

# НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА

Хронический фарингит (ХФ) – это часто встречающееся заболевание, не связанное с инфекциями и не требующее назначения системной антибиотикотерапии. К развитию ХФ приводит множество неинфекционных причин. Несмотря на их разнообразие и вариабельность, в основе патогенеза ХФ лежит воспалительный процесс слизистой оболочки ротоглотки. Основным симптомом этого процесса является боль в горле, которую с успехом могут купировать препараты местного действия.

**Ключевые слова:** хронический фарингит, боль в горле, бензидамин.

S.YA. KOSYAKOV, I.B. ANGOTOVA, A.N. ISAMOV

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

## NON-INFECTIOUS CAUSES OF CHRONIC PHARYNGITIS

Chronic pharyngitis (CP) is a common disease that is not associated with infections and does not require administration of any systemic antibiotic therapy. Many non-infectious factors cause CP. Despite diversity and variability of factors, the inflammatory process of the pharyngeal mucosa lie at the root of the pathogenesis of CP. A sore throat is the main symptom of this process, which can be successfully relieved with local drugs.

**Keywords:** chronic pharyngitis, sore throat, benzydamine.

Основной симптом хронического фарингита (ХФ) – боль в горле, что является частой причиной обращения за медицинской помощью. Это очень распространенная жалоба – третья по счету на амбулаторном приеме [1].

По поводу определения ХФ в публикациях консенсус отсутствует. В.Т. Пальчун считает, что ХФ – это воспаление слизистой оболочки задней стенки глотки, развивающееся как следствие острого воспаления при неадекватном лечении и неустранимых этиологических факторах [2]. Но, по зарубежным оценкам, только 1–2% острых воспалений глотки прогрессируют и приводят к рецидивирующим или хроническим заболеваниям. В большинстве случаев острый фарингит возникает при острой респираторной вирусной инфекции и не требует никакого лечения, т. к. проходит самостоятельно за несколько дней, поэтому трудно представить, чтобы острый процесс в ротоглотке переходил в хронический. А.С. Лопатин дает клиническое определение: ХФ – это хроническое воспаление слизистой оболочки глотки, которое сопровождается болями, першением или дискомфортом в горле [3]. Е.В. Носуля определяет ХФ так: это длительное воспаление слизистой оболочки глотки, характеризующееся при гипертрофическом фарингите гиперемией, утолщением задней и боковых стенок, язычка, нередко – наличием скудного слизистого отделяемого на поверхности задней стенки глотки, гиперплазией лимфаденоидной ткани (гранул на задней стенке глотки и боковых валиков, расположенных за задними небными дужками). При суб- и атрофическом фарингите слизистая оболочка глотки выглядит истонченной, сухой. На поверхности задней стенки глотки часто видны подсыхающая слизь, корки [4]. Необходимо отметить, что классификация ХФ по характеру изменения

слизистой оболочки задней стенки глотки, которая предполагает простую (катаральную), гипертрофическую (гранулезную), атрофическую и смешанную форму, основана не на гистологическом исследовании, а лишь на визуальном субъективном мнении врача. Кроме того, она не дает понимания причины развития фарингита и тем более не определяет способы лечения. Более лаконичное определение дают В. Renner et al.: ХФ – это воспаление ротоглотки [5]. Они отмечают, что часто в публикациях фарингит называют «болями в горле» (sore throat). При анализе англоязычных поисковых систем при запросе «chronic pharyngitis» Pubmed выдает 2786, Medscape – 1019, Cochrane – 1578 публикаций, однако при детальном рассмотрении информация относится либо к стрептококковому тонзиллиту/фарингиту, либо к хроническому тонзиллиту (русскоязычные медицинские журналы). Ни один из авторов не определяет сроки присутствия симптомов ХФ. В этой статье речь пойдет о воспалении слизистой оболочки ротоглотки, при котором боль в горле беспокоит пациентов более 4-х нед. в году.

Большинство авторов не связывают ХФ с какими-либо микроорганизмами. В отличие от острого фарингита, который почти повсеместно признан инфекционным заболеванием, ХФ может быть отнесен к ряду важных неинфекционных заболеваний глотки. Очень редко развитие ХФ возможно при туберкулезе.

