



© В. А. Белов, 2024
УДК 115.4 : 616.322-002-036.12
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-11-18>

В. А. Белов^{1, 2*}

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

КОНТИНУУМ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА С ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ

Поступила в редакцию 13.07.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Континуум переходных состояний рассматривается как концепция развития изменений небных миндалин от вариантов нормы через функциональные отклонения и пограничные состояния к нарушению функции (от развития хронического тонзиллита к возникновению различных сопряженных заболеваний). В основе этого процесса лежат изменения, происходящие на разных уровнях — от молекулярно-генетического, биохимического и далее в область клинических проявлений. В развитии хронического тонзиллита начиная от первых проявлений болезни могут быть выделены следующие этапы: условно здоровые, скрытые формы болезни, активные формы патологического процесса. Контроль факторов риска создает основу для перехода от лечения уже возникшего хронического тонзиллита к профилактическим воздействиям на донозологическом этапе, сбалансированному и научно обоснованному персонализированному подходу в интересах пациента. Моделирование переходных процессов состояния организма возможно на пути построения математических моделей.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, небные миндалины, континуум переходных состояний, патогенез, факторы риска

Для цитирования: Белов В. А. Континуум хронического тонзиллита с общепатологических позиций. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):11 – 18. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-11-18>.

* **Автор для связи:** Владимир Алексеевич Белов, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. E-mail: belov_v_a@mail.ru.

Vladimir A. Belov^{1, 2*}

¹ Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University
2, Taldomskaya str., Moscow, Russia, 125412

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
2/1, Barricadnaya str., Moscow, Russia, 125993

THE CONTINUUM OF CHRONIC TONSILLITIS FROM A GENERAL PATHOLOGICAL STANDPOINT

Received 13.07.2024; accepted 13.09.2024

Summary

The continuum of transitional states is considered as a concept of the development of changes in the palatine tonsils from normal variants, through functional deviations and borderline states, to impaired function (from the development of chronic tonsillitis to the occurrence of various associated diseases). This process is based on changes occurring at different levels — from molecular genetic, biochemical and further into the field of clinical manifestations. In the development of chronic tonsillitis, starting from the first manifestations of the disease, the following stages can be distinguished: conditionally healthy, latent forms of the disease, active forms of the pathological process. The control of risk factors creates the basis for the transition from the treatment of chronic tonsillitis that has already arisen to preventive measures at the prenosological stage, a balanced and scientifically based personalized approach in the interests of the patient. Modeling of transient processes of the body state is possible on the way of building mathematical models.

Keywords: chronic tonsillitis, palatine tonsils, continuum of transitional states, pathogenesis, risk factors

For citation: Belov V. A. The continuum of chronic tonsillitis from a general pathological standpoint. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):11–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-11-18>.

* **Corresponding author:** Vladimir A. Belov, Pirogov Russian National Research Medical University, 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia. E-mail: belov_v_a@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронического тонзиллита остается одним из приоритетных направлений в оториноларингологии. Несмотря на многоплановые исследования и определенные достижения в разработке и оптимизации лечебно-диагностического алгоритма, частота хронической патологии миндалин в настоящее время возросла в 1,5–1,8 раза по сравнению с 1970-ми гг. [1]. Значительное число патологических процессов, в том числе и хронический тонзиллит (ХТ), выявляются в основном при появлении жалоб и первых симптомов. В лучшем случае это происходит в процессе профилактических осмотров.

В последнее десятилетие в здравоохранении намечается переход от лечения уже возникших заболеваний к воздействиям на донозологическом этапе: к прогностической, профилактической, персонализированной медицине, учитывая различные факторы риска [2–4]. В настоящее время появилась возможность предоставлять врачам уникальную персонализированную информацию в отношении здоровья и болезней человека на молекулярном, клеточном и органном уровнях, сопровождаемую конкретными рекомендациями.

Постепенное развитие патологического процесса, представляющего вообще континуум (от лат. *continuum* – непрерывное), условно подразделяется на этапы, что позволяет выделять не всегда четкие переходы от одного состояния к другому. В основе этого лежат изменения, происходящие на разных уровнях – от молекулярно-генетического, биохимического и далее в область клинических проявлений [3, 5].

Фактически пространственно-временной биоэкологозависимый континуум переходных состояний здоровья, основывающийся на взаимодействии наследственных факторов и воздействий окружающей среды, включает принцип комплементарности генотипа и средовых влияний, характеризующихся факторами риска различных заболеваний. В противовес этим негативным факторам направлены усилия системы охраны здоровья и социальной сферы, использующие современные средства профилактики, лечения и социальной адаптации человека [3, 6, 7]. Аналогично другим хроническим заболеваниям, в развитии хронического тонзиллита от первых невидимых проявлений болезни могут быть выделены следующие этапы: условно здоровые, скрытые формы болезни, активные формы болезни.

