

**MICROBIOLOGICAL PREDICTORS OF CLINICAL COURSE OF ACUTE TONSILLITIS:
APPLICATION OF LINEAR DISCRIMINANT ANALYSIS****I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine
(Ternopil, Ukraine)****natakravec7@gmail.com**

Acute tonsillitis is one of the most common infectious diseases affecting the ears, nose and throat (ENT) organs. The difficulty in distinguishing between viral and bacterial causes affects the choice of treatment. Despite progress in studying the disease, the lack of standardised approaches to predicting complications means personalised methods are necessary, including those based on the microbial profile.

The aim of the study is to identify microbiological predictors of the clinical course of acute tonsillitis by analysing the microbiota of the palatine tonsils, to determine the relationship between the bacterial profile and key clinical signs (pain intensity and duration of the disease), and to build models for classifying forms of tonsillitis using linear discriminant analysis.

Rapid immunochromatographic tests and bacteriological analysis of smears were used to identify the etiological agent of acute tonsillitis. Statistical modelling methods were employed in the study, including linear discriminant analysis. Clinical assessment was performed using the Centor scale, the Centor/McIsaac scale, and the visual analogue scale (VAS) for pain. The results of this study reveal the relationship between the clinical manifestations of acute tonsillitis and its viral and bacterial aetiology. The characteristic taxonomic composition of the oropharyngeal microbiota was identified, with certain groups of microorganisms proving dominant. Linear discriminant analysis enabled us to identify key microbiological and clinical predictors affecting the duration of the disease and pain intensity.

Key words: immunochromatographic tests, group A streptococci, viruses, Centor scale, types of tonsillitis, predictors, linear discriminant analysis.

Connection of the publication with planned research works.

This article is part of the research project “Features of resistance formation in representatives of opportunistic flora in health and pathology” (state registration number 0122U000035) and “Comprehensive study of microbiota, immune system, antibacterial resistance and clinical and laboratory indicators for diagnosis, prognosis and development of therapy for human diseases” (state registration number 0125U000121).

Introduction.

Acute tonsillitis, or sore throat, is a common infectious disease characterised by local inflammation of the tonsils and a systemic response [1]. Although precise global incidence data are limited [2], sore throat accounts for around 1.3% of all outpatient visits [3, 4].

The aetiology of tonsillitis varies: viral agents (such as rhinovirus and adenovirus) predominate in mild cases, while *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* are associated with purulent complications, rheumatism and glomerulonephritis [5, 6]. The microflora of the tonsils forms a specific biocenosis and the anatomical features of the tonsils (the presence of lacunae and crypts) favour the colonisation of opportunistic bacteria, particularly in immunocompromised individuals [7, 8].

Disruption to the balance of microbes can lead to acute inflammation [9]. At the same time, the lack of standardised approaches to predicting complications and personalising therapy means there is an increasing need to integrate microbiological and clinical data. One effective method of analysing such relationships is linear discriminant analysis (LDA), which establishes relationships between microbiota composition and clinical signs, particularly the duration of the disease and pain sever-

ity [10]. Recent studies have demonstrated differences in microbial profiles associated with different forms of tonsillitis, particularly chronic cases [11]. Analysing the microbiota of the palatine tonsils in combination with LDA methods opens up new opportunities for personalised diagnosis and risk prediction [12, 13]. In view of the importance of this issue, this study proposes using linear discriminant analysis to identify potential predictors of the clinical course of acute tonsillitis through a comprehensive analysis of the microbial composition of the palatine tonsils.

The aim of the study.

To identify microbiological predictors of the clinical course of acute tonsillitis by analysing the microbiota of the palatine tonsils, to determine the relationship between the bacterial profile and key clinical signs (pain intensity and duration of the disease), and to build models for classifying forms of tonsillitis using linear discriminant analysis.

Object and research methods.

