичной профилактике ХСН [67–69]. Продемонстрировано (исследование GISSI-HF), что добавление ω-3 ПНЖК значимо снижает сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию у пациентов с ХСН [70]. В настоящее время кардиопротективные механизмы ω-3 ПНЖК активно изучаются. Обнаружено, что ω-3 ПНЖК могут потенциально влиять на процессы ремоделирования желудочков и фиброз миокарда, способствуя улучшению систолической и диастолической функции желудочков при ХСН ишемической и неишемической этиологии [71,72]. Имеются доказательства, что положительные эффекты ω-3 ПНЖК при ХСН реализуются за счет антиаритмического и противовоспалительного действия, модуляции энергетического метаболизма сердца вследствие изменения структуры и функции митохондрий, а также модификации сердечных ионных каналов, улучшения реакции эндотелия сосудов и нормализации функционирования вегетативной нервной системы [73–76].

Препараты железа

В рекомендациях Европейского, Американского, Российского обществ кардиологов указывается на целесообразность внутривенного введения пациентам ХСН препаратов железа, дефицит которого выявляется в 37–61% случаев [77]. Установлено, что внутривенное применение карбоксимальтозата

железа у больных ХСН приводит к уменьшению уровня натрийуретических пептидов, улучшению клинической картины, физической работоспособности и качества жизни [78–81]. Эффективность использования лекарственных форм железа per os при ХСН не доказана [82]. В многоцентровом двойном слепом исследовании IRONOUT HF, включавшем 225 пациентов СНнФВ, пероральное применение в течение 16 недель полисахарида железа в дозе 150 мг х 2 раза в день не выявило снижения в плазме крови концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида и достоверного изменения показателя максимального потребления кислорода [83].

Коэнзим Q10

Результаты современных работ свидетельствуют о целесообразности добавления к терапии пациентов ХСН важного кофактора биосинтеза АТФ – коэнзима Q10 (в дозе ≥200 мг/сут), нарастание дефицита которого отмечается по мере ее прогрессирования.

В рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании Q-SYMBIO, в котором 202 пациентам с ХСН III–IV функциональных классов (ФК) ежедневно в течение 24 месяцев назначался CoQ10 (убихинон) в суточной дозе 300 мг, было показано снижение сердечно-сосудистой смертности (9% против 16%, p = 0,026), смертности от всех причин (10% против 18%, p = 0,018), частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (p = 0,033), улучшение ФК СН (NYHA) (p = 0,028) [84]. Кроме того, в настоящее время получены доказательства положительного влияния CoQ10 на работоспособность пациентов с ХСН, ФВ ЛЖ и некоторые параметры его диастолической функции (E/e', объем левого предсердия [85, 86]. В ряде работ отмечается возможность на фоне приема CoQ10 уменьшения потребности в инотропных препаратах и вероятности появления желудочковых нарушений ритма в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных с СН [87].

Таким образом, прием пациентами с ХСН CoQ10 может быть полезным, особенно на начальных стадиях ее развития, и способствовать снижению основных неблагоприятных сердечных событий и общей смертности.

Экстракт боярышника

В последние годы у пациентов с ХСН активно изучалась эффективность экстракта боярышника WS 1442, содержащего олигомерные процианидины, флавоноиды, тритерпеноиды, фенолкарбоновые кислоты и обладающего противовоспалительными, антиоксидантными, инотропными, а также коронаролитическими свойствами [88, 89]. Было показано, что длительное применение (24 месяца) в комплексной терапии пациентов, страдающих ХСН как с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ, экстракта боярышника WS 1442 в дозе 900 мг/сут приводит к облегчению клинических симптомов сердечной недостаточности, повышению функциональных возможностей больных и улучшению их качества жизни [90]. Недавними экспериментальными работами была выявлена активность экстракта боярышника WS 1442 в отношении стимулирования дифференцировки отдельных стволовых/прогениторных клеток сердечно-сосудистой системы, что открывает новые перспективы для исследования экстракта боярышника у пациентов с ХСН [91].

Микробиота кишечника при ХСН

В настоящее время при лечении ХСН активно изучаются терапевтические подходы, направленные на модификацию микробиоты кишечника и микробиото-зависимых метаболитов (TMA/TMAO, короткоцепочечных жирных кислот, вторичных желчных кислот), играющих важную роль в развитии и прогрессировании ХСН [92]. У больных ХСН исследуется эффективность применения пре- и пробиотиков, а также диет, богатых клетчаткой (средиземноморская, DASH, растительная) [10, 93–95].