Континуум переходных состояний небных миндалин от вариантов нормы через функциональные отклонения (включая клеточный уровень) и погра-

ничные состояния, движется в направлении нарушения функций (от возникновения хронического тонзиллита к возникновению различных сопряженных заболеваний – артриты, эндокардиты, миокардиты, нефриты и т. п.).

Внешние негативные воздействия нарастают с возрастом, их влияние при условии наследственной предрасположенности к различной патологии может приводить к формированию многообразных отклонений от нормы. Данный процесс определяется переходом от продолжающегося в раннем возрасте негативного воздействия пре- и перинатальных факторов к усиливающемуся с каждым годом жизни воздействию окружающей среды, появлению на различных этапах онтогенеза новых стрессорных факторов в микро- и макроокружении (дома, в детском саду, школе и т. п.) [3].

Общая концепция континуума развивающегося организма [3, 8] в приложении к тонзиллярной патологии позволяет сформулировать в качестве одной из важнейших составляющих процесс развития и функциональных изменений небных миндалин в возрастном аспекте. Имеющая место этапность обусловлена синергетическим (т. е. совместным) эффектом генотипических факторов (в рамках индивидуальной нормы реакции с учетом этнических особенностей), реализующихся на молекулярном, клеточном и организменном уровне в сочетании с влиянием микро- и макросреды обитания (включая социальное окружение). В то же время, обмен веществ и энергии, являющийся основой жизнедеятельности организмов, определяется степенью зрелости организма, его энергетическим своеобразием. Возрастные аспекты энергетического обмена, изменения митохондрий, которые способны вызвать сложную цепь патологических процессов на уровне клетки, играют важную роль в функционировании организма в целом и в том числе в функционировании иммунных клеток [9].

Формирование небных миндалин, как и других иммунных органов, генетически детерминировано, но вместе с тем их развитие контролируется нервной и эндокринной системами [10]. На формирование центрального и периферических иммунных органов влияют многочисленные факторы, реализующее действие которых связано с формирующейся во время беременности функциональной системой «Мать-плацента-плод», которая образуется сразу же после зачатия и обеспечивает поддержание оптимальных условий развития эмбриона и плода в организме беременной женщины. Ее формирование

связано с возникновением сложных и взаимообусловленных адаптационных процессов в организме матери и плода. Адаптационно-приспособительные реакции, претерпевая ту или иную перегрузку, становятся неспособны удерживать гомеостаз на оптимальном для данного организма уровне, что и ведет к логическому исходу – срыву адаптации и развитию заболевания [10, 11].

Определяя функциональную систему как динамическую, саморегулирующуюся, избирательно объединяющую структуры и процессы на основе нервных и гуморальных механизмов регуляции для достижения важных для организма в целом приспособительных результатов, П. К. Анохин (1968) распространил содержание этого понятия на структуру любого физиологического процесса [12, 13].

Рассмотрим переходные периоды формирования иммунной системы и последующей возможной хронической патологии миндалин с позиций общей концепции континуума переходных состояний организма.

ПЕРВЫЙ (ПРЕНАТАЛЬНЫЙ) ЭТАП КONTИНУУМА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

Закладка основных структур иммунной системы, в том числе и небных миндалин, происходит на 8–12-й неделе внутриутробного развития и является важнейшим критическим периодом в развитии эмбриона. Оптимальное функционирование системы «Мать-плацента-плод», обеспечение транспорта питательных веществ, газообмена во многом обеспечивает наиболее благоприятные условия для развития органов, и в итоге оказывает влияние на качественное функционирование адаптационных процессов после рождения ребенка [14].

Следует подчеркнуть, что этот период развития плода является первоначальной точкой отсчета в формировании периферических органов иммунной системы, какими являются небные миндалины. Именно с указанного срока Т-лимфоциты из тимуса мигрируют и заселяют миндалины, селезенку, лимфатические узлы средостения, аппендикс и пейеровы бляшки. К 13–14-й неделям гестации процесс миграции лимфоцитов завершается [14, 15].

Таким образом, дифференцировка небных миндалин происходит к 14–15-й неделе гестации, возникают эпителиальные инвагинации и крипты, что стимулирует дальнейшее развитие лимфоидной ткани. Считается, что крипты играют важную роль в инициации иммунного ответа небных миндалин [16, 17].

У людей второй глоточный карман начинает канализоваться и разветвляться примерно на 16–17-й неделе, появляются первичные лимфатические фолликулы и парафолликулярные области, однако полноценный иммунный ответ

миндалин в полной мере может реализоваться только после рождения ребенка [16, 17]. Первичные лимфатические фолликулы часто имеют центральный некроз, что действует как местная антигенная стимуляция, необходимая для развития незрелых лимфоидных клеток [10].