К этиологическим факторам ХФ Е.В. Носуля относит заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной систем, неблагоприятные внешнесредовые (климатические и профессиональные) факторы, а также курение и злоупотребление алкоголем, аллергию, хронический риносинусит, назальную обструкцию. А.С. Лопатин счита-

ет, что ХФ является не самостоятельным заболеванием, а проявлением патологии всего ЖКТ: хронического атрофического гастрита, холецистита, панкреатита. Попадание кислого желудочного содержимого в глотку во время сна при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и грыжах пищеводного отверстия диафрагмы нередко является скрытой причиной развития катарального ХФ, причем в этом случае без устранения основной причины заболевания любые методы местного лечения дают недостаточный и непродолжительный эффект [3]. J. Poelmans считает ХФ распространенным внепищеводным проявлением ГЭРБ, которое называется ларингофарингеальным рефлюксом [6]. Высокий гастроэзофагеальный рефлюкс выявлен у 83,7% пациентов, страдающих ХФ.

Тонзиллэктомия приводит к развитию атрофических изменений в слизистой оболочке глотки. Фарингит часто развивается при постоянно затрудненном носовом дыхании. Он может быть вызван не только переходом на дыхание через рот, но и злоупотреблением сосудосуживающими каплями, которые стекают из полости носа в глотку и оказывают там ненужное анемизирующее действие. Предрасполагающими факторами развития ХФ могут быть: эндокринные расстройства (менопауза, гипотиреозидизм и др.), авитаминоз А, сахарный диабет, сердечная, легочная и почечная недостаточность.

B. Renner et al. отмечают, что неинфекционные причины ХФ имеют важное значение, хотя их распространенность и случаи инфекции недостаточно хорошо документированы (возможно, потому, что это дорогостоящая и трудная область для изучения) [5]. Неинфекционные причины ХФ чрезвычайно разнообразны и включают в себя физико-химические факторы и факторы окружающей среды.

Определенные триггеры могут вызвать постоянное раздражение глотки. К ним относятся: табачный дым, промышленные или бытовые поллютанты, жевательный табак, употребление острой или горячей пищи, алкоголя. Важное значение имеют факторы окружающей среды, включая общее загрязнение воздуха, специфическое загрязнение, связанное с военными действиями, террористическими актами или промышленностью, и загрязнение, возникающее в помещениях.

Курение является фактором риска развития длительных болей в горле как у самих курильщиков, так и у тех, кто подвергается пассивному курению. Курение сигарет было значительно связано с болью в горле и кашлем у студентов американских колледжей, а частота выкуривания сигарет коррелировала с болью в горле у японских женщин [7]. Пассивное курение было причиной боли в горле у 46 французских некурящих, у 382 австралийских некурящих рабочих и некурящих работников австралийских ночных клубов и казино [8]. Кроме того, отмечена значительная взаимосвязь между воспалением горла у детей и курением матерей. Табачный дым раздражает плоский эпителий слизистой оболочки ротоглотки, вызывая его повреждение, замедляет мукоцилиарный клиренс и нарушает иммунный ответ [9]. Никотин связывается с никотиновыми ацетилхолиновыми рецеп-

торами на сенсорных нейронах, и это один из предлагаемых механизмов раздражения и боли, вызванных сигаретным дымом. Курение также изменяет резидентную флору, предрасполагающую к инфекции. И наоборот, воздержание от курения в течение 1 нед. вызывает значительное увеличение сообщений о болях в горле и других симптомах простуды. Возможно, это связано с уменьшением уровня секреторного иммуноглобулина А [10]. Кроме того, причиной этого неожиданного наблюдения может быть сенсбилизация никотиновых (ацетилхолиновых) рецепторов.

Различные факторы окружающей среды были названы причинами боли в горле, включая общее загрязнение воздуха, специфическое загрязнение, в т. ч. в помещениях. Однако, поскольку данные часто являются эпидемиологическими, а отдельные загрязнители редко выделяются изолированно, не всегда можно определить точную причину возникновения симптомов.

