

УДК 616.322-007.61-053.2

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-63-76>

Роль родительских и персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Е. В. Шабалдина¹, Р. Ю. Замаев², Д. Р. Ахтямов³, Н. С. Деева^{1,4}, С. В. Горшкова^{1,4},
А. В. Шабалдин^{1,4}, М. Л. Филипенко⁵

¹ Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, 650003, Россия

² Институт вычислительных технологий – Кемеровский филиал,
г. Кемерово, 650010, Россия

³ Областная детская клиническая больница,
г. Кемерово, 650003, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово, 650002, Россия

⁵ Институт химической биологии и фундаментальной медицины,
г. Новосибирск, 630090, Россия

The role of parental and personal risk factors in the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children

E. V. Shabaldina¹, R. Yu. Zamaraev², D. R. Akhtyamov³, N. S. Deeva^{1,4}, S. V. Gorshkova^{1,4},
A. V. Shabaldin^{1,4}, M. L. Filipenko⁵

¹ Kemerovo State Medical University,
Kemerovo city, 650003, Russia

² Institute of Computational Technologies – Kemerovo Branch,
Kemerovo city, 650010, Russia

³ Regional Children's Clinical Hospital,
Kemerovo city, 650003, Russia

⁴ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo city, 650002, Russia

⁵ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
Novosibirsk, 630090, Russia

Гипертрофия глоточной миндалины второй и выше степени у детей раннего и дошкольного возраста встречается с частотой 5% и выше. Вопрос об экзогенных и эндогенных факторах, способствующих формированию гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста, остается актуальным для современной педиатрии. Операция аденотомия не может выполняться с такой же частотой, так как имеет интраоперационные, ранние постоперационные и отдаленные осложнения и последствия. Поиск родительских и персональных управляемых факторов риска формирования гипертрофии глоточной миндалины является актуальной задачей педиатрии и детской оториноларингологии. Цель исследования. Оценка влияния родительских и персональных факторов риска на возникновение гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста. Материалы и методы. Проведено обследование по широкому анамнезу и ДНК маркерам микроорганизмов глоточного биотопа у детей с аденоидными вегетациями (228 детей) и у здоровых детей (63 ребенка). Изучены ассоциации социальных, медицинских и микробиомных предикторов с гипертрофией глоточной миндалины с помощью мультианализа. Результаты. Выявлено, что формирование гипертрофии глоточной миндалины ассоциировано с интегративными родительскими и персональными факторами риска, а также с высокой экспрессией в глоточном биотопе *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна–Барр. Назначение антибактериальной и противовирусной терапии при лечении острого респираторного заболевания у детей с гипертрофией глоточной миндалины должно быть выполнено с учетом экспрессии *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна–Барр.

Ключевые слова: гипертрофия глоточной миндалины, *Streptococcus pyogenes*, вирус Эпштейна–Барр.

Для цитирования: Шабалдина Е. В., Замараев Р. Ю., Ахтымов Д. Р., Деева Н. С., Горшкова С. В., Шабалдин А. В., Филипенко М. Л. Роль родительских и персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):63–76. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-63-76>

Pharyngeal tonsil hypertrophy of the second and higher degree occurs in infants and preschool children with the frequency of 5% and higher. The issue of exogenous and endogenous factors contributing to the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children remains relevant for the modern pediatrics. Adenotomy surgery cannot be performed with the same frequency, because it has intraoperative, early post-operative and long-term complications and consequences. The search for parental and personal controlled risk factors of formation of the pharyngeal tonsil hypertrophy is an urgent task for pediatrics and pediatric otorhinology. The objective of the study was to assess the role of parental and personal risk factors on the occurrence of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children. Materials and methods. The authors studied the extended medical history and DNA markers of pharyngeal biotope microorganisms in children with adenoid vegetations (228 children) and healthy children (63 children). The associations of social, medical, and microbiome predictors with the pharyngeal tonsil hypertrophy were studied using multi-analysis. Results. It was revealed that the formation of the pharyngeal tonsil hypertrophy is associated with integrative parental and personal risk factors, as well as with the high expression of *Streptococcus pyogenes* and Epstein–Barr virus in the pharyngeal biotope. The prescription of antibacterial and antiviral therapy in the treatment of acute respiratory disease in children with the pharyngeal tonsil hypertrophy should be made taking into account the expression of *Streptococcus pyogenes* and Epstein–Barr virus.

Keywords: pharyngeal tonsil hypertrophy, *Streptococcus pyogenes*, Epstein–Barr virus.

For citation: Shabaldina E. V., Zamaraev R. Yu., Akhtyamov D. R., Deeva N. S., Gorshkova S. V., Shabaldin A. V., Filipenko M. L. The role of parental and personal risk factors in the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(1):63–76. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-63-76>

Частота гипертрофии глоточной миндалины второй и выше степени у детей раннего и дошкольного возраста достигает 5% [1, 2]. Эти дети склонны к повторению острых респираторных инфекций, которые протекают с затяжными проявлениями ринитов и аденонозиллитов [1].

Актуальной для современной детской оториноларингологии и педиатрии остается разработка строгих показаний для проведения аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста, как операции, имеющей интраоперационные, ранние постоперационные и отдаленные осложнения и последствия. Основной патогенетический эффект аденотомии связан с локальной иммуносупрессией, через который ограничивается иммунное воспаление на слизистой носа, придаточных пазух и глотки и подавляются клинические проявления респираторных заболеваний [3]. Современные топические глюкокортикостероиды обладают теми же свойствами и могут быть отменены по мере исчезновения патологических симптомов. Кроме того, данная группа лекарственных препаратов не имеет возрастных ограничений.

Остается актуальным вопрос об экзогенных и эндогенных факторах, способствующих формированию гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста. Глоточная миндалина является периферическим органом мукозального иммунитета. В онтогенетический период раннего детства идет активное формирование первичных и вторичных фолликулов в глоточной миндалине, а также в межфолликулярной

лимфоидной ткани за счет антигенной стимуляции [4]. Особый вклад в этот процесс вносят условно-патогенные и патогенные микроорганизмы глоточного биотопа детей [5]. Кроме того, материнские факторы, в том числе соматические хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания, особенности течения беременности и родов, а также индивидуальные особенности постнатальной жизни ребенка (патология в период новорожденности, вскармливание, вакцинация, фоновые заболевания на первом году жизни) могут быть ассоциированы с гипертрофией глоточной миндалины, развивающейся в период раннего детства. Некоторые из этих факторов относятся к управляемым, и воздействие на них во время беременности и (или) в младенческом (грудничковом) периоде будет приводить к блокированию процесса формирования гипертрофии глоточной миндалины.

В выявлении этих факторов и в доказательстве их значимости в развитии данной патологии может помочь мультианализ, который направлен на оценку информативности исследуемых показателей (предикторов) несколькими методами, а также сравнение результатов нескольких классификаторов, входящих в Data Mining [6].

Цель исследования

Оценка влияния родительских и персональных факторов риска на возникновение гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста, а также установление

взаимосвязи между этой патологией у детей и их микробиологическим статусом.