Последовательно, по мере усложнения структуры и функции органов иммунной системы, к 18–20-й неделям внутриутробного развития плода завершается объединение периферических лимфатических органов и тимуса в единую систему [14, 18].

ВТОРОЙ (ПРЕДПАТОЛОГИЧЕСКИЙ) ЭТАП КONTИНУУМА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

После рождения миндалины являются первым лимфоидным органом, через который презентуются внешние антигенные раздражители, проникающие с дыханием и глотанием. В результате такой активации происходит быстрое формирование лимфоидной ткани с развитием герминативных (зародышевых) центров в лимфатических фолликулах и увеличение размеров небных миндалин. Таким образом, небные миндалины характеризуются как первые иммунные анализаторы организма [10].

Адаптация новорожденного ребенка к внеутробным условиям существования – это результат радикальной структурно-функциональной перестройки всех органов и систем, в том числе и иммунной. Иммунная система наряду с нервной и эндокринной относится к общерегуляторным. Благодаря цитокиновому и гормональному взаимодействию она обеспечивает внутренний гомеостаз и играет большую роль в постнатальной адаптации новорожденного [10].

Знание некоторых анатомических особенностей ультраструктуры небных миндалин, микроархитектуры эпителия крипт и микроциркуляторного русла позволяет лучше понять механизмы, ответственные за воспаления небных миндалин, и сфокусировать внимание на предпосылках для хронизации заболевания.

Крипты выстланы неравномерно распределенным многослойным плоским эпителием и сетчатым эпителием крипт, называемым лимфоэпителием. Сетчатый эпителий менее упорядочен, чем многослойный плоский эпителий, и содержит мелкие разрывы с дезэпителизацией – участки физиологического ангиогенеза. В обнаженную в этих разрывах эпителия лимфатическую ткань миндалин свободно проникают микроорганизмы, что является необходимым механизмом для эффективного запуска иммунного ответа для формирования естественного иммунитета, однако при неблагоприятных условиях это может стать предрасполагающим фактором развития очага хронической инфекции в небных миндалинах [19–22].

ТРЕТИЙ ЭТАП КОНТИНУУМА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

При антигенной стимуляции, в начале развития патологических изменений в структуре небных миндалин, происходит в большей или меньшей степени компенсаторная гиперплазия лимфоидных фолликулов [22]. Это в свою очередь приводит к нарушению дренажной функции лакун, способствуя колонизации в базальных отделах небных миндалин, что может приводить к структурным изменениям в небных миндалинах, инфекционно-токсическому или аллергическому повреждению [23–25].

Взаимосвязь между интенсивностью пролиферативной и апоптотической активности в миндалинах является показателем иммунологического потенциала миндалин. При формировании хронического тонзиллита нарушается взаимосвязь между пролиферативной активностью и апоптозом лимфоцитов. За счет апоптотической активности количество фолликулов значительно сокращается, что в результате приводит к ослаблению защитной функции миндалин и уменьшению ее вклада в системный иммунитет [22, 26].

В то же время, колонизационная резистентность с эволюционной точки зрения является одной из первых ступеней в развитии иммунных реакций организма, носит динамический характер, обеспечивает жизненно необходимый оптимальный уровень реактивности макроорганизма и его антиинфекционную резистентность [27]. Небные миндалины играют важную роль в развитии иммунной системы, являясь первым органом в лимфатической системе, который анализирует и реагирует на антигенную стимуляцию [10].

ЧЕТВЕРТЫЙ ЭТАП КОНТИНУУМА ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ – МОРБИДНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Прогрессирование хронического воспаления сопровождается вначале повреждением покровного эпителия крипт, а позднее его замещением грануляционной тканью. Увеличивается количество коллагеновых и эластиновых волокон и снижается количество лимфоидной ткани [22].

При структурных изменениях еще больше нарушается функциональная активность миндалин, что приводит к дальнейшей бактериальной колонизации миндалин и развитию токсико-аллергических реакций [22]. И хотя небные миндалины предоставляют иммунной системе антигенную информацию о чужеродных видах микробов, попадающих в организм через ротовую полость, несмотря на их роль в активации иммунных реакций, в результате истощения и срыва адаптации миндалина часто заселяются потенциально инвазивными микро-

организмами, следовательно, возникает «порочный круг», отдельные звенья которого поддерживают друг друга [17, 28]. Отчетливая анамнестическая связь с ангинами и острыми респираторными заболеваниями свидетельствует о том, что начало хронического тонзиллита и его последующее развитие обусловлены инфекционным фактором.

