

# ГРИНДОЛИС В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ФАРИНГИТОВ: новое решение старой проблемы

Хронический фарингит (ХФ) занимает одно из ведущих мест среди всей патологии лор-органов по распространенности и числу обращений не только к оториноларингологам, но и к врачам общей практики: терапевтам, семейным врачам, педиатрам. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в странах Европы, данной патологией страдает около 7 % взрослого населения [1, 2]; в амбулаторной практике до 70 % обращений к врачу-оториноларингологу связаны именно с ХФ [3]. При этом наиболее часто встречающимся поражением при хроническом фарингите является мезофарингит — воспаление слизистой оболочки ротовой полости, несколько реже наблюдаются назофарингит — воспаление носоглотки и гипофарингит — воспаление глотки и гортани [4].

Хронический фарингит — полиэтиологическое заболевание, в большинстве случаев (70 %) вызванное респираторными вирусами: риновирусом, коронавирусом, аденовирусом, респираторным синцитиальным вирусом [5]. В 15–30 % случаев его причиной могут быть бактериальные патогены —  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, реже — стрептококки групп С и G [6, 12]. Кроме того, немаловажная роль в развитии ХФ отводится рецидивирующим острым воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей, в том числе носа и околоносовых пазух, приводящим к длительному ротовому дыханию, а также общесоматической патологии — заболеваниям желудочно-кишечного тракта, гастрофарингеальному рефлюксу и другим [7–9].

В зависимости от характера развивающихся в слизистой оболочке изменений выделяют катаральный, атрофический и гипертрофический фарингит. Катаральная форма фарингоскопически представляет собой застойную гиперемию, отечность, утолщение слизистой оболочки задней стенки глотки. Патоморфологически отмечаются расширение и стаз вен малого калибра, за счет чего возникает пастозность слизистой оболочки, в периваскулярном пространстве наблюдается периваскулярная клеточная инфильтрация. При данной форме фарингита пациент жалуется на чувство дискомфорта и боль в глотке в виде щекотания и саднения, ощущения инородного тела, стекания слизи по задней стенке глотки, кашель [4, 10].

При осмотре пациентов с гипертрофической формой фарингита можно отметить гиперемию задней стенки глотки, на фоне которой возвышаются гранулы, округлые лимфоидные образования темно-красного цвета или тяжи разной величины, расположенные за задними небными дужками. Для гипертрофического фарингита характерными являются утолщение и уплотнение слизистой оболочки глотки, сопровождающиеся расширением кровеносных и лимфатических сосудов, гиперсекрецией. В периваскулярном пространстве появ-

ляются лимфоциты. Жалобы пациентов, страдающих гипертрофическим фарингитом, аналогичны таковым при катаральном фарингите, однако их интенсивность нарастает, может присоединяться заложенность ушей, исчезающая после совершения глотательных движений [7, 8].

При атрофическом фарингите выявляются сухость, истончение слизистой оболочки задней стенки глотки, местами усыпанной инъецированными сосудами, иногда покрытой корками или вязкой слизью. Патоморфологами отмечено уменьшение величины и размеров слизистых желез, а также десквамация эпителиального покрова. Клинически присутствуют жалобы на боль, сухость и першение в горле [7, 8]. Также пациентов с хроническими фарингитами нередко беспокоят частые ОРВИ, заложенность носа, длительный сухой, иногда приступообразный кашель, прерывистый сон, раздражительность, значительно нарушающие качество жизни больного и снижающие его работоспособность [11].

Множественность этиологии хронических фарингитов и разнообразие их форм диктуют необходимость применения различных терапевтических подходов в лечении данной патологии, успех которых во многом определяется своевременным и рациональным подбором лекарственных препаратов. Так, при фарингите, вызванном  $\beta$ -гемолитическим стрептококком, целесообразно назначение антибактериальных средств, действие которых обеспечивает эрадикацию возбудителя. В остальных случаях важное место в лечении ХФ занимают лекарственные средства, обладающие противовоспалительным действием. Следует обратить внимание, что противовоспалительные средства снижают содержание простагландинов, т.к. ингибируют циклооксигеназу, при этом сохраняется синтез лейкотриенов, часть которых повышает тонус бронхов и способствует загустению слизи. Поэтому в последнее время возрос интерес к применению препаратов, воздействующих на лейкотриеновые рецепторы, а также противовоспалительных средств, ингибирующих в том числе синтез лейкотриенов. Среди них особый интерес представляет натуральный экстракт растения *Grindelia robusta*, который стал основой комплексного препарата Гриндолис (Silvestrini, Италия) [13].

## **Патофизиологические аспекты развития хронического фарингита: роль лейкотриенов в процессах воспаления и ремоделирования**

Вирусное инфицирование при ОРВИ часто является первой фазой хронического фарингита, прокладывая путь для последующего присоединения бактериальной инфекции [24]. В ответ на это развивается воспаление — комплекс защитно-приспособительных реакций организма, влекущий за собой

изменения в организме местного и общего характера. Основными компонентами воспаления являются: альтерация, изменение гемодинамики, экссудация с развитием отека, миграция лейкоцитов, фагоцитоз и пролиферация [14]. В ответ на повреждение тканей патогенным агентом и его фагоцитоз происходит синтез медиаторов воспаления — биогенных аминов (гистамин, серотонин), активных полипептидов и белков (кинины, факторы системы комплемента, ферменты, цитокины), производных арахидоновой кислоты (простагландины группы E, тромбоксаны, лейкотриены, активные формы кислорода) [14]. Простагландины и лейкотриены являются конечными продуктами метаболизма фосфолипидов клеточной мембраны. Гиперфункция простагландинов обусловлена активацией фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления [4].

Цистеиниловые лейкотриены (C4, D4 и E4) — ключевые медиаторы острого и хронического воспаления, состоящие из биологически активных жирных кислот, образующихся из арахидоновой кислоты под воздействием 5-липоксигеназы. Поскольку впервые эти медиаторы были выделены из лейкоцитов и имеют конъюгированную триеновую структуру, они были названы лейкотриенами (ЛТ) [15].

Лейкотриены продуцируются на плазматической мембране воспалительных (эозинофилы, моноциты, макрофаги, тучные клетки, базофилы, лимфоциты, дендритные клетки) и структурных клеток (эпителиальные, гладкомышечные, фибробласты, миоциты) [15] при воздействии патогенных агентов. В результате связывания с рецепторами, прежде всего субтипа 1, на клетках-мишенях ЛТ увеличивают сосудистую проницаемость, усиливают продукцию слизи, уменьшают мукоцилиарный транспорт, увеличивают хемотаксис эозинофилов в дыхательных путях, индуцируют бронхоспазм, вызывают ремоделирование дыхательных путей [16]. Более того, ингибирование циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты снижает концентрацию простагландинов и одновременно реципрокно увеличивает содержание лейкотриенов. Это, в свою очередь, приводит к отеку слизистой оболочки, загустению секрета, нарушению его оттока, что нередко чревато замедлением процесса выздоровления и развитием осложнений.

Все это послужило стимулом к разработке и созданию препаратов, воздействующих на лейкотриеновый путь и являющихся антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Они предотвращают активность лейкотриенов, блокируют активность 5-липоксигеназы, тем самым уменьшая воспаление и ремоделирование дыхательных путей — метаплазию слизистых клеток, утолщение гладкомышечного слоя, субэпителиальное отложение коллагена [16].

### **Воздействие Гриндолиса на лейкотриеновые рецепторы: фокус на экстракт гринделии (*Grindelia robusta*)**

Гриндолис (Silvestrini, Италия) — комплексный препарат на основе экстракта гринделии (*Grindelia robusta*) 50 мг; также в его состав входят ацерола (*Malpighia punicifolia*) 50 мг, прополис 150 мг, экстракт мяты перечной (*Mentha piperita*) 3,9 мг и эвкалипта (*Eucalyptus globulus*) 1,95 мг. Все составляющие Гриндолиса дополняют эффекты друг друга, обеспечивают синергизм и усиление его действия. Это способствует более эффективному устранению симптомов воспаления в горле, разжижению мокроты, улучшению ее выведения из дыхательных путей, а также препятствует дальнейшему распространению воспаления по дыхательным путям [17].

