

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 противовоспалительным эффектом. Однако в последнее время появились данные, подтверждающие антидепрессивное действие геспери-дина.

Биохимические механизмы влияния гесперида на депрессию и стресс изучались в ряде научных работ. Так, в исследованиях *in vivo* воздействия гесперида на депрес-сию он восстанавливал сниженные уровни норадреналина, серотонина и дофамина. Антидепрессивный эффект гесперида включает воздействие на серотонинергиче-ские рецепторы 5-HT_{1A}, что подтверждается ослаблением этого эффекта под влия-нием ингибитора синтеза серотонина и антагониста рецепторов 5-HT_{1A}.

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

Особого интереса заслуживает механизм достижения антидепрессивного эффекта гесперида путем его воздействия на калиевые каналы. Так, на поведенческих мо-делях депрессии у животных было продемонстрировано, что блокаторы калиевых каналов (тетраэтиламмоний, харибдотоксин, глибенкламид и апамин) оказывают синергическое с гесперидином антидепрессивное действие. Кроме того, антидепрес-сивный эффект гесперида 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 гесперида на ги-поталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что, в свою очередь, может объ-яснять его антидепрессивное действие. Продолжительный прием гесперида 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 противострессовый эффект гесперида 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 **Игорь Кравченко**

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

Средства базисной терапии

Средства базисной терапии тоже относятся к фак-торам, провоцирующим возникновение инфек-ций, причем степень риска варьирует в зависимо-сти от того, какой из препаратов используют. Так, в большой когорте больных РА прием циклофосфа-мида был связан с наиболее высокой вероятностью возникновения тяжелых инфекций, требующих госпитализации, тогда как азатиоприн лишь не-значительно повышал их частоту. Метотрексат, как оказалось, умеренно увеличивал риск госпитали-зации по поводу пневмонии, тогда как противо-малярийные препараты, лефлуномид, сульфаса-лазин, 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 по-стоянный контроль для своевременного выявления инфекционных осложнений независимо от приме-няемой 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 ми-котических инфекций, таких как *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Aspergillus*, *Pneumocystis* и *Nocardia*. Нарушение функции макрофагов может также обуславливать предрасположенность к бактери-альным инфекциям, как, например, легочным, вызываемым *Pneumococcus* и *Legionella*, или дис-семинированным, причинами которых являются *Salmonella* и *Listeria*. На фоне терапии анти-ФНО препаратами, хотя и реже, могут развиваться ви-русные инфекции, вызываемые вирусом *Varicella zoster* (ВВЗ) и цитомегаловирусом (ЦМВ), как это бывает у больных с иммуносупрессией. Ритукси-маб и анти-CD20-антитела, которые вызывают полное истощение популяции В-клеток, широко используются при лечении системных РЗ. В насто-ящее 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 ука-зывают на повышенную частоту инфекций у боль-ных, принимающих ритуксимаб. Для объяснения этого феномена предложены несколько возмож-ных механизмов. Повышенная восприимчивость к инфекциям может быть связана с нейтропенией и гипогаммаглобулинемией, которые часто воз-никают при повторных назначениях ритуксимаба. Истощение популяции В-клеток, снижение спо-собности к реализации иммунного ответа на воз-действие новых антигенов и антигенпрезентиру-ющей функции В-клеток приводит к нарушению реагирования на влияние микобактерий и пнев-моцист. Хотя до сих пор факт повышения частоты микобактериальных и пневмоцистных инфекций

у принимающих ритуксимаб достоверно не дока-зан, рекомендуется проявлять настороженность и проводить постоянное клиническое и лаборатор-ное наблюдение. Наиболее частые инфекционные осложнения, наблюдающиеся на фоне иммуносу-прессивной терапии, перечислены в таблице.

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

Поскольку ведение таких пациентов сопряжено с большими сложностями, необходимо участие мультисциплинарной команды, включающей специа-листов-ревматологов и инфекционистов, имеющих опыт ведения пациентов, получающих иммуносупрес-сивные препараты. Учитывая потенциально высокую смертность в результате подобных инфекций, исследо-вания должны проводиться быстро, без задержек в ди-агностике. Для этиологического диагноза необходима тщательная оценка клинических и лабораторных дан-ных, в том числе бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и биопсии легких, когда это показано. Таргетную те-рапию следует начинать как можно скорее.

Di Franco M., Lucchino B., Spaziante 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**