В работе C.C.K. Mayerhofer et al. (2020) было установлено, что использование у пациентов с ХСН диеты с высоким содержанием клетчатки способствовало увеличению бактериального разнообразия и повышение обилия некоторых родов из семейства Firmicutes [96].

Благотворное влияние добавок, имеющих в своем составе большую долю пищевых волокон, было продемонстрировано в ряде экспериментальных исследованиях. F.Z. Marques et al. (2017) выявили, что введение в рацион мышей, подвергшихся умеренному гипертензивному стимулу, клетчатки или короткоцепочечных жирных кислот способствовало коррекции кишечного дисбиоза и повышению числа бактерий, продуцирующих ацетат, что сопровождалось уменьшением степени гипертрофии и фиброза миокарда [97].

Другими авторами было показано, что вследствие предварительного применения пребиотического комплекса на основе ферментированных пшеничных отрубей и инактивированной культуры *Saccharomyces cerevisiae* у крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью отмечается снижение уровня эндотоксина, маркеров лактобактерий, условно-патогенных микроорганизмов и повышение концентрации маркеров бифидобактерий, эубактерий и пропионибактерий [98].

Предварительные данные свидетельствуют, что некоторые пробиотики обладают кардиопротективными эффектами. В исследовании V. Lam et al. (2012) указывается, что кормление крыс за 24 часа до лигирования коронарной артерии напитком, содержащим *Lactobacillus Plantarum 299V*, приводит к уменьшению размеров инфаркта миокарда и улучшению функции левого желудочка [99].

Аналогичные результаты были получены при использовании *Lactobacillus rhamnosus GR-1* у крыс при моделировании постинфарктной сердечной недостаточности. Считают, что потенциальный механизм действия пробиотиков связан со снижением уровня адипокина лептина [100].

Имеются также данные, что пробиотики могут уменьшать апоптоз клеток миокарда и степень ремоделирования желудочков у крыс со спонтанной гипертонией [101].

Исследования с применением про- и пребиотиков у пациентов с ХСН немногочисленны. Рядом авторов продемонстрирован положительный эффект от терапии *Saccharomyces boulardii* в виде кратковременного повышения фракции выброса левого желудочка, снижения в сыворотке крови уровня креатинина и маркеров воспаления [102].

Однако недавно завершенное наблюдение за пациентами ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ <40%, которым на фоне стандартной терапии осуществлялось трехмесячное лечение *Saccharomyces boulardii* или рифаксимином, не выявило существенного влияния на ФВ ЛЖ, разнообразие микробиоты и уровень биомаркеров [103].

Фитотерапевтические подходы

В последние годы в работах, посвященных изучению различных аспектов ХСН, большое внимание уделяется исследованию изменений энергетического метаболизма в сердце, а также путей их коррекции [74].

Особое значение придается исследованию потенциальных механизмов и клинических эффектов различных натуральных продуктов, способных улучшать функцию сердца за счет воздействия на энергетический обмен [104, 105]. Было показано, что полифенолы, представляющие собой фитохимические вещества, присутствующие в различных напитках и продуктах питания, таких как фрукты, овощи, бобовые, злаки, какао, шоколад, красное вино, кофе, чай, влияют на процессы ремоделирования миокарда и энергетический метаболизм в сердце [106, 107]. Такие полифенолы как ресвератрол, кверцетин, куркумин, галлат эпигаллокатехина, обладают очевидными защитными свойствами в отношении атеросклероза, артериальной гипертонии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [108]. Механизм действия полифенолов может быть опосредован через системные эффекты, а также через модуляцию сигнальных путей, таких как окислительно-восстановительная сигнализация, воспаление, аутофагия, гибель клеток в сердце и сосудах, что связывают с изменениями уровня экспрессии и посттрансляционными модификациями белков (Stat1, CaMKII, сиртуины, члены семейства BCL-2, PDE, TRF2, eNOS и SOD) [109]. В настоящее время имеются доказательства, что экстракты, богатые полифенолами, в частности зеленый чай, способны улучшать механические свойства клеток и внутриклеточную динамику кальция в кардиомиоцитах, увеличивать использование энергии и устранять ингибирующее действие фосфоламбана на Ca2þ-зависимую АТФ-азу саркоплазматического ретикулума (SERCA2) [110].