The study examined 52 patients aged 17-30 years who presented with clinical signs of acute tonsillitis. Patients were included in the study if they met the following criteria: a confirmed diagnosis of acute tonsillitis according to current clinical guidelines; an age of over 17 years; presentation within 72 hours of symptom onset; an absence of complications; and signed informed consent. The exclusion criteria were chronic or recurrent tonsillitis; immunodeficiency (including HIV); oncological conditions; autoimmune conditions; psychiatric conditions; severe comorbidities; pregnancy or lactation; allergy to antibiotics; resistance to basic therapy; recent surgical interventions; or systemic therapy with glucocorticosteroids (GCS). Participants who refused to partic-

ipate were also excluded. The diagnosis was made in accordance with the clinical protocol “Tonsillitis”, using the Centor and Centor/McIsaac scales [14]. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS), divided into three categories: severe pain (7–10 cm), moderate pain (4–6 cm) and mild pain (1–3 cm). Written informed consent was obtained from all patients in accordance with the protocol approved by the Ethics Committee of the TNMU, the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention, and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated 23/09/2009.

The study material comprised oropharyngeal swabs, which were taken using sterile swabs for rapid testing and bacteriological analysis. The pathogens were identified using immunochromatographic tests for group A streptococcus, influenza A and B viruses, adenoviruses, SARS-CoV-2 and RSV, as well as the classical bacteriological method. The rapid tests were performed by doctors and evaluated visually. Bacteriological studies were performed on nutrient media according to the type of microorganism. Identification was carried out using standard morphological, cultural, and biochemical characteristics, in accordance with standard microbiological methods [15].

Data analysis was performed using Microsoft Office 2016 (Microsoft, USA) and Python (Colab.research). Qualitative indicators were presented as percentages. The classification of clinical forms of the disease was carried out using linear discriminant analysis (LDA) [16]. This was done according to duration (Duration_1: class 1 – 1–5 days; class 2 – 6–9 days) and pain intensity (Pain_1_2_3: class 1 – 7–10; class 2 – 4–6; class 3 – 1–3). The statistical significance of the differences was checked using a t-test for two groups and an ANOVA for three groups. The following predictors were used to build models: rapid test results, Centor scale score, smoking status and bacterial composition of smears. The model includes the following synthetic indicators: Strep_balance: the logarithmic ratio of α - to β -haemolytic streptococci (higher values indicate a predominance of β -haemolytic forms); and Pathogen_ratio: the proportion of pathogenic bacteria among all isolates (higher values favour a bacterial aetiology). For the two-class model (duration), one discriminant function (LD1) was constructed which explains 100% of the variance. For the three-class model (pain), two functions were constructed (LD1: 85.2%; LD2: 14.8%). The effectiveness of the models was assessed using precision, sensitivity (recall) and the F1-measure. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Research results and their discussion.

According to the results of the physical examinations of patients presenting with symptoms of acute tonsillitis, it was found that the Centor score was 3 points in most of them (59.6%, or 31 people). Two points were recorded in 23.1% (12 people), four points in 15.4% (8 people), and one point in only one patient

(1.9%). Immunochromatographic tests revealed that 9.6% of patients (5 people) had a positive streptococcal result, 67.3% (35 people) had a positive viral test result and 23.1% (12 people) had a negative result for all tested viruses and bacteria. Of the viral agents detected, adenoviruses predominated at 25.0% (13 patients), followed by respiratory syncytial virus (RSV) at 17.3% (9 patients), influenza A and B viruses at 15.4% (8 patients), and SARS-CoV-2 at 9.6% (5 patients). The virological test was negative in 32.7% (17 patients).

A bacteriological examination of oropharyngeal swabs confirmed the presence of β -haemolytic streptococcus in six patients (11.5%) of the individuals examined (n=52) (fig. 1).