Загрязнение окружающей среды озоном, оксидом азота и пылью является распространенной причиной боли в горле. Основной повреждающий механизм озона включает в себя его прямое воздействие на мембраны клеток и дыхательных путей, при котором продукты окисления липидов активируют специфические липазы, высвобождая эндогенные медиаторы воспаления, такие как простагландин Е, IL8, тромбосан В2 и пептид, связанный с геном кальцитонина. Прямой химический механизм может лежать в основе раздражающего воздействия некоторых загрязнителей окружающей среды. Например, в присутствии металлических катализаторов и влажного воздуха SO<sub>2</sub> образует серную кислоту и сульфат аммония [11]. Другие загрязнители, вероятно, включают NO<sub>2</sub>, а также оксид бора и борную кислоту. Боль в горле в ответ на химические запахи может быть вызвана раздражением самих одорантов или сопутствующих загрязнителей. Нейрогенное воспаление может отвечать за реакцию дыхательных путей на твердые частицы и другие экологические раздражители, такие как озон или диоксид серы. Предполагается, что раздражители взаимодействуют с каналами транзитного рецепторного потенциала (TRP). Эти ионные каналы обнаруживаются на сенсорных нервных волокнах, а также в иммунных и неиммунных клетках дыхательных путей, и их активация приводит к высвобождению нейропептидов, таких как пептид, связанный с геном кальцитонина, и вещество Р, которые вызывают воспаление [12]. Каналы TRP обычно участвуют в обнаружении тепловых, механических и химических раздражителей, которые необходимы для выживания. У детей в Гонконге боль в горле уменьшилась, когда уровни содержания серы в топливе снизились [13]. Воздействие выбросов транспортных средств вызывало боль в горле и ХФ у водителей и таксистов в Шанхае. Выявлена корреляция между отсутствием кондиционирования воздуха и частым воспалением горла у водителей гонконгских автобусов и трамваев. Пожары являются важными источниками загрязняющих веществ во всем мире [14]. А в США у некурящих женщин каждый час использования камина ассоциировался с (неболь-

шим, но измеримым) увеличением числа эпизодов боли в горле. После обрушения башен Всемирного торгового центра в США в результате теракта отмечались нехарактерные воздействия окружающей среды, которые вызвали респираторный синдром. Были исследованы 10 378 пожарных, у которых боль в горле была редкой до катастрофы (3,2% сообщили о частой боли в горле), но в последующий год после нее 62,4% исследованных имели респираторный симптом [14]. При извержениях вулканов выделяются диоксид серы и другие газы, которые могут реагировать с атмосферными компонентами и вызывать боль в горле. Загрязнение воздуха в помещениях вызывает болевой синдром, включая боль в горле. Предполагается, что основным источником загрязняющих веществ являются слабо поддерживаемые влажностержащие системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха. Распространенность симптомов у людей выше в зданиях, вентилируемых механически, или с кондиционированием воздуха по сравнению с естественно вентилируемыми зданиями. Излишняя влажность и наличие грибов в зданиях также могут вызывать боль в горле. Но и недостаток влажности влияет на общую интенсивность симптомов ХФ [15]. Температура окружающего воздуха также может влиять на слизистые оболочки, вызывая симптомы ХФ. Так, у людей, регулярно работающих в холоде, часто возникают ринит и боль в горле, а также изменения функции легких. Популяционное исследование показало, что низкая температура, так же как и низкая влажность, повышает риск возникновения болей в горле [16].

К возникновению болей в горле приводит вдыхание выбросов выхлопных газов, вредных примесей и паров, которые загрязняют воздух в результате работы целлюлозных и деревообрабатывающих производств, цементных и кирпичных заводов. В нескольких исследованиях было подтверждено, что различные химические вещества: оксиды азота, летучие органические соединения, образующиеся при сжигании газа, органические растворители для трафаретной печати, оксид бора, борная кислота и пыль бура, фторированные углеводороды, охлаждающие жидкости в металлообрабатывающей промышленности, трихлорид азота из крытых бассейнов, а также разливы нефти вызывают боли в горле [17]. В полиграфической промышленности, в которой используются несколько химических веществ, включая органические растворители, наполнители и чернила, сообщалось о более высокой, чем ожидалось, заболеваемости ХФ.

Симптомы ХФ могут быть связаны с профессиональной деятельностью. Жалобы на боль в горле часто встречаются у животноводов и работников очистных сооружений. Боль в горле также была значительно более распространена у сборщиков твердых отходов в сравнении с другими работниками. Воздействие пестицидов является причиной фарингита у фермеров по сравнению с другими работниками в Объединенных Арабских Эмиратах [18]. Эти исследования показывают, что раздражители, включая химические вещества, пары и газы, являются причинами боли в горле.

Кроме болей в горле пациентов с ХФ беспокоят першение или дискомфорт в горле, а также стекание по задней стенке глотки (постназальный синдром – «post-nasal drip»), постоянное покашливание. В глотке сосредоточены рецепторы, которые обладают высокой чувствительностью к различным эндо- и экзогенным воздействиям. Однако независимо от типа воздействия в ответ развивается воспалительный процесс.