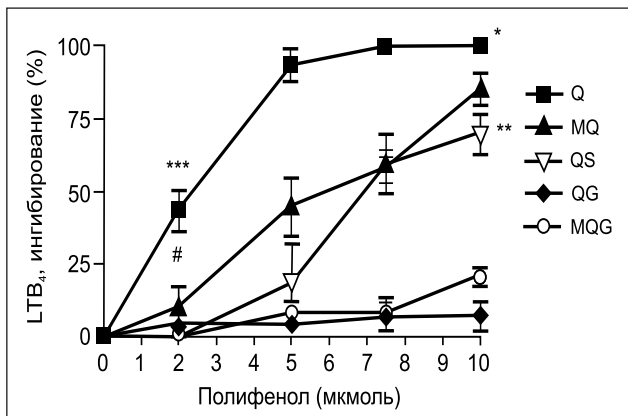
Ключевая роль в этом принадлежит экстракту гринделии (*Grindelia robusta*). Гринделия содержит флавоноиды — метиловые и диметиловые эфиры кверцетина и кемпферола, которые купируют спазм дыхательных путей и улучшают отхождение мокроты. Действие этих соединений связывают со способностью гринделии снижать уровень медиаторов воспаления, в том числе лейкотриенов, и активность провоспалительных цитокинов, что обуславливает их противовоспалительное и спазмолитическое действие [17, 18].

Результаты исследований последних лет подтверждают влияние флавоноидов, содержащихся в экстракте гринделии, на лейкотриеновый путь воспалительной реакции. В работе, проведенной W.M. Loke et al. (2008), была выявлена способность эфиров кверцетина, содержащихся в *Grindelia robusta*, снижать выработку лейкотриенов моноцитами и нейтрофилами в очаге воспаления (рис. 1, 2) [18]. В исследовании L. Krenna et al. (2009) была продемонстрирована противовоспалительная активность флавоноидных фракций экстракта гринделии, реализуемая за счет ингибирования эластазы нейтрофилов [19].

В исследовании La et al. (2010) показано, что флавоноидная фракция гринделии обладает противовоспалительным эффектом. Это проявлялось статистически достоверным дозозависимым снижением уровня медиаторов воспаления (IL-6, TNF- $\alpha$ , RANTES, MCP-1, PGE2) и металлопротеиназ (MMP-1, -3, -7, -8, -9, -13) [20]. В исследовании Verma et al. (2010) экстракт гринделии на 50 % снижал уровень секреции IL-1 $\beta$  и IL-12.

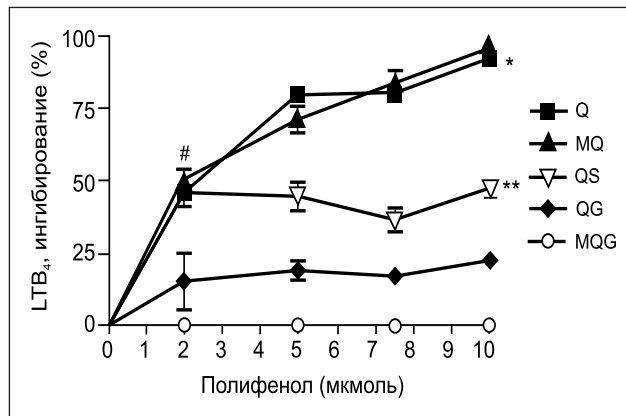
Оценка клинических эффектов экстракта *Grindelia robusta* продемонстрировала ее способность содействовать уменьшению симптомов острого фарингита и трахеобронхита, в том числе снижать тяжесть кашля, препятствовать загустеванию мокроты, облегчать ее выведение, что во многом опеределается антилейкотриеновым действием экстракта [17, 18].

Вышеперечисленные исследования и успешный опыт применения *Grindelia robusta* позволили внести ее в Европейский формуляр лекарственных растений ESCOP (2009) как антиастматическое и бронхолитическое средство и зафиксировать ее полезные свойства в отчете ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) в 2012 году [17].