В то же время, необходимо учитывать, что в основе развития хронического тонзиллита лежит измененная иммунобиологическая реактивность, являющаяся предрасполагающим фактором. Иммунобиологические механизмы при жизни весьма пластично меняются по своей эффективности и направленности в зависимости от конкретных факторов внешней среды, условий существования организма [10].

Адаптационные ресурсы организма в разные возрастные периоды жизни могут значительно отличаться, и первые клинические проявления хронического тонзиллита в разных возрастных группах тесно связаны с морфофункциональной организацией небных миндалин и возрастными особенностями реактивности организма.

Увеличение заболеваемости хроническим тонзиллитом в определенные периоды жизни ребенка связано с понятием «критических» периодов становления иммунологической реактивности. Выделяют пять критических периодов: для III критического периода развития иммунной системы характерны частые респираторные инфекции, а в IV и V периоды растет заболеваемость хроническим тонзиллитом [29–31].

У детей до 2–3 лет клеточный состав миндалин представлен на 80 % Т-клетками, но в этом возрасте имеются физиологические особенности, которые обуславливают недостаточность клеточного звена иммунитета и объясняют превалирование вирусной, грибковой и условно-патогенной микрофлоры в патологии небных миндалин. Неадекватная дифференцировка В-лимфоцитов в этой возрастной группе при повышенной антигенной нагрузке может вызывать гиперпродукцию IgE, а не IgA в лимфоидной ткани, что обуславливает инфекционно-аллергический патогенез хронического тонзиллита. Низкая способность лимфоидной ткани к синтезу полноценных антител ведет к гиперплазии небных и глоточной миндалин [29–31].

Дошкольный и младший школьный возраст, а также пубертатный возраст, совпадающие с IV и V «критическими» периодами [32], – это периоды физиологического снижения адаптационных процессов в виде транзиторного энергодифицита детского организма. Они характеризуются частой клинической манифестацией хронического тонзиллита [33].

В возрасте 6–7 лет заканчивается морфологическая реорганизация небных миндалин, они приобретают максимальную площадь поверхности за счет полного развития лакун и крипт, и уже на этом этапе возможно нарушение дренажа лакун, застой

их содержимого. Это период максимальной функциональной активности небных миндалин и формирование иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Именно к этому возрасту появляются значимые для формирования хронического тонзиллита реактивные и воспалительные процессы в небных миндалинах [29–31].

Пубертатный скачок характеризуется уменьшением массы лимфоидных органов и стимуляцией гуморального звена иммунитета половыми гормонами. Это ведет в одних случаях к ослаблению тяжести атопических болезней, в других – к сопряженным аутоиммунным заболеваниям [29–31].

Хронический воспалительный процесс, протекающий в небных миндалинах, существенным образом изменяет их citoархитектонику. Прогрессирование хронического воспаления сопровождается вначале повреждением покровного эпителия крипт, а позднее его замещением грануляционной тканью. Увеличивается количество коллагеновых и эластиновых волокон и снижается количество лимфоидной ткани. Наиболее полно наличие и степень выраженности патологических изменений отражает клиническая классификация хронического тонзиллита по Б. С. Преображенскому и В. Т. Пальчуну [34–36].

Согласно этой классификации, выделяют две клинические формы ХТ: простую и токсико-аллергическую двух степеней выраженности. Для простой формы ХТ характерно наличие ангин в анамнезе и местных признаков. Отмечается увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов [35, 36]. При токсико-аллергической форме (ТАФ) I-й степени помимо местных признаков появляются симптомы тонзиллогенной интоксикации, происходит закладка метатонзиллярных осложнений. Адекватная консервативная терапия может защитить больных от местных и общих осложнений хронического тонзиллита [35, 36]. При ХТ ТАФ II, учитывая описанные изменения, небная миндалина не только утрачивает свое значение как органа иммунной системы, но и становится очагом инфекции в организме, способным вызвать тяжелые осложнения и сопряженные с хроническим тонзиллитом заболевания, имеющие единые с хроническим тонзиллитом этиологические и патогенетические факторы (паратонзиллярный абсцесс, паратарангит, тонзиллогенный сепсис, ревмокардит, гломерулонефрит и др.).

ПЯТЫЙ ЭТАП КОНТИНУУМА ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ – ИНВОЛЮЦИЯ МИНДАЛИН

В период полового созревания начинается инволюция миндалин, лимфоидная ткань начинает подвергаться атрофическим изменениям, и к старости в миндалинах остается лишь небольшое количество лимфоидной ткани. Сроки наступления инволюции в небных миндалинах зависят не только от возраста,

но и от перенесенных воспалительных заболеваний и индивидуальных особенностей организма.