Так, у нью-йоркских пожарных, участвовавших в ликвидации последствий теракта 11 сентября 2001 г., выявили повышенный уровень металлопротеиназы-9, нейтрофилов и эозинофилов. Воспалительный ответ после интубации трахеи был воспроизведен в модели на свиньях с повышенными уровнями ИЛ-6 и полиморфноядерных лейкоцитов, обнаруженными в жидкости, полученной при промывании трахеи. Однако точная локализация рецепторов, при помощи которых реализуется механизм развития послеоперационных болей в горле, остается неизвестной. Удивительно, но похоже, что слизистая оболочка носовой полости реагирует на аллергены и холодный сухой воздух, выделяя гистамин, лейкотриены, простагландин D2 и ТАМЕ-эстеразу. Выделить медиаторы воспаления и подсчитать количество воспалительных клеток в верхних дыхательных путях (ВДП) у работающих с кипящим топливным маслом удалось М.А. Woodin et al. Воспалительный процесс был опосредован повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ) 8, а также рекрутированием и активацией полиморфноядерных лейкоцитов. Эти данные свидетельствуют о том, что воздействие золы топливного масла приводит к острому воспалению ВДП. Данные изменения были связаны со значительно повышенными уровнями твердых частиц <10 микрон и концентрацией ванадия в ВДП [19].

Итак, ХФ – это воспалительное заболевание глотки, вызываемое неинфекционными факторами, симптомы которого отмечаются более 4-х нед. в году.

Одним из средств лечения ХФ являются препараты местного действия. Необходимо отметить многообразие существующих лекарственных средств для лечения заболеваний ротоглотки, различающихся по составу и лекарственной форме. В их число могут входить антисептики, бактериальные лизаты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При ХФ не всегда удается выявить причинный фактор раздражения, инфекционный процесс при ХФ наблюдается очень редко, поэтому использование антисептиков необходимо ограничить. Воспаление, возникающее при воздействии любого раздражающего неинфекционного фактора, возможно устранить применением НПВП. Бензидамин – НПВП, который обеспечивает анальгетическое, противоотечное, анестетическое действие.

В основном противовоспалительный эффект бензидamina осуществляется за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов. Однако бензидамин вызывает значительное ингибирование миграции моноцитов, что способствует его противовоспалительной активности [20]. Кроме того, бензидамин ингибирует образование реакционно-способных видов кислорода нейтрофилами; ингибирует агрегацию и адгезию лейкоцитов.

В отличие от других НПВП бензидамин не ингибирует циклооксигеназы (ЦОГ), а стабилизирует мембраны, что приводит к местной анестезии. Поэтому у препарата отсутствует гастротоксичность, его можно применять у пациентов с заболеваниями ЖКТ [21]. Еще одним преимуществом бензидамина является его невмешательство в метаболизм арахидоновой кислоты, что позволяет его использовать у пациентов с аспириновой триадой.

Бензидамин обладает антимикробными свойствами. При низких концентрациях он оказывает фунгистатическое действие из-за нарушения обмена дрожжей, а при более высоких концентрациях он является фунгицидом из-за прямого повреждения цитоплазматической мембраны [22]. Поэтому обоснованно его использование при дисбиозе ротоглотки после приема системных антибиотиков.

При сравнении лекарственных форм препаратов для местного применения в глотке, в котором участвовали спреи, растворы для полоскания, леденцы и таблетки для

рассасывания, было выявлено, что чем дольше лекарственное вещество остается на слизистой оболочке ротоглотки, тем оно эффективнее. Поэтому твердые лекарственные средства (леденцы и таблетки для рассасывания) имеют преимущества перед растворами для полоскания и спреями [23].