В ряде исследований было установлено также, что некоторые сапонины (гинзенозиды, арджуноловая кислота, астрагалозид IV), алкалоиды (сальсолинол, хигенамин, лигустразин), полисахариды (Ophiopogon, Lycium barbarum, Astragalus), вещества, используемые в традиционной Китайской медицине, могут влиять на процессы ремоделирования миокарда (гипертрофия, фиброз, апоптоз, ангиогенез), уменьшать степень окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, хронического системного воспаления [111–116].

Энтеральное питание при ХСН

Одним из широко обсуждаемых в литературе подходов к улучшению качества жизни и прогноза пациентов с тяжелой ХСН является применение специальных смесей для энтерального питания, как правило, характеризующихся высокой энергетической ценностью, содержанием легкоусвояемого белка, оптимальным составом витаминов и микроэлементов. Действие таких смесей не ограничивается замедлением снижения тощей массы тела. Показано улучшение функции сердца, снижение выраженности нейрогормональных сдвигов и системной цитокинемии на фоне ежедневного применения жидкой питательной смеси, обогащенной нуклеотидами, ПНЖК и витаминами-антиоксидантами А, Е и С в течение одного и трех месяцев [117]. L. Hersberger et al. (2021) установили положительное влияние на полугодовой прогноз для жизни индивидуализированного обогащения белком и микроэлементами рациона питания госпитализированных больных ХСН [118]. Раннее начало энтерального питания у больных сердечной недостаточностью в критическом состоянии уменьшает сроки лечения в реанимации, длительность искусственной вентиляции легких и количество инфекционных осложнений [119].

В заключение, необходимо подчеркнуть, что на современном этапе существует несколько диетических стратегий, доказавших свое влияние на клинические результаты при ХСН. В основном, они касаются тактики ограничения натрия. Результаты ряда работ свидетельствуют о пользе применения у пациентов с ХСН средиземноморской и DASH диет, а также некоторых пищевых добавок. В целом, диетические модели, основанные на высоком потреблении фруктов, овощей, цельных злаков и бобовых, богатые микроэлементами, антиоксидантами и клетчаткой, показали свои положительные эффекты в терапии ХСН. Однако все имеющиеся исследования по проблеме «питание – ХСН» были пилотными, с небольшими

выборками и коротким последующим наблюдением, что делает актуальным продолжение работ в этой области с учетом современных требований доказательной медицины.

Кроме того, необходима комплексная оценка эффективности и безопасности применения нутрицевтиков у пациентов с ХСН (особенно на ранних стадиях ее развития) как потенциального ресурса поддержки эндогенных компенсаторных механизмов.

Отдельными перспективными направлениями исследований в настоящее время могут стать создание персонифицированных диет с учетом индивидуального состава кишечной микробиоты и ее метаболитов, разработка диет и нутритивной поддержки для больных с различными формами ХСН, а также в зависимости от наличия у них ожирения или саркопении, что позволит улучшить клинические исходы, повысить качество и продолжительность жизни данной категории пациентов.

Литература | References

1. Orso F., Fabbri G., Maggioni A. P. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15–33. doi:10.1007/164_2016_74.
2. Pongiglione B., Torbica A., Gale C. P., et al. Patient, hospital and country-level risk factors of all-cause mortality among patients with chronic heart failure: Prospective international cohort study. *PLoS One*. 2021;16(5): e0250931. doi:10.1371/journal.pone.0250931.
3. Liu L., Eisen H. J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):1–8. doi:10.1016/j.ccl.2013.09.009.
4. Dharmarajan K., Rich M. W. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. 2017;13(3):417–426. doi:10.1016/j.hfc.2017.02.001.
5. Billingsley H. E., Hummel S. L., Carbone S. The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):538–551. doi:10.1016/j.pcad.2020.08.004.
6. Sciatti E., Lombardi C., Ravera A., et al. Nutritional Deficiency in Patients with Heart Failure. *Nutrients*. 2016;8(7):442 doi:10.3390/nu8070442.
7. Cvetinovic N., Loncar G., Isakovic A. M., et al. Micronutrient Depletion in Heart Failure: Common, Clinically Relevant and Treatable. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5627. doi:10.3390/ijms20225627.
8. Rahman A., Jafry S., Jeejeebhoy K., et al. Malnutrition and cachexia in heart failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(4):475–486. doi:10.1177/0148607114566854;
9. Pasini E., Aquilani R., Corsetti G., Dioguardi F. S. Malnutrition and Gut Flora Dysbiosis: Specific Therapies for Emerging Comorbidities in Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2015;2015:382585. doi:10.1155/2015/382585.
10. Tang W. H.W., Li D. Y., Hazen S. L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):137–154. doi:10.1038/s41569–018–0108–7.
11. Mollace V., Rosano G. M.C., Anker S. D., et al. Pathophysiological Basis for Nutraceutical Supplementation in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2021;13(1):257. doi:10.3390/nu13010257.
12. Ballyuzek M. F., Mashkova M. V. Cachexia syndrome: The present state of the problem and importance in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(8):111–118. (In Russ.) doi:10.17116/terarkh2015878111–118.