Старение иммунной системы определяется как снижение клеточно-опосредованного иммунитета, особенно в отношении количества и функции лимфоцитов. Инволюция миндалин происходит как из-за снижения активности антигенных рецепторов, так и из-за истощения активации В-клеток. Нарушения в этих процессах приводят к возникновению патогенных факторов при хроническом тонзиллите [37].

У лиц старших возрастных групп сопутствующие заболевания, «букет» которых имеет место у многих пациентов после 60 лет, не сопровождаются длительными ремиссиями при наличии хронического тонзиллита [38].

С возрастом меняется и специфичность течения инфекционного процесса: медленное развитие патологического процесса (скрытое течение, бессимптомность), быстрое истощение физиологических систем и защитных механизмов, которое обуславливает склонность к рецидивам, переход острых форм в хронические, учащение осложнений, позднее наступление эффекта от лечения [39]. Рецидивы ангин с возрастом становятся реже при сохранении местных и общих симптомов хронического тонзиллита. Структурные и функциональные особенности лимфоаденоидного аппарата у лиц пожилого возраста объясняют эту закономерность. Миндалины у пожилых уменьшены в размерах, резко сокращено число фолликулов миндалин, лимфоаденоидная ткань атрофична и, зачастую, замещена соединительной тканью, лакуны мелкие, спавшиеся [38, 39]. Однако реакции клеточного иммунитета и формирование антиинфекционной резистентности клеточного типа на различных этапах развития инфекции происходят в миндалинах в течение всей жизни и к старости практически утрачиваются [39]. У ряда пациентов старших возрастных групп после длительной ремиссии хронический тонзиллит может обостряться, протекая с выраженной клиникой ангины, тяжелым течением и нередкими паратонзиллярными осложнениями [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Между здоровьем и болезнью существует бесконечное число промежуточных ступеней, что особенно заметно, если рассматривать происходящие в организме проявления на клеточном и молекулярном уровнях. Условно эти ступени можно охарактеризовать как этапы в развитии хронического тонзиллита.

При воздействии на организм повреждающих факторов имеют место как специфические, так и неспецифические изменения. Неспецифические изменения зависят от реактивности организма, определяя его адаптационную реакцию. Эти изменения могут возникать задолго до клинических

проявлений и отражать развитие патологического процесса на ранних стадиях. В случае срыва молекулярных компенсаторных механизмов адаптации создаются условия для перехода патологического процесса на более высокие уровни (субклеточный, клеточный, тканевой, органнй), способствуя патологическим изменениям. Это определяет необходимость контроля за предрасполагающими факторами, отражающими нарушение процессов регуляции [40].

Континуальная модель развития и течения хронического тонзиллита, в которой выделяется ряд периодов, демонстрирующих возможность квантования непрерывно протекающих процессов, вероятно, может быть реализована в имитационной или других математических моделях, учитывающих влияние различных предрасполагающих факторов [41, 42].

Для исследования функционального состояния организма в интервале между «нормой» и «патологией» необходимо учитывать рассмотренные выше показатели, характеризующие адаптационные возможности, и найти способ адекватных профилактических и лечебных мероприятий, позволяющих предотвратить или замедлить процесс движения организма в направлении к хроническому тонзиллиту.

Благодарность

Автор выражает благодарность Борису Аркадьевичу Кобринскому, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, заведующему отделом систем интеллектуальной поддержки принятия решений Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, за научное наставничество, помощь и всестороннюю поддержку.