Бензидамин имеет показания к применению и с высокой эффективностью применяется при острых фарингитах [24]. Кроме того, бензидамин широко используется в клинической практике для местного лечения воспалительных состояний, включая оральный мукозит и ХФ, связанные с лучевой терапией. С учетом выраженного противовоспалительного и обезболивающего эффекта, селективности таблетки бензидамина для рассасывания с успехом могут применяться при болях в горле, вызванных любыми раздражителями при ХФ.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ebell MN, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*, 2000, 284(22): 2912-2918.
- Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология: учебник для вузов. 2-е изд., испр. и доп. 2008. 656 с. /Palchun VT, Magomedov MM, Luchikhin LA. Otolaryngology: a textbook for higher educational institutions. 2<sup>nd</sup> revised and enlarged edition. 2008. 656 p.
- Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. *PMЖ*, 2001, 16: 694. /Lopatin AS. Treatment of acute and chronic pharyngitis. *RMJ*, 2001, 16: 694.
- Носуля Е.В. Диагностика и лечение заболеваний глотки: Учеб. пособие. М: Аванпорт, 2014. С. 19. /Nosulya EV. Diagnosis and treatment of diseases of the pharynx: a study guide. М: Аванпорт, 2014. P. 19.
- Renner B, Mueller CA, Shepard A. Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflamm Res*, 2012, 61(10): 1041-1052.
- Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(5): 327-334.
- Asahi S, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, Ojima T et al. Respiratory symptoms correlating to smoking prevalence: the national nutrition survey and the national life-style survey in Japan. *J Epidemiol*, 2003, 13(4): 226-231.
- Wakefield M, Cameron M, Inglis G, Letcher T, Durkin S. Second hand smoke exposure and respiratory symptoms among casino, club, and office workers in Victoria, Australia. *J Occup Environ Med*, 2005, 47(7): 698-703.
- Renner B, Meindorfner F, Kaegler M, Thurauf N, Barocka A, Kobal G. Discrimination of R and S-nicotine by the trigeminal nerve. *Chem Senses*, 1998, 23: 602.
- Griesel AG, Germishuys PJ. Salivary immunoglobulin A levels of persons who have stopped smoking. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999, 87(2): 170-173.
- Veronesi B, Oortgiesen M. Neurogenic inflammation and particulate matter (PM) air pollutants. *Neurotoxicology*, 2001, 22(6): 795-810.
- Perez-Padilla R, Schilman A, Riojas-Rodriguez H. Respiratory health effects of indoor air pollution. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(9): 1079-1086.
- Peters J, Hedley AJ, Wong CM, Lam TH, Ong SG, Liu J et al. Effects of an ambient air pollution intervention and environmental tobacco smoke on children's respiratory health in Hong Kong. *Int J Epidemiol*, 1996, 25(4): 821-828.
- Webber MP, Gustave J, Lee R, Niles JK, Kelly K, Cohen HW et al. Trends in respiratory symptoms of fire fighters exposed to the world trade center disaster: 2001-2005. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(6): 975-980.
- Reinikainen LM, Jaakkola JJ. Effects of temperature and humidification in the office environment. *Arch Environ Health*, 2001, 56(4): 365-368.
- Mäkinen TM, Juvonen R, Jokelainen J, Harju TH, Peitso A, Bloigu A et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respir Med*, 2009, 103(3): 456-462.
- Lyons RA, Temple JM, Evans D, Fone DL, Palmer SR. Acute health effects of the Sea Empress oil spill. *J Epidemiol Community Health*, 1999, 53(5): 306-310.
- Bener A, Lestringant GG, Beshwari MM, Pasha MA. Respiratory symptoms, skin disorders and serum IgE levels in farm workers. *Allerg Immunol (Paris)*, 1999, 31(2): 52-56.
- Woodin MA, Hauser R, Liu Y, Smith TJ, Siegel PD, Lewis DM et al. Molecular markers of acute upper airway inflammation in workers exposed to fuel-oil ash. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(1): 182-187.
- Riboldi E, Frascaroli G, Transidico P, Luini W, Bernasconi S, Mancini F et al. Benzydamine inhibits monocyte migration and MAPK activation induced by chemotactic agonists. *Br J Pharmacol*, 2003 Sep, 140(2): 377-383.
- Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*, 1998, 6(2): 95-107.
- Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Sansonetty F, Martinez-De-Oliveira J, Fonseca AF, Mårdh PA. Antifungal activity of local anesthetics against *Candida* species. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2000, 8(3-4): 124-137.
- Limb M et al. Scintigraphy can be used to compare delivery of sore throat formulations. *Int J Clin Pract*, 2009 Apr, 63(4): 606-612.
- Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э., Славинская И.С., Фариков С.Э. Важные нюансы воспалительного процесса в ротоглотке и выбор тактики оптимального лечения. *Медицинский Совет*, 2017, 16: 48-54. / Savlevich EL, Doroshenko NE, Slavinskaya IS, Farikov SE. Important nuances of the inflammatory process in the oropharynx and the choice of optimal management of the disease. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 16: 48-54.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Анготоева Ирина Борисовна** – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

**Косяков Сергей Яковлевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

**Исамов Артём Низаметдинович** – ординатор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия