

ДАЙДЖЕСТ

Многофакторность механизмов действия валерианы

Одним из активных компонентов валерианы лекарственной, широко применяемой в клинической практике, является гесперидин. Ранее этот флавоноид был известен своим антиоксидантным и противоспазмодическим эффектом. Однако в последнее время появились данные, подтверждающие антидепрессивное действие гесперидина.

Биохимические механизмы влияния гесперидина на депрессию и стресс изучались в ряде научных работ. Так, в исследованиях *in vivo* воздействия гесперидина на депрессию он восстанавливал сниженные уровни норадреналина, серотонина и дофамина. Антидепрессивный эффект гесперидина включает воздействие на серотонинергические рецепторы 5-HT1A, что подтверждается ослаблением этого эффекта под влиянием ингибитора синтеза серотонина и антагониста рецепторов 5-HT1A.

В исследовании Filho и соавт. было показано, что центральные (но не периферические) опиоидергические рецепторы также задействованы в осуществлении антидепрессивного действия гесперидина. Механизм этого эффекта подтвержден на примере ингибирования действия гесперидина селективными антагонистами κ-опиатных рецепторов.

Особого интереса заслуживает механизм достижения антидепрессивного эффекта гесперидина путем его воздействия на калиевые каналы. Так, на модельных моделях депрессии у животных было продемонстрировано, что блокаторы калиевых каналов (тетраэтиламмоний, харбидотоксин, глибенкламид и апамин) оказывают синергическое с гесперидином антидепрессивное действие. Кроме того, антидепрессивный эффект гесперидина также может быть связан с активацией образования циклического гуанозинмонофосфата под действием оксида азота.

Помимо вышеуказанных механизмов было также выявлено, что гесперидин снижает уровни кортизола и экспрессию мРНК кортикотропин-релизинг фактора у животных с хроническим стрессом. Эти данные свидетельствуют о влиянии гесперидина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что, в свою очередь, может объяснять его антидепрессивное действие. Продолжительный прием гесперидина может привести к повышению уровня мозгового нейротрофического фактора в гиппокампе, отвечающего за формирование долгосрочной памяти.

Сопоставление результатов указанных исследований позволяет сделать вывод, что **антидепрессивный и противостressовый эффект гесперидина основан на многофакторном механизме действия.**

Tahira Farooqui, Akhlaq A. Farooqui.
Neuroprotective Effects of Phytochemicals in Neurological Disorders.
March 2017. ISBN: 978-1-119-15514-0

Подготовил **Ігорь Кравченко**



дозы. Аналогично среди больных СКВ, которые получали лечение ГК, отмечалась большая частота микотических инфекций и более высокая смертность. У пациентов с СКВ и грануломатозом в сочетании с полиангитом терапия ГК также повышала вероятность развития пневмоцистной пневмонии. Учитывая влияние приема ГК на риск возникновения инфекции, Европейская противоревматическая лига рекомендует выявлять и проводить курс лечения хронических или рецидивирующих инфекций перед назначением данных препаратов и в ходе их применения.

Средства базисной терапии

Средства базисной терапии тоже относятся к факторам, провоцирующим возникновение инфекций, причем степень риска варьирует в зависимости от того, какой из препаратов используют. Так, в большой когорте больных РА прием циклофосфамида был связан с наиболее высокой вероятностью возникновения тяжелых инфекций, требующих госпитализации, тогда как азатиоприн лишь незначительно повышал их частоту. Метотрексат, как оказалось, умеренно увеличивал риск госпитализации по поводу пневмонии, тогда как противо-малярийные препараты, лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин и другие средства базисной терапии не повышали риска развития инфекции. Тем не менее в силу сложности ведения больных и необходимости частого комбинирования разных типов препаратов базисной терапии необходим постоянный контроль для своевременного выявления инфекционных осложнений независимо от применяемой схемы лечения.

Биологическая терапия

Ингибиторы фактора некроза опухоли (анти-ФНО) считаются терапией выбора при многих

РЗ, прежде всего при агрессивных формах РА. Угнетение ФНО может приводить к развитию инфекции или реактивации гранулематозных инфекций наподобие туберкулеза, а также микотических инфекций, таких как *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Aspergillus*, *Pneumocystis* и *Nocardia*. Нарушение функции макрофагов может также обуславливать предрасположенность к бактериальным инфекциям, как, например, легочным, вызываемым *Pneumococcus* и *Legionella*, или диссеминированным, причинами которых являются *Salmonella* и *Listeria*. На фоне терапии анти-ФНО препаратами, хотя и реже, могут развиваться вирусные инфекции, вызываемые вирусом *Varicella zoster* (ВВЗ) и цитомегаловирусом (ЦМВ), как это бывает у больных с иммunoупрессией. Ритуксимаб и анти-CD20-антитела, которые вызывают полное истощение популяции В-клеток, широко используются при лечении системных РЗ. В настоящее время ритуксимаб рекомендуется применять при РА и АНЦА-ассоциированных васкулитах, часто его используют в терапии СКВ с поражением почек или центральной нервной системы, ССД и синдрома Шегрена. Авторы многих работ указывают на повышенную частоту инфекций у больных, принимающих ритуксимаб. Для объяснения этого феномена предложены несколько возможных механизмов. Повышенная восприимчивость к инфекциям может быть связана с нейтропенией и гипогаммаглобулинемией, которые часто возникают при повторных назначениях ритуксимаба. Истощение популяции В-клеток, снижение способности к реализации иммунного ответа на воздействие новых антигенов и антигенпрезентирующими функциями В-клеток приводят к нарушению реагирования на влияние микобактерий и пневмоцист. Хотя до сих пор факт повышения частоты микобактериальных и пневмоцистных инфекций

у принимающих ритуксимаб достоверно не доказан, рекомендуется проявлять настороженность и проводить постоянное клиническое и лабораторное наблюдение. Наиболее частые инфекционные осложнения, наблюдающиеся на фоне иммunoупрессивной терапии, перечислены в таблице.

Несмотря на улучшение показателей выживаемости, инфекции лидируют в структуре заболеваемости и смертности больных РЗ. Доминируют нарушения со стороны легких. Пациенты с РЗ предрасположены также к оппортунистическим инфекциям. Ввиду отсутствия специфичности клинических проявлений на ранних стадиях обследование больного должно быть углубленным. При наличии клинических данных, свидетельствующих о легочной инфекции, немедленно должны быть проведены все необходимые исследования и начата соответствующая терапия (рис.).

Поскольку ведение таких пациентов сопряжено с большими сложностями, необходимо участие мультидисциплинарной команды, включающей специалистов-ревматологов и инфекционистов, имеющих опыт ведения пациентов, получающих иммunoупрессивные препараты. Учитывая потенциально высокую смертность в результате подобных инфекций, исследования должны проводиться быстро, без задержек в диагностике. Для этиологического диагноза необходима тщательная оценка клинических и лабораторных данных, в том числе бронхальвеолярного лаважа (БАЛ) и биопсии легких, когда это показано. Таргетную терапию следует начинать как можно скорее.

Di Franco M., Lucchino B., Spaziente M. et al. Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 293.

Перевел с англ. **Геннадий Долинский**