Пациенты и методы исследования

Обследовано 228 детей в возрастном интервале 2–7 лет, проходивших лечение в детском оториноларингологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Кемерово, являющейся клинической базой кафедры оториноларингологии Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава РФ. Все дети были госпитализированы для проведения аденотомии (основная группа).

Контрольную группу составили 63 ребенка в возрастном интервале 2–7 лет, которые прошли плановый медицинский осмотр у врачей детских оториноларингологов и педиатров на базе клинических детских поликлиник.

У всех родителей до момента включения их детей в исследование было получено информированное согласие на использование биологического материала в научном исследовании по теме Кемеровского государственного медицинского университета «Здоровье детей и подростков (в том числе детской популяции Кузбасса). Факторы риска, распространенность, особенности клиники патологических состояний, оптимизация лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий».

Проведено анкетирование матерей и отцов этих детей. Основные разделы анкеты были представлены родительскими социальными и медицинскими факторами: образование, вредные привычки, профессиональные вредности, хронические болезни различных органов и систем организма, наследственная отягощенность как по аллергическим заболеваниям, так и по другой патологии, акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности, особенности родов и перинатального периода – и детскими: особенности неонатального периода, наличие грудного вскармливания, законченность вакцинации, частота острых респираторных инфекций за первый год жизни и за последующие годы, выраженность атопического дерматита на первом году жизни и в последующие годы, наличие хронических заболеваний и другие. Качественные показатели были представлены двумя категориями: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака. Другие показатели отражались в соответствующей им размерности.

Всем детям основной группы была проведена поднаркозная микродебридерная аденотомия. Перед проведением аденотомии под эндоскопическим контролем с глоточной миндалины забирали клеточный мазок с помощью одноразового универсального гибкого зонда типа А (ООО «МИМ», г. Тюмень, Россия). Клеточный материал с зонда

переносили в 500 мкл раствора 6М гуанидина-тиоционата, что позволяло выделить в раствор суммарную ДНК с биотопа глоточной миндалины.

В контрольной группе детей, не имеющих гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующих острых респираторных инфекций, выполнялся забор биологического материала с глоточной миндалины с помощью одноразового универсального гибкого зонда типа А (ООО «МИМ», г. Тюмень, Россия), изгибающегося под 90° за мягким небом. Забор биологического материала проводили при осмотре ЛОР-органов. Клеточный материал с зонда также переносили в 500 мкл раствора 6М гуанидина-тиоционата.

Содержимое пробирки, содержащее раствор гуанидина и клетки, перемешивали и замораживали при –20 °С. После накопления материала все пробирки размораживали и проводили выделение ДНК методом ее сорбции на ионах кремния (гуанидин-силика) [7, 8]. Полимеразноцепную реакцию (ПЦР) в реальном времени, направленную на идентификацию таких микроорганизмов, как *Streptococcus pyogenes* (StrPyo), *Streptococcus pneumoniae* (StrPne), *Streptococcus agalactiae* (StrAgl), *Staphylococcus aureus* (Staph aur), семейства *Streptococcaceae* (Strep), семейства *Staphylococcaceae* (Staph), вирусов цитомегалии (CMV) и вируса Эпштейна–Барр (EBV), проводили на ПЦР тест-системах, разработанных в лаборатории фармакогеномики (заведующий, канд. биол. наук М. Л. Филипенко) ИХБФМ СО РАН. Результаты ПЦР оценивали по количеству ампликонов идентифицированных микроорганизмов в пробе, отраженных условными единицами.

Математический анализ

Особое значение в данной работе было уделено изучению ассоциаций социальных, медицинских и микробиомных предикторов с гипертрофией глоточной миндалины с помощью мультианализа. Результаты в основной и контрольной группах были представлены бинарными (да – 1, нет – 0) и количественными показателями широкого анамнеза и отдельных представителей микробиома глоточной миндалины. Основная и контрольная группы были сопоставимы по гендерному составу и возрасту.

Совокупность собранных показателей была разбита на четыре группы в соответствии с их онтологией и типом (табл. 1).

Факторы родительского риска (группа I) составили бинарные показатели (наличие или отсутствие того или иного состояния или анамнестической характеристики). В таблицу внесены только те показатели, в которых имелся один и более случаев наличия оцениваемого состояния (суммарный показатель больше нуля).

Факторы персонального риска были представлены как бинарными показателями (группа II), так

Таблица 1
Распределение факторов рисков для гипертрофии глоточной миндалины в зависимости от их онтологии и типа

Table 1

Distribution of risk factors for pharyngeal tonsil hypertrophy depending on their ontology and type

Группа	Онтология группы	Тип	Показатели
I	Факторы родительского риска	Бинарный	Врожденные пороки сердца в анамнезе (3); врожденные пороки мочеполовой системы в анамнезе (1); хромосомные аномалии в анамнезе (1); алкоголизм отца (1); курение матери (2); курение отца (178); рецидивирующая герпетическая инфекция у матери (4); хронические заболевания почек у матери (6); хронический тонзиллит у матери (7); хронический тонзиллит у отца (2); аллергии у родителей (11); острая краснуха во время беременности (1); ОРВИ у матери до 12 недель беременности (6); бактериальная инфекция у матери во время беременности (2); прием матерью рекомбинантных прогестеронов во время беременности (6); прием матерью НПВС во время беременности (6); сахарный диабет у матери во время беременности (2); токсикоз в 1-й половине беременности (26); гестоз во 2-й половине беременности (17); угроза выкидыша до 12 недель беременности (11); повторная угроза выкидыша (3)
II	Факторы персонального риска	Бинарный	Пневмония, сепсис и другие осложнения в период новорожденности (3); вираж туберкулиновой пробы после 2 лет (9); рецидивирующий бронхит и бронхиолит на первом году жизни (42); гипертрофия тимуса на первом году жизни (6); атопический дерматит на первом году жизни (31); рецидивирующий ринит на первом году жизни (13); обструктивный бронхит, ларингит на первом году жизни (27); рецидивирующие кишечные инфекции на первом году жизни (2)
III	Факторы персонального, родительского рисков	Количественный	Возраст ребенка ($5,9 \pm 3,5$); возраст матери ($27,5 \pm 6,3$ года); возраст отца ($29,3 \pm 8,6$ года); срок родов ($38,5 \pm 1,7$ недели); масса тела при рождении (3345 ± 517 г); длина тела при рождении ($52,2 \pm 3,2$ см); число орви у ребенка до 1 года ($1,8 \pm 1,1$); частота ОРВИ ребенка после 1 года ($4,1 \pm 2,4$); совокупный родительский риск ($1,4 \pm 1,5$); совокупный персональный риск ($2,3 \pm 1,5$)
IV	Микробиологический статус	Количественный	StrPne ($31,7 \pm 9,1$); StrPyo ($8,6 \pm 15,7$); StrAgl ($1,3 \pm 7,0$); Strep ($26,7 \pm 2,5$); Staph.aur ($38,3 \pm 4,5$); All.bac ($25,2 \pm 2,0$); CMV ($4,4 \pm 12,4$); EBV ($13,4 \pm 18,4$)
<p>Примечание. В скобках указаны: для бинарных показателей – число положительных исходов по всей выборке, %; для количественных показателей – среднее и стандартное квадратичное отклонение.</p>			

и количественными (группа III). В группу II включены также только те показатели, в которых имелся один и более положительный исход по выборке.