**Рисунок 1.** Ингибирование лейкотриена В ( $LTB_4$ ) в периферических нейтрофилах кверцетином (Q), 3'-О-метилкверцетином (MQ), кверцетин-3'-О-сульфатом (QS), кверцетин-3'-О-глюкуринидом (QG) и 3'-О-метилкверцетин-3'-О-глюкуринидом (MQG) в концентрации до 10 мкмоль ( $n = 5$ )

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению со всеми метаболитами кверцетина с использованием сравнения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) (ANOVA); \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с QG и MQG с использованием AUC (ANOVA); \*\*\* —  $p < 0,05$  для Q по сравнению с QS, QG, MQG при 2 мкмоль (ANOVA); # —  $p < 0,05$  для MQ по сравнению с QS, QG и MQG при 2 мкмоль (ANOVA).



**Рисунок 2.** Ингибирование лейкотриена В ( $LTB_4$ ) в периферических моноцитах кверцетином (Q), 3'-О-метилкверцетином (MQ), кверцетин-3'-О-сульфатом (QS), кверцетин-3'-О-глюкуринидом (QG) и 3'-О-метилкверцетин-3'-О-глюкуринидом (MQG) в концентрации до 10 мкмоль ( $n = 3$ )

**Примечания:** \* —  $p < 0,001$  для Q и MQ по сравнению с QS, QG и MQG с использованием сравнения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) (ANOVA); \*\* —  $p < 0,001$  для QS по сравнению с Q, MQ, QG и MQG с использованием (AUC) (ANOVA); # —  $p < 0,05$  для Q, MQ и QS по сравнению с QG, MQG при 2 мкмоль (ANOVA).

### Важные эффекты других компонентов Гриндолиса [13]

Ацерола (*Malpighia puniceifolia*) демонстрирует мощные антиоксидантные свойства благодаря высокому содержанию витамина С,  $\beta$ -каротина и минеральных солей. Прополис способствует репарации тканей, оказывает капилляроукрепляющий, противовоспалительный и антибактериальный эффекты. Мята перечная (*Mentha piperita*) оказывает противовирусное, антибактериальное и противогрибковое действие, а также обладает противоотечным и противовоспалительным эффектом благодаря содержанию ментола, метилового эфира и прочих производных монотерпенов. Эвкалипт (*Eucalyptus globulus*) часто применяют в комплексном лечении воспаления верхних и нижних отделов дыхательных путей, фарингитах, синуситах, ОРВИ благодаря антисептическому, антибактериальному, антиоксидантному, анальгезирующему и противовоспалительному действию.

### Гриндолис: рекомендации и схема применения

Гриндолис может быть рекомендован при острых и хронических фарингитах, фаринготонзиллитах, бронхитах, ринитах, ОРВИ, гриппе, простудных заболеваниях для облегчения симптомов боли в горле, насморка, улучшения разжижения мокроты и ее выведения из дыхательных путей. Кроме того, Гриндолис применяется как диетическая добавка к рациону питания и

дополнительный источник биологически активных веществ природного происхождения [13].

Препарат выпускается в форме пастилок. Взрослому назначается по 1 пастилке 4 раза в день до приема пищи. Пастилку необходимо держать во рту до полного растворения, после чего в течение 15–20 минут следует воздержаться от употребления пищи и напитков.

### Выводы

1. Хронические фарингиты — широко распространенная проблема. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в странах Европы, хроническим фарингитом страдает около 7 % взрослого населения; в амбулаторной практике до 70 % обращений к врачу-оториноларингологу связаны именно с ХФ.

2. Хронический фарингит — полиэтиологическое заболевание, в большинстве случаев (70 %) вызванное респираторными вирусами: риновирусом, коронавирусом, аденовирусом, респираторным синцитиальным вирусом. В 15–30 % случаев его причиной могут быть бактериальные патогены —  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, реже — стрептококки групп С и G.

3. При фарингите, вызванном  $\beta$ -гемолитическим стрептококком, целесообразно назначение антибактериальных средств, действие которых обеспечивает эрадикацию возбудителя. В остальных случаях важное место в лечении ХФ занимают лекарственные средства, обладающие противовоспалительным действием.