In general, both Gram-positive (e.g. Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium and Rothia) and Gram-negative (e.g. Neisseria, Moraxella, Haemophilus, Klebsiella, Serratia and Enterobacter) microbiota, as well as Candida fungi, were found in the samples. α -hemolytic Streptococcus spp. (76.9%), which formed the main bacterial population of the oropharynx, dominated. S. aureus was present in 32.7% of patients and coagulase-negative staphylococci in 7.7%. γ -hemolytic (17.3%) and β -hemolytic (11.5%) forms of Streptococcus spp. were also found. The most common Gram-negative bacteria were Neisseria spp. (40.4%), and the most common Gram-positive bacteria were Corynebacterium spp. (28.9%). Other genera, including Rothia, Moraxella, Haemophilus, Klebsiella, Serratia, Enterobacter and Candida fungi, were detected in fewer than 10% of cases.

Linear discriminant analysis (LDA) was used to evaluate the relationship between tonsillar microbiota and the clinical symptoms of acute tonsillitis. This was conducted after confirming significant intergroup differences using a t-test ($p < 0.001$). The resulting model demonstrated a satisfactory classification accuracy of 75%. For patients with a short disease duration (class 1), the respective values were 0.73, 0.80 and 0.76 (fig. 2).

For the group with a longer course (class 2), the corresponding indicators were 0.78, 0.70 and 0.74. The most informative predictors in the model were the streptococcal imbalance index (Strep_balance) at 3.876, streptococcal positivity (Strep_Test) at 3.095, the β -haemolytic streptococcal level at 0.920, the Centor score at 0.886, and the viral infection test result (Viral_Test) at 0.387. Particular attention should be paid to the Strep_

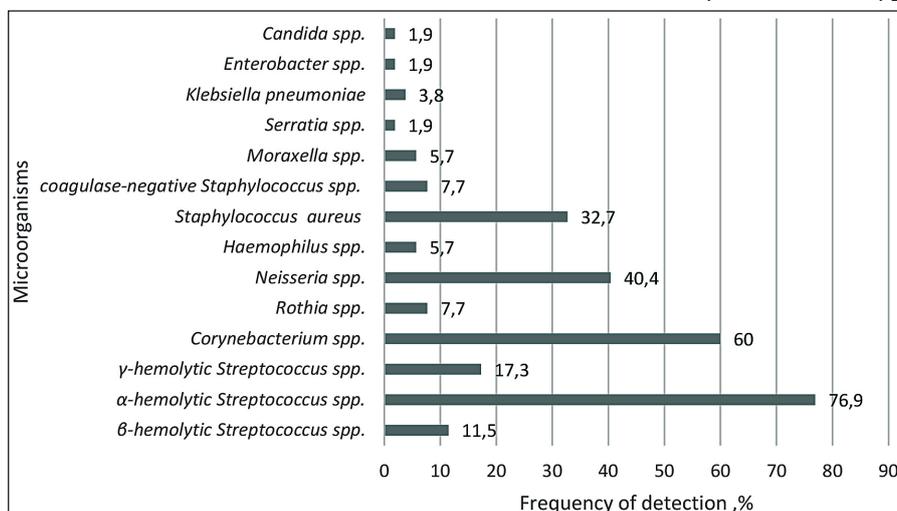


Figure 1 – Spectrum of microorganisms detected in patients with acute tonsillitis.