На основе бинарных показателей родительского и персонального риска (группы I и II) дополнительно в группу III были введены два количественных показателя, которые определили совокупные родительские и персональные риски как число выявленных частных факторов риска у пациента.

В табл. 1 отдельного комментария требует ряд показателей группы IV: StrPyo, StrAgl, CMV и EBV. В них стандартное квадратичное отклонение (СКО) относительно среднего захватывает отрицательную зону. Это говорит о том, что на фоне большинства пациентов с малыми (нулевыми) значениями этих показателей имеется некоторое количество «выбросов» – пациентов с большими (в разы) значениями. Аналогичными свойствами

обладает введенный показатель совокупного родительского риска из группы III.

Содержание собранных данных и формулировка цели анализа приводит к традиционной в медико-биологических исследованиях задаче бинарной многомерной классификации, где для двух заранее заданных классов (больные и здоровые) в обучающей выборке требуется построить классификатор – алгоритм отнесения выборочно-го пациента к одному из классов по значениям заданного набора показателей (предикторов).

Современный уровень развития информационно-вычислительных систем и программных средств позволяет отказаться от выбора «лучшего» метода и воспользоваться несколькими наиболее популярными, чтобы повысить вес (достоверность) итогового заключения. Поэтому организующим принципом исследования в настоящей работе был мультианализ – оценка ин-

формативности показателей несколькими методами и сравнение результатов работы нескольких классификаторов.

В работе использованы методы из числа реализованных в пакете Scikit-learn для языка программирования Python [9, 10]. В качестве среды разработки использован пакет визуального программирования Orange [11].

Информативность или дискриминирующий потенциал показателей относительно заданных классов оценивались по представленным далее критериям, которые наиболее популярны в теоретических и прикладных исследованиях, связанных с Data Mining и классификацией. Ниже представлены данные по составлению интегрального рейтинга информативности показателей.

Взаимная информация (Mutual Information – MI) – это статистическая функция двух случайных величин, описывающая количество информации, содержащееся в одной случайной величине относительно другой: $MI(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y)$, где X, Y – случайные величины, здесь и далее X – целевой показатель, Y – предиктор; $H(\dots)$ – энтропия случайной величины по К. Шеннону; $H(X, Y)$ – условная энтропии двух случайных величин [12]. Взаимная информация обладает следующими принципиальными свойствами: если два показателя X и Y независимы, то $MI(X, Y) = 0$; если показатель X является детерминированной функцией показателя Y , то $MI(X, Y) = H(X)$; взаимная информация инвариантна относительно выбора предиктора и целевого показателя, т. е. $MI(X, Y) = MI(Y, X)$. Очевидно, что чем больше взаимная информация, тем лучше предиктор предсказывает значение целевого показателя.

Критерий согласия Пирсона (Pearson Chi-square Test – CsT) – это классический непараметрический статистический критерий для проверки гипотезы о том, что наблюдаемая случайная величина подчиняется некоторому заданному закону распределения. В роли последнего в задаче бинарной классификации выступает распределение вероятностей по классам в целевом показателе [13]. Величина критерия находится в прямой зависимости от степени подобия предиктора целевому показателю и при их тождественности достигает определенного максимума. Условием, позволяющим отвергнуть нулевую гипотезу о независимости целевого показателя и предиктора, является превышение полученного значения критерия над критическим $CsT > CsT_{crit}$. Критическое значение определяется путем интегрирования функции плотности χ^2 -распределения с двумя параметрами: число степеней свободы $r = (A - 1) * (B - 1)$; вероятность ошибки 1-го рода по нулевой гипотезе α . Например, для пары бинарных показателей $r = 1$ при вероятности ошибки $\alpha = 0,05$ критическое значение $CsT_{crit} = 3,841$.

Индекс Джини (Gini Index – GI) – это статистическая функция двух случайных величин, которая была введена в методе деревьев принятия решений (см. ниже RF). Она измеряет отклонение вероятностей классов в предикторе от вероятностей классов в целевом показателе [14]. Для него известно несколько вариантов определения и сложилась некоторая терминологическая путаница. Индекс Джини определен на основе индекса испорченности Джини [Gini Impurity Index – $Gini(\dots)$]. Он обладает следующими принципиальными свойствами: значение $Gini(X)$ характеризует дисбаланс вероятностей классов в целевом показателе; значение $Gini(X, Y)$ характеризует дисбаланс вероятностей классов в предикторе с поправкой на дисбаланс в целевом показателе; $Gini(X, Y)$ всегда меньше либо равен $Gini(X)$. Максимум «испорченности» достигается тогда, когда все значения предиктора попадают в один класс, т. е. для принятия решения этот показатель бесполезен. Отсюда определен индекс $GI(X, Y) = Gini(X) - Gini(X, Y)$, который оценивает противоположность «испорченности» – пригодность для классификации.

Коэффициент ранговой корреляции τ -Кендалла (KT) – это один из стандартных коэффициентов для оценки взаимосвязи между двумя величинами, одна из которых или обе могут быть ранговыми. Его интерпретация определяется как разность вероятностей совпадения и инверсии в рангах. Он принимает значения в интервале от -1 (полная рассогласованность) до 1 (полная согласованность). Для бинарной классификации значения рангов не важны, важно лишь число пересечений (совпадений) рангов в предикторе с рангами в целевом показателе, иными словами, связь «чем больше, тем больше» равноценна связи «чем больше, тем меньше». Поэтому далее, при составлении интегрального рейтинга информативности, используется абсолютное значение этого коэффициента [15].

Интегральный рейтинг информативности (Overall Rating – OR) – интегральная оценка пригодности показателя для классификации. Рейтинг определен в группах как сумма вкладов показателя в суммарные значения критериев по всем показателям: $OR_{i,j} = \sum_i (q_{i,j} / \sum_j q_{i,j})$, где i – индекс (имя) критерия; j – индекс (имя) показателя; $q_{i,j}$ – значение i -го критерия у j -го показателя. Он использован для упорядочивания списка показателей в группах и выбора лучших из них.

В качестве классификаторов в работе использованы популярные и хорошо реализованные алгоритмы машинного обучения. В работе не ставилась задача поиска лучшего или оптимизации конкретного классификатора. Акцент был установлен на оценке среднего качества классификации имеющихся данных набором доступ-

ных алгоритмов со стандартными (пригодными для большинства случаев) настройками. Для обучения классификаторов использовалась стратегия 5-кратной перекрестной проверки (кросс-валидации). Работа алгоритмов оценивалась по показателю AUC из ROC-анализа, ставшего, фактически, стандартом для оценки качества бинарной классификации [16].