4. На сегодняшний день особый интерес в лечении хронических фарингитов представляют противовоспалительные средства, способные ингибировать синтез лейкотриенов. К ним относится экстракт гринделии (*Grindelia robusta*), который входит в состав комплексного средства Гриндолис (Silvestrini, Италия).

5. Лейкотриены увеличивают сосудистую проницаемость, усиливают продукцию слизи, уменьшают мукоцилиарный транспорт, увеличивают хемотаксис эозинофилов в дыхательных путях, индуцируют бронхоспазм, вызывают ремоделирование дыхательных путей.

6. Гриндолис, а именно входящий в его состав экстракт гринделии (*Grindelia robusta*), воздействует на лейкотриеновый путь воспалительной реакции при хроническом фарингите, что клинически проявляется уменьшением боли в горле, тяжести кашля, разжижением мокроты и облегчением ее выведения.

7. Гринделия внесена в Европейский формуляр лекарственных растений ESCOP (2009) как антиастматическое и бронхолитическое средство, а ее полезные свойства зафиксированы в отчете ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) в 2012 году [17].

8. Гриндолис может быть рекомендован при острых и хронических фарингитах, фаринготонзиллитах, бронхитах, ринитах, ОРВИ, гриппе, простудных заболеваниях для облегчения симптомов боли в горле, насморка, улучшения разжижения мокроты и ее выведения из дыхательных путей. Кроме того, Гриндолис применяется как диетическая добавка к рациону питания и дополнительный источник биологически активных веществ природного происхождения.

#### Список литературы

1. Арцимович Н.Г., Корнев А.В., Чугунов В.С. и др. Фарингит как один из ранних симптомов синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Мат-лы Всероссийского симпозиума «Проблемы иммунологии в оториноларингологии». СПб., 1994. С. 55-56.
2. Адеишвили П.С., Шамшева О.В., Осипов Г.А. Дисбиотические нарушения микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки и их роль в этиопатогенезе инфекционного мононуклеоза. Вестник РГМУ. 2013. 3. С. 44-47.
3. Плужников М.С., Панова Н.В., Левин М.Я. и др. Фарингит (клинико-морфологические аспекты и криохирургия). СПб.: Диалог, 2006. 120 с.
4. Соболев В.П., Карпова О.Ю., Артамонова П.С. Новые возможности лечения воспалительных заболеваний глотки. Consilium Medicum. 2018. 20 (11). С. 30-32. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000026.
5. Schappert S.M., Rechtsteiner E.A. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. Natl. Health Stat. Report. 2008. 8. P. 1-29.
6. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2012. 55 (10). P. 1279-82.
7. Пальчун В.Т. и др. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
9. Морозова С.В. Перспективные направления медикаментозной терапии воспалительных заболеваний носа, околоносовых пазух и глотки. Южно-Российский мед. журн. 2003. 5-6. С. 9-12.
10. Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А. и др. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы в оценке этиопатогенеза. Архивь внутренней медицины. 2019. № 1.
11. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. КМАХ. 2007. 9 (1). С. 20-33.
12. Gwaltney J.M. The common cold. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4<sup>th</sup> ed. NY: ChurchillLivingstone. 1996. 6. 561 p.
13. Инструкция по применению препарата Гриндолис. <https://www.medcentre.com.ua/medikamenty/grindolis.html>
14. Войнов В.А. Атлас по патофизиологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. С. 52-7.
15. Баранова И.А. Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы. Consilium Medicum. 2014. 11. С. 18-22.
16. Henderson W.R. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. 173. 718.
17. Гриндолис: природа против боли в горле! Аптека. 2019. № 32 (1203).
18. Ковалев В.Н., Журавель И.А., Ковалева-Загравская И.В. Гринделия растопыренная — перспективное лекарственное растение. Провизор. 2000. № 9.
19. Krenna L., Wollenweber E., Steyrleuthner K., Görick C., Melzig M.F. Contribution of methylated exudate flavonoids to the anti-inflammatory activity of *Grindelia robusta*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X09000483>
20. La V.D., Lazzarin F., Ricci D., Fraternali D. Active principles of *Grindelia robusta* exert antiinflammatory properties in a macrophage model. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.3195>.

Подготовила Татьяна Чистик ■