Acknowledgements

The author expresses gratitude to Boris A. Kobrinsky, Doctor of Medicine, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, head of the Department of Intellectual Decision Support Systems of the Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, for scientific mentoring, assistance and comprehensive support.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чистякова В. Р. Ангина и хронический тонзиллит (аналитический обзор) // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 1. – С. 68–76.
2. Flores M., Glusman G., Brogaard K. et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society // *Per Med.* – 2013. – Vol. 10, № 6. – P. 565–576. <https://doi.org/10.2217/PME.13.57>.
3. Кобринский Б. А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. – Москва – Берлин: DIRECT-MEDIA, 2016. 220 с.
4. Kobrinskii B. A., Grigoriev O. G., Molodchenkov A. I. et al. Artificial Intelligence Technologies Application for Personal Health Management // *IFAC-PapersOnLine.* – 2019. – Vol. 52, Iss. 25. – P. 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2019.12.448>.
5. Царегородцев А. Д., Кобринский Б. А., Крапивкин А. И. Континуум переходных состояний здоровья. Функциональные состояния и заболевания у детей. Рук-во для врачей / под ред. А. Д. Царегородцева, В. В. Дина. – М.: Оверлей, – 2011. – С. 11–38.
6. Воронцов И. М. Здоровье детей, пути его обретения и утраты // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2005. – № 3. – С. 60–65.
7. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: МЕДИЦИНА, 1997, 236 с.
8. Kobrinsky B. Concept of the continuum of intermediate states of development: Risk factors in child health // *Medical Audit News.* – 1995. – Vol. 5, № 2. – P. 21–22.
9. Фомченко Н. Е., Воропаев Е. В., Скачков А. В., Затора Н. Ю. Биологическая роль митохондрий в старении организма // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 4. – С. 8–13. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-4-2>.
10. Noussios G., Xanthopoulos J., Zaraboukas T. et al. Morphological study of development and functional activity of palatine tonsils in embryonic age // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 98–101. PMID: 14526557.
11. Лопатина А. Б. Теоретические основы адаптации и механизмов ее обеспечения // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 5. – С. 63–71.
12. Стрижаков А. Н., Тимохина Е. В., Игнатко И. В., Белоцерковцева Л. Д. Патология плода и плаценты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.
13. Анохин П. К. Теория функциональных систем как предпосылка к построению физиологической кибернетики // Биологические аспекты кибернетики. – М., 1962. – С. 74–91.
14. Кулида Л. В. Критические периоды развития тимуса на этапах эмбрио- и раннего фетогенеза // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – № 2(8). – С. 63–68.
15. Хлыстова З. С., Шмелева С. П., Калинина И. И. и др. Карта заселения органов иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В- лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 80–82.
16. Isaacson G., Parikh T. Developmental anatomy of the tonsil and its implications for intracapsular tonsillectomy // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 72, № 1. – P. 89–96.
17. Grevellec A., Tucker A. S. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives // *Semin Cell Dev Biol.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 325–32. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.01.022>.
18. Цирельников Н. И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки definitive органов и тканей // *Арх. патологии.* – 2005. – Т. 67, № 1. – С. 54–58.
19. Arambula A., Brown J. R., Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils //

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 155–160.

20. *Standring S.* Gray's Anatomy, 40th ed. – Amsterdam, Elsevier Press, 2021. – P. 273–291.

21. *Brandtzaeg P.* Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2003. – Vol. 67, Suppl 1. – P. 69–76.

22. *Пальчун В. Т., Крюков А. И., Гуров А. В. и др.* Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита // *Медицинский совет.* – 2020. – № 16. – С. 150–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.

23. *Хмельницкая Н. М., Безрукова Е. В., Махмудов Р. Ч., Мкртчян Л. А.* Клинико-морфологические особенности хронического тонзиллита у часто болеющих детей разных возрастных групп // *Российская оториноларингология.* – 2020. – № 3(106). – С. 41–46.

24. *Tan G. C., Stalling M. et al.* The spectrum of pathological findings of tonsils in children: A clinicopathological review // *Malaysian Journal of Pathology.* – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 11–26.

25. *Пальчун В. Т., Гуров А. В., Дубовая Т. К., Ермолаев А. Г.* Гистологический анализ состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите // *Медицинский Совет.* – 2019. – № 20. – С. 68–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-68-71>.

26. *Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P.* Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 277–84.

27. *Караулов А. В., Афанасьев С. С., Алешкин В. А. и др.* Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет // *Иммунология.* – 2015. – № 5. – С. 28–32.

28. *Discolo C.M., Darrow D. H., Koltai P. J.* Infectious indications for tonsillectomy // *Pediatr Clin North Am.* – 2003. – Vol. 50, № 2. – P. 445–458.

29. *Вельтищев Ю. Е., Длин В. В.* Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии. Лекции-прил. к журн.* – 2007. – 78 с.

30. *Хмельницкая Н. М., Власова В. В., Косенко В. А.* Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом // *Вестн. оториноларингологии.* – 2000. – № 4. – С. 33–9.

31. *Белов В. А., Карпова Е. П.* Некоторые особенности формирования хронического тонзиллита у детей (обзор литературы) // *Доктор.Ру.* – 2010. – № 6. – С. 12–16.

32. *Виноградова Т. В., Белов В. А., Дорофеева М. Ю., Сухоруков В. С.* Биоэнергетическая характеристика стадий процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов у детей с транзиторной и «вторичной» митохондриальной недостаточностью // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2014. – Т. 59, № 5. – С. 93–100.

33. *Белов В. А., Сухоруков В. С.* Состояние клеточного энергетического обмена у детей больных хроническим тонзиллитом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 59–61.

34. *Преображенский Б. С., Попова Г. Н.* Ангина, хронический тонзиллит, сопряженные с ними общие заболевания. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.

35. *Гуров А. В., Мужичкова А. В., Келеметов А. А.* Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита // *Медицинский совет.* – 2021. – № 6. – С. 67–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.

36. *Пальчун В. Т., Гуров А. В., Гусева О. А.* Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии // *Вестник оториноларингологии.* – 2018. – Т. 83, № 2. – С. 30–33. <https://doi.org/10.17116/otorino201883230-33>.