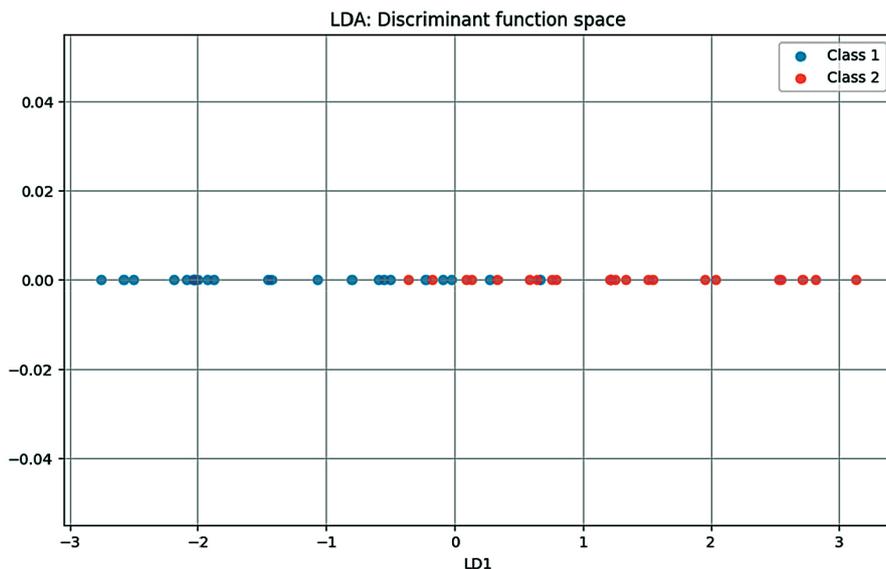


Figure 2 – Univariate LDA distribution for classification by disease duration.

Notes: LD1 (single discriminant function) – 100% of the variance. Class 1: short-term course (1–5 days). Class 2: long-term course (6–9 days).

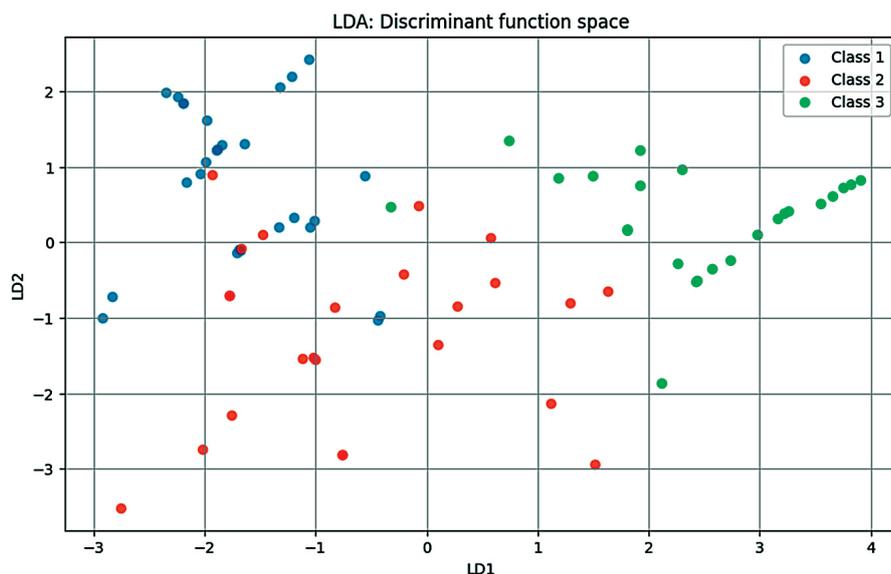


Figure 3 – Two-dimensional LDA space for pain intensity classification.

Notes: LD1: 87.4% of variance, LD2: 12.6% of variance, Class 1: Severe pain (7–10 cm), Class 2: Moderate pain (4–6 cm), Class 3: Mild pain (1–3 cm).

balance indicator, which contributed most to the model, highlighting the important role of streptococcal microbial balance in disease progression.

Preliminary analysis (ANOVA) showed significant differences between groups for classification by pain intensity ($p < 0.001$). The LDA model achieved an accuracy of 55%, indicating the difficulty of differentiating between levels of pain syndrome. In the severe pain group (class 1), the respective accuracy, sensitivity and F1-measure were 0.50, 0.67 and 0.57 (fig. 3).