    Баллюзек М. Ф., Машкова М. В. Синдром кахексии: современное состояние проблемы и значение в клинической практике. Терапевтический архив. 2015;87(8):111–118. doi:10.17116/terarkh2015878111–118.
13. Yin J., Lu X., Qian Z., et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics*. 2019;9(14):4019–4029. doi:10.7150/thno.33000.
14. Doukky R., Avery E., Mangla A., et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. *JACC Hear Fail*. 2016;4(1):24–35. doi:10.1016/j.jchf.2015.08.007.
15. Khan M. S., Jones D. W., Butler J. Salt, No Salt, or Less Salt for Patients With Heart Failure? *Am J Med*. 2020;133(1):32–38. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.034.
16. Riegel B., Lee S., Hill J., et al. Patterns of adherence to diuretics, dietary sodium and fluid intake recommendations in adults with heart failure. *Heart Lung*. 2019;48:179–185. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.12.008.
17. Patel Y., Joseph J. Sodium Intake and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9474. doi:10.3390/ijms21249474.
18. Machado d'Almeida K.S., Rabelo-Silva E.R., Souza G. C., et al. Aggressive fluid and sodium restriction in decompensated heart failure with preserved ejection fraction: Results from a randomized clinical trial. *Nutrition*. 2018;54:111–117. doi:10.1016/j.nut.2018.02.007.
19. Miller W. L., Borgeson D. D., Grantham J. A., et al. Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2015;17:144–150. doi:10.1002/ejhf.212.
20. Mahtani K. R., Heneghan C., Onakpoya I., et al. Reduced Salt Intake for Heart Failure: A Systematic Review. *JAMA Intern. Med*. 2018;178:1693–1700. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4673.
21. Vicent L., Alvarez-Garcia J., Gonzalez-Juanatey J.R., et al. Prognostic impact of hyponatremia and hypernatremia at admission and discharge in heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. Intern. *Med. J*. 2020;51(6):930–938. doi:10.1111/imj.14836.
22. Tereshchenko S. N., Galyavich A. S., Uskach T. M., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). doi:10.15829/1560–4071–2020–4083.

    Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560–4071–2020–4083.
23. Aggarwal M., Bozkurt B., Panjrath G., et al. American College of Cardiology's Nutrition and Lifestyle Committee of the Prevention of Cardiovascular Disease Council. Lifestyle Modifications for Preventing and Treating Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2391–2405. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2160.
24. Ishikawa Y., Sattler E. L.P. Nutrition as Treatment Modality in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(4):13. doi:10.1007/s11883–021–00908–5.
25. Abu-Sawwa R., Dunbar S. B., Quyyumi A. A., Sattler E. L.P. Nutrition intervention in heart failure: should consumption of the DASH eating pattern be

recommended to improve outcomes? *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):565–573. doi:10.1007/s10741–019–09781–6.

26. Appel L. J., Moore T. J., Obarzanek E., et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117–24. doi:10.1056/NEJM-199704173361601.
27. Rifai L., Silver M. A. A Review of the DASH Diet as an Optimal Dietary Plan for Symptomatic Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):548–54. doi:10.1016/j.pcad.2015.11.001.
28. Filippou C. D., Tsioufis C. P., Thomopoulos C. G., et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1150–1160. doi:10.1093/advances/nmaa041.
29. Ravera A., Carubelli V., Sciatti E., et al. Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health. Nutrients. 2016;8(6):363. doi:10.3390/nu8060363.
30. Slivnick J., Lampert B. C. Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):531–541. doi:10.1016/j.hfc.2019.06.007.
31. Dos Reis Padilha G., Sanches Machado d'Almeida K., Ronchi Spillere S., Corrêa Souza G. Dietary Patterns in Secondary Prevention of Heart Failure: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(7):828. doi:10.3390/nu10070828.
32. Campos C. L., Wood A., Burke G. L., et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet Concordance and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Prev Med*. 2019;56(6):819–826. doi:10.1016/j.amepre.2018.11.022.
33. Goyal P., Balkan L., Ringel J. B., et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet Pattern and Incident Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(5):512–521. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.011.
34. Rifai L., Pisano C., Hayden J., et al. Impact of the DASH diet on endothelial function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015;28(2):151–6. doi:10.1080/08998280.2015.11929216.
35. Hummel S. L., Seymour E. M., Brook R. D., et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1165–71. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000481.
36. Hummel S. L., Karmally W., Gillespie B. W., et al. Home-Delivered Meals Postdischarge From Heart Failure Hospitalization. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8): e004886. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004886.
37. Levitan E. B., Lewis C. E., Tinker L. F., et al. Mediterranean and DASH diet scores and mortality in women with heart failure: The Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1116–23. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000495.
38. Widmer R. J., Flammer A. J., Lerman L. O., Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015;128(3):229–38. doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.014.
39. D'Alessandro A., De Pergola G. The Mediterranean Diet: its definition and evaluation of a priori dietary indexes in primary cardiovascular prevention. *Int J Food Sci Nutr*. 2018;69(6):647–659. doi:10.1080/09637486.2017.1417978.
40. de Lorgeril M., Salen P., Martin J. L., et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–85. doi:10.1161/01.cir.99.6.779.
41. Liyanage T., Ninomiya T., Wang A., et al. Effects of the Mediterranean Diet on Cardiovascular Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8): e0159252. doi:10.1371/journal.pone.0159252.
42. Fitó M., Estruch R., Salas-Salvadó J., et al. PREDIMED Study Investigators. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: a randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):543–50. doi:10.1002/ejhf.61.
43. Lara K. M., Levitan E. B., Gutierrez O. M., et al. Dietary Patterns and Incident Heart Failure in U. S. Adults Without Known Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2036–2045. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.067.
44. Rautiainen S., Levitan E. B., Mittleman M. A., Wolk A. Fruit and vegetable intake and rate of heart failure: a population-based prospective cohort of women. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):20–6. doi:10.1002/ejhf.191.
45. Kerley C. P. A Review of Plant-based Diets to Prevent and Treat Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2018;4(1):54–61. doi:10.15420/cfr.2018:1:1.
46. Kerley C. P. Nutritional Interventions in Heart Failure: Challenges and Opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(3):131–140. doi:10.1007/s11897–018–0388–6.
47. Agha G., Loucks E. B., Tinker L. F., et al. Healthy lifestyle and decreasing risk of heart failure in women: the Women's Health Initiative observational study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(17):1777–85. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.981.
48. Dehghan M., Mente A., Teo K. K., et al. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Trial Investigators. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation*. 2012;126(23):2705–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103234.
49. Gong F., Yao S., Wan J., Gan X. Chocolate Consumption and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients*. 2017;9(4):402. doi:10.3390/nu9040402.
50. Bechthold A., Boeing H., Schwedhelm C., et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(7):1071–1090. doi:10.1080/10408398.2017.1392288.
51. Khawaja O., Singh H., Luni F., et al. Egg Consumption and Incidence of Heart Failure: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Front Nutr*. 2017;4:10. doi:10.3389/fnut.2017.00010.
52. Mozaffarian D., Gottdiener J. S., Siscovick D. S. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol*. 2006;97(2):216–22. doi:10.1016/j.amjcard.2005.08.025.
53. Chrysohoou C., Panagiotakos D. B., Aggelopoulos P., et al. The Mediterranean diet contributes to the preservation of left ventricular systolic function and to the long-term favorable prognosis of patients who have had an

acute coronary event. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(1):47–54. doi:10.3945/ajcn.2009.28982.

54. Chrysohoou C., Kastorini C. M., Panagiotakos D., et al. Exclusive olive oil consumption is associated with lower likelihood of developing left ventricular systolic dysfunction in acute coronary syndrome patients: the hellenic heart failure study. *Ann Nutr Metab*. 2010;56(1):9–15. doi:10.1159/000261898.
55. Lennie T. A., Andreae C., Rayens M. K., et al. Micronutrient Deficiency Independently Predicts Time to Event in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17): e007251. doi:10.1161/JAHA.117.007251.
56. Song E. K., Kang S. M. Micronutrient Deficiency Independently Predicts Adverse Health Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2017 Jan/Feb;32(1):47–53. doi:10.1097/JCN.0000000000000304.
57. Hopper I., Connell C., Briffa T., et al. Nutraceuticals in Patients With Heart Failure: A Systematic Review. J Card Fail. 2020;26(2):166–179. doi:10.1016/j.cardfail.2019.10.014.
58. Cicero A. F.G., Colletti A., von Haehling S., et al. International Lipid Expert Panel. Nutraceutical support in heart failure: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Nutr Res Rev*. 2020;33(1):155–179. doi:10.1017/S0954422420000049.
59. Witte K. K., Nikitin N. P., Parker A. C., et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2238–44). doi:10.1093/eurheartj/ehi442.
60. McKeag N.A., McKinley M.C., Harbinson M. T., et al. The effect of multiple micronutrient supplementation on left ventricular ejection fraction in patients with chronic stable heart failure: a randomized, placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):308–17. doi:10.1016/j.jchf.2013.12.008.
61. Rabanal-Ruiz Y., Llanos-González E., Alcain F. J. The Use of Coenzyme Q10 in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(5):755. doi:10.3390/antiox10050755.
62. McCarty M. F. Nutraceutical, Dietary, and Lifestyle Options for Prevention and Treatment of Ventricular Hypertrophy and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3321. doi:10.3390/ijms22073321.
63. Djoussé L., Cook N. R., Kim E., et al. VITAL Research Group. Supplementation With Vitamin D and Omega-3 Fatty Acids and Incidence of Heart Failure Hospitalization: VITAL-Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(9):784–786. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044645.
64. Latic N., Erben R. G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6483. doi:10.3390/ijms21186483.
65. Mistry R. H., Kohut A., Ford P. Correction of iron deficiency in hospitalized heart failure patients does not improve patient outcomes. *Ann Hematol*. 2021;100(3):661–666. doi:10.1007/s00277–020–04338–2.
66. Zusman O., Itzhaki Ben Zadok O., Gafter-Gvili A. Management of Iron Deficiency in Heart Failure. *Acta Haematol*. 2019;142(1):51–56. doi:10.1159/000496822.
67. Abdelhamid A. S., Brown T. J., Brainard J. S., et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7): CD003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub3.
68. Sakamoto A., Saotome M., Iguchi K., Maekawa Y. Marine-Derived Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Heart Failure: Current Understanding for Basic to Clinical Relevance. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):4025. doi:10.3390/ijms20164025.
69. Barbarawi M., Lakshman H., Barbarawi O. Omega-3 supplementation and heart failure: A meta-analysis of 12 trials including 81,364 participants. *Contemp Clin Trials*. 2021;107:106458. doi:10.1016/j.cct.2021.106458.
70. Tavazzi L., Maggioni A. P., Marchioli R., et al. Gissi-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223–30. doi:10.1016/S0140–6736(08)61239–8.
71. Chrysohoou C., Metallinos G., Georgiopoulos G., et al. Short term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation induces favorable changes in right ventricle function and diastolic filling pressure in patients with chronic heart failure; A randomized clinical trial. *Vascul Pharmacol*. 2016;79:43–50. doi:10.1016/j.vph.2016.01.005.
72. Oikonomou E., Vogiatzi G., Karlis D., et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1188–1197. doi:10.1016/j.clnu.2018.04.017.
73. O'Connell T.D., Block R. C., Huang S. P., Shearer G. C. ω3-Polyunsaturated fatty acids for heart failure: Effects of dose on efficacy and novel signaling through free fatty acid receptor 4. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;103:74–92. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.12.003.
74. He Y., Huang W., Zhang C., et al. Energy metabolism disorders and potential therapeutic drugs in heart failure. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(5):1098–1116. doi:10.1016/j.apsb.2020.10.007.
75. Keshavarz-Bahaghighat H., Darwesh A. M., Sosnowski D. K., Seubert J. M. Mitochondrial Dysfunction and Inflammaging in Heart Failure: Novel Roles of CYP-Derived Epoxylipids. *Cells*. 2020;9(7):1565. doi:10.3390/cells9071565.
76. Endo J., Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol*. 2016;67(1):22–7. doi:10.1016/j.jjcc.2015.08.002.
77. Jankowska E. A., Rozentryt P., Witkowska A., et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1872–80. doi:10.1093/eurheartj/ehq158.
78. Anker S. D., Kirwan B. A., van Veldhuisen D. J., et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125–133. doi:10.1002/ejhf.823.
79. Ponikowski P., Kirwan B. A., Anker S. D., et al. Rationale and design of the AFFIRM-AHF trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effect of intravenous ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient patients admitted for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1651–1658. doi:10.1002/ejhf.1710.
80. Chopra V. K., Anker S. D. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2007–2011. doi:10.1002/ehf2.12797.
81. Mentz R. J., Ambrosy A. P., Ezekowitz J. A., et al. HEART-FID Trial Investigators. Randomized Placebo-Controlled Trial of Ferric Carboxymaltose in Heart Failure With Iron Deficiency: Rationale and Design. *Circ Heart Fail*. 2021;14(5): e008100. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008100.

82. Ambrosy A. P., Lewis G. D., Malhotra R., et al. Identifying responders to oral iron supplementation in heart failure with a reduced ejection fraction: a post-hoc analysis of the IRONOUT-HF trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(4):223–225. doi:10.2459/JCM.0000000000000736.

83. Lewis G. D., Malhotra R., Hernandez A. F., et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–1966. doi:10.1001/jama.2017.5427.

84. Mortensen S. A., Rosenfeldt F., Kumar A., et al. Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):641–9. doi:10.1016/j.jchf.2014.06.008.

85. Lei L., Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):196. doi:10.1186/s12872–017–0628–9.

86. Sobirin M. A., Herry Y., Sofia S. N., et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Drug Discov Ther*. 2019;13(1):38–46. doi:10.5582/ddt.2019.01004.

87. de Frutos F., Gea A., Hernandez-Estefania R., Rabago G. Prophylactic treatment with coenzyme Q10 in patients undergoing cardiac surgery: could an antioxidant reduce complications? A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(2):254–9. doi:10.1093/icvts/ivu334.

88. Ford E., Adams J., Graves N. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. *BMJ Open*. 2012;2(5): e001094. doi:10.1136/bmjopen-2012–001094.

89. Koch E., Malek F. A. Standardized extracts from hawthorn leaves and flowers in the treatment of cardiovascular disorders-preclinical and clinical studies. *Planta Med*. 2011;77(11):1123–8. doi:10.1055/s-0030–1270849.

90. Holubarsch C. J.F., Colucci W. S., Eha J. Benefit-Risk Assessment of Crataegus Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):25–36. doi:10.1007/s40256–017–0249–9.

91. Halver J., Wenzel K., Sendker J., et al. Crataegus Extract WS®1442 Stimulates Cardiomyogenesis and Angiogenesis From Stem Cells: A Possible New Pharmacology for Hawthorn? *Front Pharmacol*. 2019;10:1357. doi:10.3389/fphar.2019.01357.

92. Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Vakhitov T. Y. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2015;12(124):6–29. (In Russ.)

Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;12(124):6–29.

93. Harikrishnan S. Diet, the Gut Microbiome and Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2019;5(2):119–122. doi:10.15420/cfr.2018.39.2.

94. Jia Q., Li H., Zhou H., et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:5164298. doi:10.1155/2019/5164298.

95. Mamic P., Chaikijurajai T., Tang W. H.W. Gut microbiome – A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;152:105–117. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.12.001.

96. Mayerhofer C. C.K., Kummen M., Holm K., et al. Low fibre intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):456–466. doi:10.1002/ehf2.12596.

97. Marques F. Z., Nelson E., Chu P. Y., et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*. 2017;135(10):964–977. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.

98. Vlasov A. A., Shperling M. I., Terkin D. A., et al. Effect of Prebiotic Complex on Gut Microbiota and Endotoxemia in Female Rats with Modeled Heart Failure. *Bull Exp Biol Med*. 2020;168(4):435–438. doi:10.1007/s10517–020–04726–8.

99. Lam V., Su J., Koprowski S., et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26(4):1727–35. doi:10.1096/fj.11–197921.

100. Gan X. T., Ettinger G., Huang C. X., et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):491–9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.

101. Lin P. P., Hsieh Y. M., Kuo W. W., et al. Probiotic-fermented purple sweet potato yogurt activates compensatory IGF-IR/PI3K/Akt survival pathways and attenuates cardiac apoptosis in the hearts of spontaneously hypertensive rats. *Int J Mol Med*. 2013;32(6):1319–28. doi:10.3892/ijmm.2013.1524.

102. Costanza A. C., Moscavitch S. D., Faria Neto H. C., Mesquita E. T. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol*. 2015;179:348–50. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.034.

103. Awoyemi A., Mayerhofer C., Felix A. S., et al. Rifaximin or *Saccharomyces boulardii* in heart failure with reduced ejection fraction: Results from the randomized GutHeart trial. *EBioMedicine*. 2021;70:103511. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103511.

104. Noordali H., Loudon B. L., Frenneaux M. P., Madhani M. Cardiac metabolism – A promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Ther*. 2018 Feb;182:95–1144. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.08.001

105. Heggermont W. A., Papageorgiou A. P., Heymans S., van Bilsen M. Metabolic support for the heart: complementary therapy for heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1420–1429. doi:10.1002/ejhf.678/

106. Wang H. N., Li J. L., Xu T., et al. Effects of Sirt3-autophagy and resveratrol activation on myocardial hypertrophy and energy metabolism. *Mol Med Rep*. 2020;22(2):1342–1350. doi:10.3892/mmr.2020.11195

107. Cheng C. K., Luo J. Y., Lau C. W., et al. Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2020;177(6):1258–1277. doi:10.1111/bph.14801.

108. Dyck G. J.B., Raj P., Zieroth S., et al. The Effects of Resveratrol in Patients with Cardiovascular Disease and Heart Failure: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 19;20(4):904). doi:10.3390/ijms20040904

109. Santos C. N., Gomes A., Oudot C., et al. Pure Polyphenols Applications for Cardiac Health and Disease. *Curr*

Pharm Des. 2018;24(19):2137–2156. doi: 10.2174/1381612824666180608102344.

110. Bocchi L., Savi M., Naponelli V., et al. Long-Term Oral Administration of Theaphenon-E Improves Cardiomyocyte Mechanics and Calcium Dynamics by Affecting Phospholamban Phosphorylation and ATP Production. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(3):1230–1243). doi:10.1159/000490219.
111. Wang R., Wang M., Zhou J., et al. Saponins in Chinese Herbal Medicine Exerts Protection in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Possible Mechanism and Target Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;11:570867. doi:10.3389/fphar.2020.570867.
112. Wang D., Lv L., Xu Y., et al. Cardioprotection of Panax Notoginseng saponins against acute myocardial infarction and heart failure through inducing autophagy. *Biomed Pharmacother*. 2021;136:111287. doi:10.1016/j.biopha.2021.111287.
113. Zang Y., Wan J., Zhang Z., et al. An updated role of astragaloside IV in heart failure. *Biomed Pharmacother*. 2020;126:110012. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110012.
114. Wen J., Zhang L., Liu H., et al. Salsolinol Attenuates Doxorubicin-Induced Chronic Heart Failure in Rats and Improves Mitochondrial Function in H9c2 Cardiomyocytes. *Front Pharmacol*. 2019;10:1135. doi: 10.3389/fphar.2019.01135.
115. Pop C., Berce C., Ghibu S., et al. Effects of Lycium barbarum L. Polysaccharides on Inflammation and Oxidative Stress Markers in a Pressure Overload-Induced Heart Failure Rat Model. *Molecules*. 2020;25(3):466. doi:10.3390/molecules25030466.
116. Fan S., Zhang J., Xiao Q., et al. Cardioprotective effect of the polysaccharide from Ophiopogon japonicus on isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats. *Int J Biol Macromol*. 2020;147:233–240. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.01.068.
117. Zhou H., Qian H. Relationship between enteral nutrition and serum levels of inflammatory factors and cardiac function in elderly patients with heart failure. *Clin Interv Aging*. 2018;13:397–401. doi:10.2147/CIA.S157507.
118. Hersberger L., Dietz A., Bürgler H., et al. Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(18):2307–2319. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.232.
119. Saijo T., Yasumoto K., Ohashi M., et al. Association between early enteral nutrition and clinical outcome in patients with severe acute heart failure who require invasive mechanical ventilation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021. doi:10.1002/jpen.2118.