37. *Артеменков А. А.* Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека // *Медицинская иммунология.* – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 1005–1016. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ADO-2192>.

38. *Карпищенко С. А., Лавренова Г. В., Баранская С. В.* Особенности течения и терапии хронического тонзиллита у старших возрастных групп // *Омский научный вестник.* – 2014. – № 2(134). – С. 94–96.

39. *Храпко Н. С.* Возрастные особенности патологии уха и верхних дыхательных путей // *Российская оториноларингология.* – 2005. – № 6. – С. 51–54.

40. *Кобринский Б. А., Жаков Я. И., Сухоруков В. С.* Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 5–12.

41. *Кобринский Б. А.* Математические представления континуума переходных состояний здоровья // *Математические методы в технике и технологиях (ММТТ-2000)* // Сб. тр. 13 Междунар. науч. конф. – СПб, 2000. – Т. 4. – С. 85–88.

42. *Кобринский Б. А.* О моделировании переходных состояний организма // *Вестник Тверского государственного технического университета. Серия «Технические науки».* – 2023. – № 1(17). – С. 79–86. <https://doi.org/10.46573/2658-5030-2023-1-79-86>.

REFERENCES

1. Chistiakova V. P. Sore throat and chronic tonsillitis (an analytical review) // *Vestn. Otorinolaringol.* 2012;(1):68–76. (In Russ.).

2. Flores M., Glusman G., Brogaard K. et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society // *Per. Med.* 2013;10(6):565–576. <https://doi.org/10.2217/PME.13.57>.

3. Kobrinskij B. A. The continuum of the body transition states and the monitoring of the children's health dynamics. Moscow – Berlin, DIRECT-MEDIA, 2016. 220 p. (In Russ.).

4. Kobrinskii B. A., Grigoriev O. G., Molodchenkov A. I. et al. Artificial Intelligence Technologies Application for Personal Health Management // *IFAC-PapersOnLine.* 2019;52(25):70–74. <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2019.12.448>.

5. Tsaregorodtsev A. D., Kobrinsky B. A., Krapivkin A. I. Continuum of transitional health conditions // *Functional states and diseases in children: A guide for doctors* / eds by A. D. Tsaregorodtsev, V. V. Dlin. Moscow, Overlay, 2011. 11–38 pP. (In Russ.).

6. Vorontsov I. M. Children's health, ways of its acquisition and loss // *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti.* 2005;(3):60–65. (In Russ.).

7. Baevskij R. M., Berseneva A. P. Assessment of adaptive capacity of the body and the risk of diseases development. Moscow, Meditsina, 1997. 236 p. (In Russ.).

8. Kobrinsky B. Concept of the continuum of intermediate states of development: Risk factors in child health // *Medical Audit News.* 1995;5(2):21–22.

9. Fomchenko N. E., Voropayev E. V., Skachkov A. V., Zatora N. Yu. The biological role of mitochondria in body aging // *Health and Ecology Issues.* 2015;(4):8–13. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-4-2>.

10. Noussios G., Xanthopoulos J., Zaraboukas T. et al. Morphological study of development and functional activity of palatine tonsils in embryonic age // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23(2):98–101.

11. Lopatina A. B. Theoretical foundations of adaptation and mechanisms of its provision // *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki.* 2016;(5):63–71. (In Russ.).

12. Strizhakov A. N., Timokhina E. V., Ignatko I. V., Belotserkovtseva L. D. Pathophysiology of the fetus and placenta. Moscow: GEOTAR-Media, 2015;176. (In Russ.).

13. Anohin P. K. The theory of functional systems as a prerequisite for the construction of physiological cybernetics // Biological aspects of cybernetics. Moscow, 1962. 74–91 pp. (In Russ.).
14. Kulida L. V. Critical periods of thymus development at the stages of embryonic and early ontogenesis // Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii. 2011;16(2):63–68. (In Russ.).
15. Hlystova Z. S., Shmeleva S. P., Kalinina I. I. et al. A map of the colonization of the organs of the immune system of the human embryo and fetus with T- and B-lymphocytes and the beginning of the endocrine function of the thymus // Immunologiya. 2002;23(2):80–82. (In Russ.).
16. Isaacson G., Parikh T. Developmental anatomy of the tonsil and its implications for intracapsular tonsillectomy // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72(1):89–96.
17. Grevellec A., Tucker A. S. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives // Semin Cell Dev Biol. 2010;21(3):325–32. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.01.022>.
18. Tsirelnikov N. I. Placentofetal relations as a basis of development and differentiation of definitive organs and tissue // Archive Pathology. 2005;67(1):54–58. (In Russ.).
19. Arambula A., Brown J. R., Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils // World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2021;7(3):155–160.
20. Standing S. Gray's Anatomy, 40th ed. Amsterdam, Elsevier Press. 2021;273–291.
21. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003;67(Suppl 1):69–76.
22. Pal'chun V. T., Kriukov A. I., Gurov A. V. et al. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis // Meditsinskiy sovet. 2020;(16):150–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
23. Khmel'nitskaya N. M., Bezrukova E. V., Makhmudov R. Ch., Mkrtchyan L. A. Clinical and morphological features of chronic tonsillitis of frequently ill children of different age groups // Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2020;19(3):41–46. (In Russ.).
24. Tan G. C., Stalling M., Al-Rawabdeh S. et al. The spectrum of pathological findings of tonsils in children: A clinicopathological review // Malaysian Journal of Pathology. 2018;40(1):11–26.
25. Pal'chun V. T., Gurov A. V., Dubovaya T. K., Ermolaev A. G. Histological exam of the palatine tonsils in chronic tonsillitis // Meditsinskiy sovet. 2019;(20):68–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-68-71>.
26. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis // Acta Otorhinolaryngol Ital. 2015;35(4):277–84.
27. Karaulov A. V., Afanasyev S. S., Aleshkin V. A. et al. Microflora, colonization mucosal resistance and mucosal immunity // Immunologiya. 2015;36(5):290–5. (In Russ.).
28. Discolo C. M., Darrow D. H., Koltai P. J. Infectious indications for tonsillectomy // Pediatr Clin North Am. 2003;50(2):445–458.
29. Veltishchev Yu. E., Dlin V. V. The development of the immune system. Immune deficiency in children. Lecture to the doctors // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii (Suppl.). Moscow, 2005. 78 p. (In Russ.).
30. Khmel'nitskaya N. M., Vlasova V. V., Kosenko V. A. Assessment of the functional state of the palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis // Vestn. Otorinolaringol. 2000;4:33–9. (In Russ.).
31. Belov V. A., Karpova E. P. Some features of formation of chronic tonsillitis in children (review of literature) // Doktor.Ru. 2010;(6):12–16. (In Russ.).
32. Vinogradova T. V., Belov V. A., Dorofeeva M. Yu., Sukhorukov V. S. Bioenergetic characteristics of the stages of ligand-dependent redistribution of immunoglobulin receptors in the B lymphocytes of children with transient and secondary mitochondrial deficiency // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2014;59(5):93–100. (In Russ.).
33. Belov V. A., Sukhorukov V. S. The state of cellular energy metabolism in children with chronic tonsillitis // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012;57(6):59–61. (In Russ.).
34. Preobrazhenskiy B. S., Popova G. N. Angina, Chronic Tonsillitis, Related General Diseases. Moscow: Meditsina, 1970. 384 P. (In Russ.).
35. Gurov A. V., Muzhichkova A. V., Kelemetov A. A. Topical issues in the treatment of chronic tonsillitis // Meditsinskiy sovet. 2021;(6):67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
36. Pal'chun V. T., Gurov A. V., Guseva O. A. The Specific Pathogenetic Features of the Development of Chronic Tonsillar Pathology // Vestnik otorinolaringologii. 2018;83(2):30–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201883230-33>.
37. Artemenkov A. A. Age-dependent dysregulation of the immune response in humans, Medical Immunology (Russia) // Meditsinskaya Immunologiya. 2021;23(5):1005–1016. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ADO-2192>.
38. Karpishchenko S. A., Lavrenova G. V., Baranskaya S. V. Peculiarities of the course and therapy of chronic tonsillitis in older age groups // Omskii nauchnyi vestnik. 2014;2(130):94–96. (In Russ.).
39. Khrappo N. S. Age features of the pathology of the ear and upper respiratory tract // Rossijskaya otorinolaringologiya. 2005;(6):51–54. (In Russ.).
40. Kobrinsky B. A., Zhakov Ya. I., Sukhorukov V. S. The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies // Rossijskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2019;64(2):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-5-12>.
41. Kobrinsky B. A. Mathematical representations of the continuum of transitional health conditions // Mathematical methods in engineering and technology (MMTT-2000): Sat. tr. 13 International Scientific Conference Vol. 4. St. Petersburg. 2000. 85–88 P. (In Russ.).
42. Kobrinsky B. A. On modeling of transitional states of the body // Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. The series «Technical Sciences». 2023;1(17):79–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.46573/2658-5030-2023-1-79-86>.

Информация об авторе

Белов Владимир Алексеевич, кандидат медицинских наук, зав. отделением оториноларингологии Института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия), ассистент кафедры детской оториноларингологии им. профессора Б. В. Шеврыгина, РМАНПО (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2955-2015.

Information about author

Belov Vladimir A., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), Assistant of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-2955-2015.