Наивный байесовский классификатор (Naive Bayes – NB) – это алгоритм классификации, основанный на теореме Байеса с допущением о независимости предикторов. Разработан был для задач индексации и фильтрации текстов. Идейно практически не изменился с момента выхода, но алгоритмически был адаптирован под задачу со многими классами. Основные достоинства: экономность вычислений; при выполнении допущения (наивного) о независимости предикторов показывает высокую точность при малой обучающей выборке. Среди недостатков можно отметить плохую работу с количественными показателями, в том смысле, что для них требуется куда более жесткое условие – нормальность распределения. [17].

Логистическая регрессия (Logistic Regression – LR) – статистический метод классификации с использованием линейного дискриминанта Фишера. Идея логистической регрессии заключается в том, что пространство значений обучающей выборки может быть разделено линейной границей на две области соответствующих классов. Отсюда можно идентифицировать логистическую функцию – найти весовые коэффициенты к значениям предикторов. Результатом подстановки значений выборочного объекта в логистическую функцию является вероятность того, что он принадлежит к одному из заданных классов [18].

Метод ближайших соседей (*k*-Nearest Neighbor – *k*NN) – алгоритм классификации, который относит объекты к классу, которому принадлежит большинство из *k* его ближайших соседей в многомерном пространстве предикторов. Основной проблемой алгоритма является выбор адекватного числа ближайших соседей – его увеличение повышает достоверность классификации, но при этом размывается граница между классами. Несмотря на свою относительную простоту, метод показывает хорошие результаты. Главным его недостатком является объем вычислений, который квадратично зависит от числа объектов [19].

Метод опорных векторов (Support Vector Machine – SVM) – это относительно простой алгоритм, который проводит границу между двумя классами путем построения гиперплоскости – *n* – 1 мерной подплоскости в *n*-мерном пространстве предикторов. Она разделяет пространство на две отдельные части, так что не происходит

перемешивания объектов из различных классов целевого показателя. Это один из лучших классификаторов для двух линейно разделяемых классов, и чем выше размерность пространства предикторов, тем выше вероятность того, что в нем выборка окажется линейно разделяемой [20].

Многослойный перцептрон (Multilayered Perceptron – MLP) – один из вариантов искусственной нейронной сети. Это алгоритм машинного обучения, в котором информация об образе класса формируется на обучающей выборке в виде набора весовых коэффициентов к значениям предикторов в классифицирующей функции, ответы которой сравниваются по объектам со значениями целевого показателя. Известна теорема о сходимости перцептрона, согласно которой независимо от начальных значений коэффициентов и порядка использования объектов из обучающей выборки перцептрон за конечное число шагов гарантированно построит правило разделения объектов на два класса, если только такая классификация существует [21].

Метод случайного леса (Random Forest – RF) – это композитный алгоритм, объединяющий множество бинарных решающих деревьев, построенных по алгоритму CART (Classification and Regression Tree). В задаче классификации решение о классе принимается большинством голосов по совокупности отдельных решающих деревьев. Отдельные деревья строятся независимо по случайным подвыборкам обучающей выборки, поэтому результат также обладает определенной случайностью. Считается самым универсальным методом в плане пригодных для использования типов показателей [22, 23].

Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков экспрессии ДНК-маркеров условно-патогенных, патогенных микроорганизмов и резидентных вирусов в глоточном биотопе у детей осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis), при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп. Данные представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (P25 и P75). Результаты считали статистически значимыми при ошибке менее 5%.

Результаты и обсуждения

Анализ распределения детей основной и контрольной групп по возрастным интервалам показал, что сравниваемые группы значимо не различались по этим показателям (рис.). Как видно из рисунка прогнозирование риска формирования гипертрофии глоточной миндалины наиболее актуально для детей во второй возрастной группе 2,5–4,0 года. Это связано с началом посещения детских дошкольных образовательных учрежде-

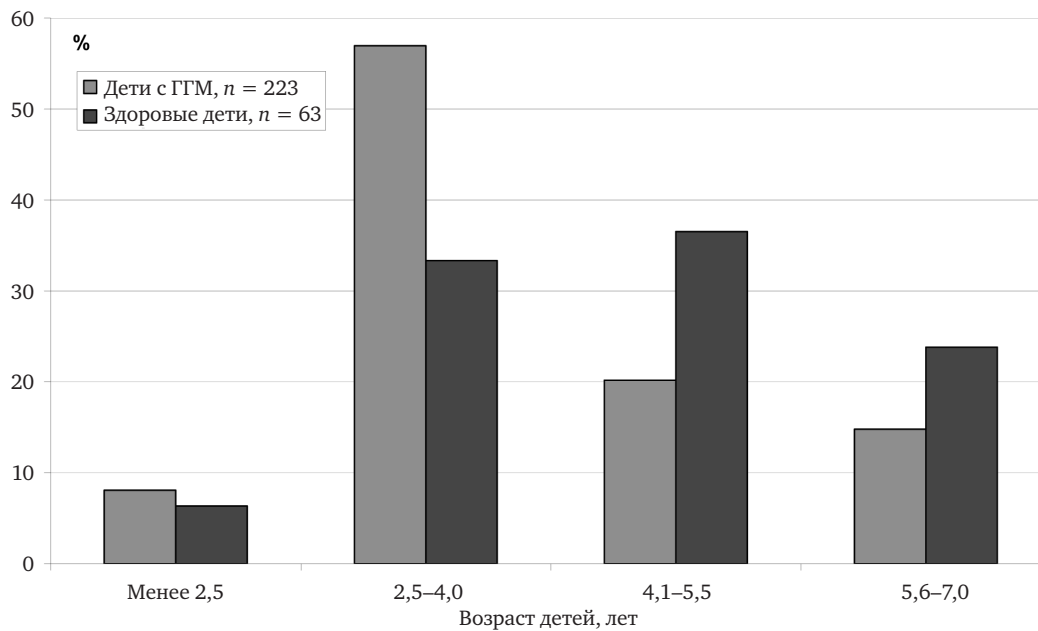


Рис. Распределение детей основной и контрольной групп по возрастным интервалам: ГТМ – гипертрофия глоточной миндалины.

Fig. Distribution of children of the main and control group by age intervals: PhTH - pharyngeal tonsil hypertrophy.

ний (ДДОУ) и сопутствующей высокой инфекционной и аллергической нагрузкой на организм ребенка и его иммунную систему. Отсюда представляет интерес построение такого прогноза по широкому анамнезу с участием показателей родительского, персонального риска и данных по отдельным показателям экспрессии условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и резидентных вирусов в глоточном биотопе у детей. Выявление до этого возрастного интервала (до 2,5 года) значимых персональных и родительских факторов риска формирования гипертрофии глоточной миндалины позволит принять решение о возможности посещать ДДОУ, как дополнительного фактора риска, положительно ассоциированного с развитием этой патологии у детей. Кроме того, ряд предикторов может быть устранен – это лечение фоновой патологии, пищевой аллергии, проведение в полном объеме вакцинации и устранение родительских факторов, в частности курения. Особое значение может иметь эффективная семейная санация носоглотки у родителей и их детей при наличии у первых признаков хронического тонзиллита, риносинусита и другой ЛОР-патологии. Кроме того, этот же подход может быть применен для детей с высокой экспрессией в носоглотке ДНК маркеров условно-патогенных, патогенных микроорганизмов и резидентных вирусов.

Для поиска предикторных факторов риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста применяли мультианализ, результаты которого представлены ниже.

Полученные оценки информативности показателей первой группы (факторы родительского риска) и качество классификации приведены в табл. 2 и 3. Показатели в табл. 3 отсортированы по уровню интегральной информативности. Как видно из табл. 2, значимых коэффициентов ассоциации не получено ни для одного критерия информативности. В то же время все исследуемые критерии одинаково ранжировали исследуемые родительские показатели, первое место из которых пришлось на заболеваемость матери во время беременности острыми респираторными инфекциями в срок до 12-й недели гестации. Вторым ранжированным показателем было применение женщиной во время беременности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и третьем – рецидивирующий герпес у женщины. Самым слабым фактором формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей последующего поколения был факт наличия у женщины заболеваний мочеполовой системы.

Качество классификации факторов родительского риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста различными системами классификации представлено в табл. 3. Как видно из таблицы, уровень классификации по всем системам анализа не превышал 0,632. То есть фактически любое сочетание родительских факторов может лишь на 60% говорить о риске развития гипертрофии глоточной миндалины у детей, а в 40% случаев это событие может не произойти.

Тем самым родительские факторы по отдельности не вносят существенного значения в риск

Показатели информативности факторов родительского риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Таблица 2

Informative indicators of the factors of parental risk for the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children

Table 2

Показатель	MI	GI	CsT	KT	OR
ОРВИ матери во время беременности до 12 недель гестации	0,0177	0,0043	3,7193	0,11847	0,62917
Применение матерью НПВС во время беременности	0,0143	0,0035	3,0219	0,10619	0,51738
Рецидивирующий герпес у матери	0,0132	0,0032	2,7895	0,10183	0,48015
Хронический тонзиллит у матери	0,0082	0,0027	2,2957	0,09361	0,37782
Курение матери	0,0076	0,0018	1,6272	0,07706	0,29335
Хронический тонзиллит у отца	0,0076	0,0018	1,6272	0,07706	0,29335
Бактериальная инфекция матери во время беременности	0,0054	0,0013	1,1623	0,06489	0,21753
Наличие пороков развития МПС в анамнезе	0,0025	0,0014	1,2672	0,06739	0,19755
Аллергические заболевания у родителей	0,0026	0,0012	0,9771	0,06252	0,17354
Алкоголизм отца	0,0032	0,0008	0,6974	0,05009	0,13990
Токсикоз первой половины беременности	0,0022	0,0009	0,6041	0,05376	0,13193
Применение во время беременности рекомбинантных прогестеронов	0,0017	0,0006	0,5594	0,04603	0,10901
Краснуха у матери во время беременности	0,0022	0,0005	0,4649	0,04082	0,09964
Сахарный диабет матери, в том числе во время беременности	0,0010	0,0005	0,4313	0,03967	0,08385
Вирусные гепатиты у матери	0,0011	0,0003	0,2325	0,02881	0,05709
Алкоголизм матери	0,0011	0,0003	0,2325	0,02879	0,05708
Наличие в анамнезе ВПС	0,0006	0,0002	0,2115	0,02783	0,04971
Угроза выкидыша до 12 недель гестации	0,0005	0,0002	0,1512	0,02459	0,04037
Гестоз второй половины беременности	0,0003	0,0001	0,1040	0,02108	0,03192
Хронические заболевания почек у матери	0,0002	0,0001	0,0566	0,01468	0,01966

Примечание: МПС – мочеполовая система, ВПС – врожденный порок сердца, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. Сокращение интегративных критериев представлено в разделе «Материалы и методы».

Особенности классификации факторов родительского риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста различными системами классификации

Таблица 3

Features of classification of parental risk factors for the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children using various classification systems

Table 3

Алгоритм	AUC, 3 лучших	AUC, 5 лучших	AUC, 7 лучших	AUC, 9 лучших	AUC, все
kNN	0,538	0,609	0,595	0,573	0,602
LR	0,585	0,607	0,600	0,605	0,600
NB	0,585	0,607	0,566	0,599	0,605
MLP	0,585	0,608	0,608	0,592	0,632
RF	0,585	0,609	0,603	0,594	0,581
SVM	0,500	0,500	0,500	0,524	0,512

Показатели информативности качественных факторов персонального риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Таблица 4

Table 4

Informative indicators of qualitative personal risk factors for the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy formation in infants and preschool children

Показатель	MI	GI	CsT	KT	OR
Обструктивный бронхит, ларингит на первом году жизни	0,02323	0,00859	5,78122*	0,16754	1,38329
Атопический дерматит на первом году жизни	0,00866	0,00347	2,19764	0,10643	0,59336
Пневмония, сепсис и др. в неонатальный период и на первом году жизни	0,00983	0,00235	2,09211	0,08770	0,52799
Гипертрофия тимуса	0,00651	0,00217	1,87122	0,08419	0,44585
Аллергический ринит	0,00465	0,00177	1,41292	0,07594	0,35566
Рецидивирующий бронхит после первого года жизни	0,00414	0,00172	0,92405	0,07506	0,31308
Рецидивирующие кишечные инфекции	0,00186	0,00091	0,82114	0,05464	0,20271
Выраж туберкулиновой пробы после двух лет жизни	0,00195	0,00076	0,63459	0,04969	0,17806

* $p < 0,05$; сокращение интегративных критериев представлено в разделе «Материалы и методы».

Особенности классификации качественных факторов персонального риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста различными системами классификации

Таблица 5

Table 5

Features of classification of qualitative personal risk factors of pharyngeal tonsil hypertrophy formation in infants and preschool children using various classification systems

Алгоритм	AUC, 3 лучших	AUC, 5 лучших	AUC, 7 лучших	AUC, 9 лучших	AUC, все
kNN	0,628	0,481	менее 0,1	менее 0,1	0,509
LR	0,640	0,637	менее 0,1	менее 0,1	0,656
NB	0,640	0,632	менее 0,1	менее 0,1	0,656
MLP	0,638	0,657	менее 0,1	менее 0,1	0,672
RF	0,635	0,646	менее 0,1	менее 0,1	0,651
SVM	0,500	0,500	менее 0,1	менее 0,1	0,500

Примечание: Сокращение алгоритмов представлено в разделе «Материалы и методы».

формирования гипертрофии глоточной миндалины у их детей.

Полученные оценки информативности показателей второй группы и качество классификации приведены в табл. 4, 5. Показатели в табл. 4 отсортированы по уровню интегральной информативности.

Анализ интегративных критериев, отражающих ассоциации показателей персонального риска с формированием гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста, выявил значимое значение в согласии Пирсона (Chi-square Test – CsT) для предиктора «обструктивные бронхиты и ларингиты на первом году жизни». Причем по другим интегративным критериям для этого и других показателей персонального риска значимых ассоциаций с гипертрофией глоточной миндалины не получено.

Для качественных показателей персонального риска уровень классификации по всем системам анализа не превышал 0,672, что, как и для родительских показателей, является не существенным для прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной миндалины, так, в 32% случаев это событие не произойдет.

Качественные родительские и персональные показатели по отдельности не могут быть предикторами, их максимальная прогностическая значимость увеличивается если они встречаются у ребенка или у его родителя все вместе. Исходя из этого введены количественные показатели, суммарный родительский и персональный риск, которые анализировали в третьей группе.

Полученные оценки информативности показателей третьей группы и качество классификации приведены в табл. 6, 7. Показатели в табл. 6

Таблица 6

Показатели информативности количественных факторов родительского и персонального рисков формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Table 6

Informative indicators of quantitative parental and personal risk factors for the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children

Показатель	MI	GI	CsT	KT	OR
Число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года	0,14130	0,06366	35,7749*	0,34081	1,53560
Совокупный персональный риск	0,06316	0,02641	20,8596*	0,29853	0,85787
Совокупный родительский риск	0,02687	0,01047	10,1430*	0,19908	0,65559
Число ОРВИ в год, в возрасте до одного года	0,19850	0,01006	6,61568*	0,16599	0,40865
Срок родов, в неделях	0,01257	0,00549	1,22784	0,05657	0,13161
Длина тела при рождении	0,00543	0,00240	1,06859	0,05049	0,08605
Возраст отца	0,03335	0,01492	0,08280	0,04495	0,22141
Масса тела при рождении	0,01078	0,00480	0,00547	0,01369	0,07042
Возраст матери	0,00339	0,00139	0,00760	0,01796	0,03279

Примечание. Сокращение интегративных критериев представлено в разделе «Материалы и методы».
* $p < 0,05$.

Таблица 7

Особенности классификации количественных факторов персонального и родительского рисков формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста различными системами классификации

Table 7

Features of classification of quantitative parental and personal risk factors for the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children using various classification systems

Алгоритм	AUC, 1 лучший	AUC, 2 лучших	AUC, 3 лучших	AUC, 4 лучших	AUC, 5 лучших	AUC, все
kNN	0,751	0,796	0,764	0,892	0,875	0,552
LR	0,784	0,872	0,875	0,902	0,889	0,871
NB	0,773	0,859	0,850	0,909	0,883	0,912
MLP	0,784	0,861	0,865	0,888	0,869	0,877
RF	0,775	0,856	0,856	0,912	0,901	0,923
SVM	0,458	0,781	0,785	0,867	0,823	0,883

Примечание. Сокращение алгоритмов представлено в разделе «Материалы и методы».

отсортированы по уровню интегральной информативности.

Анализ интегральных факторов, отражающих ассоциации количественных показателей родительского и персонального рисков с гипертрофией глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста, обозначил ряд значимых значений в согласии Пирсона (Chi-square Test – CsT). Как видно из табл. 6, наиболее значимым по CsT оказался показатель частоты ОРВИ у ребенка после первого года жизни, затем идут такие показатели, как совокупный персональный риск, совокупный родительский риск и число ОРВИ у ребенка на первом году жизни. Для первого показателя «число ОРВИ в год, в возрасте старше

одного года» высоким был критерий OR, отражающий интегративный рейтинг информативности предиктора (OR = 1,535).

Принимая во внимание эти данные, провели оценку эффективности классификации положительных и отрицательных прогнозов по исследуемым предикторам риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста (табл. 7).

Как видно из табл. 7, для суммы двух и более количественных персональных и родительских показателей выявляется высокая вероятность положительного прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Таблица 8
Сравнительная характеристика экспрессии ДНК маркеров условно-патогенной, патогенной микрофлоры и резидентных вирусов в глоточном биотопе у детей раннего и дошкольного возраста

Table 8

Comparative characteristics of the expression of DNA markers of conditionally pathogenic, pathogenic microflora and resident viruses in pharyngeal biotope in infants and preschool children

ДНК-маркеры	Контрольная группа			Основная группа			P
	Me	P25	P75	Me	P25	P75	
StrPne	29,9713	20,5761	39,3665	32,1364	17,7878	46,4849	>0,05
StrPyo	0,05	0,005	0,095	10,5548	-14,744	35,8539	0,001*
StrAgl	0,05	0,005	0,095	1,63259	-9,9822	13,2474	>0,05
Strep	28,4687	23,0624	33,8749	26,3181	23,3392	29,297	>0,05
Staph aur	35,4855	24,6236	46,3473	38,9153	34,0255	43,8051	>0,05
All bac	25,5766	22,1535	28,9997	25,1147	22,1785	28,0509	>0,05
CMV	2,06491	-10,775	14,9052	4,97039	-14,636	24,5769	>0,05
EBV	7,79717	-15,313	30,9075	14,6958	-13,491	42,8822	0,03*

Примечание. Сокращение бактерий и вирусов представлено в разделе «Материалы и методы».

* $p < 0,05$.

по большинству анализируемых классификаторов.

Так, для суммы первых четырех количественных персональных и родительских показателей вероятность развития гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста выше 90% была получена с помощью логистической регрессии (LR), наивного байесовского классификатора (NB) и метода случайного леса (RF). Для суммы всех количественных персональных и родительских показателей вероятность развития гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста выше 90% была получена с помощью наивного байесовского классификатора (NB) и метода случайного леса (RF).

Показатели экспрессии микробных и вирусных ДНК-маркеров (VI группа) в глоточном биотопе у детей раннего и дошкольного возраста нельзя расценивать предикторами, так как они не являются анамнестическими и были выявлены уже в момент случившегося события (гипертрофии глоточной миндалины).

Результаты сравнения экспрессии микробных и вирусных ДНК-маркеров в основной и контрольной группах представлены в табл. 8.

Как видно из табл. 8, значимые различия касались двух ДНК-маркеров, это высокого уровня экспрессии в глоточном биотопе у детей с гипертрофией глоточной миндалины *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна–Барр, по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$). Для других ДНК-маркеров значимых различий не получено, в том числе по общей бактериальной «загрязненности» глоточной миндалины (All bac).

Эти данные необходимо учитывать при назначении антибактериальной и противовирусной тера-

пии детям с гипертрофией глоточной миндалины при остром респираторном заболевании.

С учетом возможных предикторов гипертрофии глоточной миндалины провели расчет прогностического уравнения как прототипа калькулятора для расчета рисков формирования гипертрофии глоточной миндалины. Использовали показатели третьей группы как наиболее ассоциированных с этой патологией. Из табл. 7 видно, что при выборе всех показателей третьей группы достигается наибольшее качество классификации у байесовского алгоритма (NB) и у алгоритма случайных деревьев (RF). Однако замечен локальный экстремум качества классификации у всех алгоритмов при выборе 4 лучших показателей. Например, качество логистической регрессии (LR) при выборе 4 лучших показателей превышает 90%. Логистическая регрессия является удобной моделью для практического использования, а ее коэффициенты наглядно иллюстрируют влияние предиктора на итоговое заключение (табл. 9).

Логистическая регрессия показала степень влияния количественных родительских и персональных предикторов на формирование гипертрофии глоточной миндалины у детей. Выявлен парадокс, связанный с положительным влиянием числа ОРВИ у ребенка до года на вероятность избежать возникновения ЛОР-патологий. То есть чем больше ребенок болеет ОРВИ на первом году жизни, тем меньше вероятность формирования у него гипертрофии глоточной миндалины после двух лет постнатальной жизни. Этот феномен требует дальнейшего изучения, но с позиции математического анализа просматривается влияние малого разброса внутри и между классами

Таблица 9
Логистическая регрессия по количественным родительским и персональным показателям

Table 9

Logistic regression according to quantitative parental and personal indicators

Показатель	Коэффициенты логистической модели для показателей III группы		
	4 лучших	Все	Рациональная модель
Число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года	0,57323	0,58231	0,49608
Совокупный персональный риск	0,59439	0,63697	0,56786
Число ОРВИ в год, в возрасте до одного года	-0,93595	-1,04331	-
Совокупный родительский риск	0,17129	0,20097	0,11823
Возраст отца	-	-0,09323	-
Срок родов, в неделях	-	0,01221	-
Длина тела при рождении	-	-0,02855	-
Масса тела при рождении	-	-0,05514	-
Возраст матери	-	0,00071	-
Свободный член логистической модели	0,02053	-0,00304	-1,42336

(1,8±1,1 – число заболеваний ОРВИ у детей до года колеблется от 1 до 3), вызванного слабой представительностью интервала наблюдения. С этих позиций в рациональную модель прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста этот показатель не вошел.

С учетом последнего, уравнение прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста по количественным показателям широкого анамнеза выглядит следующим образом:

$$Y = (\text{EXP}(Z) / (1 + \text{EXP}(Z))) \times 100\%,$$

где $Z = (-1,423 + (X_1 \times 0,496) + (X_2 \times 0,568) - (X_3 \times 0,118))$; Y – вероятность риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста (%); X_1 – число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года (количественный показатель, число случаев за второй год жизни); X_2 – совокупный персональный риск (сумма положительных ответов при анализе персональных качественных рисков, каждый положительный ответ равен 1); X_3 – совокупный родительский риск (сумма положительных ответов при анализе родительских качественных рисков, каждый положительный ответ равен 1); - 1,423 – свободный член логистической модели.

Значимость вклада всех трех предикторов была высокая ($p < 0,001$).

Логарифмический характер уравнения, полученного на основе логистической регрессии для расчета вероятности риска формирования гипертрофии глоточной миндалины, ограничивает интервал показателей риска от 0 до 1, что соответствует от 0 до 100%. Соответственно, чем ближе показатель к 100%, тем вероятнее формирование у ребенка после двух лет жизни гипертрофии

глоточной миндалины. С этих позиций данная формула четко определяет риск формирования гипертрофии глоточной миндалины. Это уравнение может выступить прототипом калькулятора определения риска формирования данной патологии. Как видно из формулы, существенный вклад в формирование гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста вносят персональные и родительский качественные показатели. Их оценка возможна при анкетировании родителей в конце второго года жизни по широкому анамнезу, включающему показатели первой и второй групп (см. табл. 1). Исходом данного прогнозирования может быть принятие решения о посещении ДДОУ, как дополнительного отрицательного фактора, способствующего увеличению антигенной и аллергенной нагрузки на формирующуюся иммунную систему ребенка. Кроме того, после установления высокого риска формирования гипертрофии глоточной миндалины и развития частой респираторной заболеваемости необходимо проанализировать вклад различных показателей родительского и персонального рисков в развитие данной патологии. По проведенному анализу необходимо строить профилактические мероприятия в отношении детей и их родителей, в частности лечение и профилактика рецидивов аллергических заболеваний, семейная санация очагов хронической интоксикации, отказ от курения матерей и отцов. Считаем, целесообразность обследования всех детей перед поступлением в ДДОУ на носительство пиогенного стрептококка и вируса Эпштейна-Барр, так как эти два микроорганизма показали положительную ассоциацию с гипертрофией глоточной миндалины и частой респираторной заболеваемостью у детей [24].

Данные исследования можно проводить с помощью ПЦР-диагностики на идентификацию ДНК-маркеров этих возбудителей. Данный метод широко применяется в клинической практике и по себестоимости эффективно конкурирует с бактериологическими вирусологическими исследованиями, а по информативности – с серодиагностикой, выполненной с помощью иммуноферментного анализа.

Заключение

Проведенное исследование показало, что формирование гипертрофии глоточной миндалины ассоциировано с интегративными родительскими и персональными факторами риска, а так-

же с высокой экспрессией в глоточном биотопе *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна–Барр.

Оценка этих факторов риска возможна в конце второго года жизни ребенка при решении вопроса о поступлении ребенка в детское дошкольное образовательное учреждение.

Выявление в глоточном биотопе у детей раннего и дошкольного возраста *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна–Барр должно быть учтено при назначении антибактериальной и противовирусной терапии при лечении острого респираторного заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карпова Е. П., Тулупов Д. А. Хронический аденоидит у детей: пособие для врачей. М.: РМАПО, 2009. 54 с. [Karpova E. P., Tulupov D. A. *Khronicheskiy adenoidit u detei: posobie dlya vrachei*. М.: РМАПО, 2009. 54 p. (in Russ.)]
2. Русецкий Ю. Ю., Поляков Д. П., Латышева Е. Н., Полунина Т. А. О «вреде» аденотомии. *Педиатрия*. 2015;94(6):82–86 [Rusetskii Yu. Yu., Polyakov D. P., Latysheva E. N., Polunina T. A. On the «harm» of adenotomy. *Pediatriya*. 2015;94(6):82–86. (in Russ.)] <https://pediatrijournal.ru/archive?show=349§ion=4480>
3. Шабалдина Е. В., Ахтямов Д. Р., Горшкова С. В., Деева Н. С., Шабалдин А. В., Филипенко М. Л. Клинико-анамнестические особенности детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией глоточной миндалины и локальной экспрессией ДНК-маркера *S. pyogenes*. *Российская оториноларингология*. 2018;97(6):64–71. [Shabaldina E. V., Akhtyamov D. R., Gorshkova S. V., Deeva N. S., Shabaldin A. V., Filipenko M. L. Clinical and anamnestic features of children of early and preschool age with hypertrophy of the pharyngeal tonsil and local expression of dna marker of *Streptococcus Pyogenes*. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2018;97(6):64–71. (in Russ.)]. doi: 10.18692/1810-4800-2018-6-64-71
4. Кусков В. В., Староха А. В. Лимфаденоидное глоточное кольцо в норме и при хроническом тонзиллите. Томск, 1984. 59 с. [Kuskov V. V., Starokha A. V. *Limfadenoidnoe glotochnoe kol'tso v norme i pri khronicheskom tonzillite*. Tomsk, 1984. 59 p. (in Russ.)]
5. Santee C. A., Nagalingam N. A., Faruqi A. A., DeMuri Gr. P., Gern J. E., Wald E. R., Lynch S. V. Nasopharyngeal microbiota composition of children is related to the frequency of upper respiratory infection and acute sinusitis. *Microbiome*. 2016;4:34. doi 10.1186/s40168-016-0179-9
6. Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А., Егорова Е. Ю., Сардарян И. С., Юдина Н. В., Гришина Т. Р., Федотова Л. Э., Галустян А. Н., Малявская С. И., Волков А. Ю., Калачева А. Г., Рудаков К. В., Косенко И. М., Семенов В. А. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия*. 2015;94(6):68–79 [Torshin I. Yu., Gromova O. A., Limanova O. A., Egorova E. Yu., Sardaryan I. S., Yudina N. V., Grishina T. R., Fedotova L. E., Galustyan A. N., Malyavskaya S. I., Volkov A. Yu., Kalacheva A. G., Rudakov K. V., Kosenko I. M., Semenov V. A. Role of micronutrients sufficiency in health maintaining of children and adolescents: analysis of a large-scale sample of patients through data mining. *Pediatriya*. 2015;94(6):68–79 (in Russ.)] <https://pediatrijournal.ru/archive?show=349§ion=4476>
7. Rasmussen T. B. Boom-silica RNA extraction. 2008. <http://www.molmeth.org/protocols/L4XNQ1>
8. Boom R., Sol C. J., Salimans M. M. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J. Clin. Microbiol.* 1990;28:495–503. <http://www.molmeth.org>
9. <https://scikit-learn.org/stable/>
10. <https://www.python.org/>
11. <https://orange.biolab.si/>
12. Хэмминг Р. В. Теория кодирования и теория информации: пер. с англ. М.: Радио и связь, 1983. 176 с. [Khemming R. V. *Teoriya kodirovaniya i teoriya informatsii: per. s angl.* М.: Radio i svyaz', 1983. 176 p. (in Russ.)]
13. Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. М.: Финансы и статистика, 1983. 518 с. [Khollender M., Vul'f D. *Neparametricheskie metody statistiki*. М.: Finansy i statistika, 1983. 518 p. (in Russ.)]
14. Breiman L., Friedman J. H., Olshen R. A., Stone C. J. Classification and Regression Trees. Wadsworth and Brooks, 1984. 368 p.
15. Kendall M. A New Measure of Rank Correlation. *Biometrika*. 1938. 30(1–2):81–89.
16. Zweig M. H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*. 1993;39(8):561–577.
17. Maron M. E. Automatic Indexing: An Experimental Inquiry. *Journal of the ACM*. 1961;8(3):404–417.
18. Walker S. H., Duncan D. B. Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika*. 1967;54 (1/2):167–178.

19. Altman N. S. An introduction to kernel and nearest-neighbor nonparametric regression. *The American Statistician*. 1992;46(3):75–185.
20. Cortes C., Vapnik V.N. Support-vector networks. *Machine Learning*. 1995;20(3):273–297.
21. Розенблатт Ф. Принципы нейродинамики: Перцептроны и теория механизмов мозга. М.: Мир, 1965. 480 с. [Rozenblatt F. *Printsipy neirodinamiki: Perseptrony i teoriya mekhanizmov mozga*. М.: Mir, 1965. 480 p. (in Russ.)].
22. Breiman L., Friedman J. H., Olshen R. A., Stone C. J. Classification and Regression Trees. Wadsworth and Brooks, 1984. 368 p.
23. Ho T. K. The Random Subspace Method for Constructing Decision Forests. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1998;20(8):832–844.
24. Шабалдина Е. В. Нарушения системной и локальной иммунной регуляции при гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2016. 32 с. [Shabaldina E. V. *Narusheniya sistemnoi i lokal'noi immunnoi regulyatsii pri gipertrofii mindalin limfoidnogo glotochnogo kol'tsa u detei rannego i doshkol'nogo vozrasta: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk*. SPb., 2016. 32 p. (in Russ.)]

Информация об авторах

✉ **Шабалдина Елена Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии, Кемеровский государственный медицинский университет (Россия, 650003, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); тел.: 7-951-163-90-11, e-mail: weit2007@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0450-2767>

Замараев Роман Юрьевич – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории геоинформационного моделирования, Институт вычислительных технологий, Кемеровский филиал (Россия, 650010, г. Кемерово, ул. Рукавишника, д. 21); тел.: 7-905-069-28-66, e-mail: zrukem@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4822-4794>

Ахтямов Дамир Ринатович – заведующий отделением детской оториноларингологии, Областная детская клиническая больница (Россия, 650003, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21); тел.: 7-923-499-17-88, e-mail: adgrkns1@ngs.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6629-0608>

Деева Надежда Сергеевна – студентка лечебного факультета, Кемеровский государственный медицинский университет (Россия, 650003, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); тел.: 7-923-503-33-52, e-mail: deevanadusha69@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6162-4808>

Горшкова Софья Викторовна – студентка педиатрического факультета, Кемеровский государственный медицинский университет (Россия, 650003, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); тел.: 7-960-907-30-80, e-mail: sofi28.95@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2922-3438>

Шабалдин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии, Кемеровский государственный медицинский университет (Россия, 650003, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); тел.: 7-903-907-51-97, e-mail: weit2007@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>

Филипенко Максим Леонидович – кандидат биологических наук, заведующей лабораторией фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины (Россия, 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8); тел.: 7-913-921-73-92, e-mail: max@niboch.nsc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>

Information about the authors

✉ **Elena V. Shabaldina** – MD, Associate Professor, Head of the Chair of Otorhinology and Clinical Immunology, Kemerovo State Medical University (22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650003, Russia); tel.: 7-951-163-90-11, e-mail: weit2007@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0450-2767>

Roman Yu. Zamaraev – Ph in Technical Sciences, senior research associate of Geoinformational Modelling Laboratory, Kemerovo Division of the Institute of Computational Technologies, Kemerovo Branch (21, Rukavishnikova str., Kemerovo, 650010, Russia); tel.: 7-905-069-28-66, e-mail: zrukem@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4822-4794>

Damir R. Akhtyamov – Head of Department of Children's Otorhinology, Regional Children's Clinical Hospital (22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650003, Russia); tel.: 7-923-499-17-88, e-mail: adgrkns1@ngs.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6629-0608>

Nadezhda S. Deeva – student of Department of General Medicine Department, Kemerovo State Medical University (22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650003, Russia); tel.: 7-923-503-33-52, e-mail: deevanadusha69@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6162-4808>

Sof'ya V. Gorshkova – student of Pediatric Department, Kemerovo State Medical University (22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650003, Russia); tel.: 7-960-907-30-80, e-mail: sofi28.95@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2922-3438>

Andrei V. Shabaldin – MD, Professor of the Chair of Otorhinology and Clinical Immunology, Kemerovo State Medical University (22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650003, Russia); tel.: 7-903-907-51-97, e-mail: weit2007@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>

Maksim L. Filipenko – PhD of Biological Sciences, Head of Pharmacogenomics Laboratory, the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (8, Akademika Lavrenteva ave., Novosibirsk, 630090, Russia); tel.: 7-913-921-73-92, e-mail: max@niboch.nsc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>