Patients with moderate pain (class 2) had a less successful classification, with the corresponding values being 0.50, 0.33 and 0.40. The best results were observed in patients with mild pain (class 3): 0.62, 0.67 and 0.64. The most significant predictors were: Strep_balance (1.446), Centor_Score (1.075), Pathogen_ratio (0.578), *Haemophilus* spp. level (0.468) and β -hemolytic streptococci (0.430). The results confirm an association

between the bacterial profile and the clinical manifestations of acute tonsillitis, particularly pain intensity and disease duration. Linear discriminant analysis (LDA) models revealed that Strep_balance was the most informative predictor, emphasising the pivotal role of the streptococcal component of the microbiome. Clinical assessments using the Centor scale were also significant. The data suggest that clinical scales (e.g. Centor and Fever-PAIN) and physical symptoms have limited predictive value. This is consistent with the findings of Little et al., where the area under the curve (AUC) of the models was only approximately 0.61 [17]. This further supports the rationale for incorporating microbiome predictors into clinical assessments. Bourumeau et al. demonstrated that changes in the microbiome during viral respiratory infections (including SARS-CoV-2) can be markers of severity [18]. Our results also support the prognostic value of the Viral_Test score, which allows for differentiation of viral etiology. Anderson and Paterek emphasized the need to combine clinical assessment with microbiological tests [19]. This is the approach we have implemented in our study. The LDA model for duration showed an accuracy of 75% and for pain – 55%, indicating potential but also the need for further research.

The limited sample size ($n=52$) is a factor that may affect the generalizability of the results. Further studies in larger cohorts using in-depth microbiome analysis methods are needed to confirm and expand the identified relationships.

Conclusions.

Patients with acute tonsillitis showed signs of a moderate to high risk of streptococcal infection (Centor score ≥ 3), but a rapid test confirmed the presence of beta-haemolytic streptococcus in only 9.6% of cases, and a bacteriological examination in 11.5%. Meanwhile, a viral aetiology was established in 67.3% of patients.

The identified differences emphasise the need for careful differential diagnosis and a reasoned approach to prescribing antibiotic therapy. Oropharyngeal microbiocenosis was dominated by α -haemolytic streptococci (76.9%), indicating their physiological role. The coexistence of ten key bacterial genera, which can modulate the course of the disease, was also identified.

The linear discriminant analysis method demonstrated high accuracy (F1-score: 0.74–0.76) in predicting disease duration based on the streptococcal dysbiosis index (Strep_balance) and clinical indicators, as well as moderate efficiency (F1-score: 0.40–0.64) in classifying pain intensity. Further improvement of the model is required for the latter.

Prospects for further research.

Further research should aim to expand the sample size and validate the models in different clinical groups by studying the dynamics of the microbiome during treatment.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-350-357

УДК 616.322:094-002.07:519.237.5

Кравець Н. Я.

**МІКРОБІОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ТОНЗИЛИТУ:
ЗАСТОСУВАННЯ ЛІНІЙНОГО ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України (м. Тернопіль, Україна)

natakravec7@gmail.com

Гострий тонзиліт є одним із найпоширеніших інфекційних захворювань ЛОР-органів. Складність диференціації між вірусною та бактеріальною етіологією впливає на вибір лікування. Попри прогрес у вивченні хвороби, відсутність стандартизованих підходів до прогнозування ускладнень зумовлює потребу в персоналізованих методах, зокрема із урахуванням мікробного профілю.

Мета дослідження – виявити мікробіологічні предиктори клінічного перебігу гострого тонзиліту шляхом аналізу мікробіоти піднебінних мигдаликів, з'ясувати взаємозв'язок між бактеріальним профілем та ключовими клінічними ознаками (інтенсивністю болю й тривалістю хвороби), а також побудувати моделі класифікації форм тонзиліту за допомогою лінійного дискримінантного аналізу.

Для виявлення етіологічного агента гострого тонзиліту застосовували швидкі імунохроматографічні тести та бактеріологічний аналіз мазків. У дослідженні використовувались методи статистичного моделювання, зокрема лінійний дискримінантний аналіз. Клінічна оцінка проводилась за шкалою Centor, а також її модифікацією Centor/McIsaac оцінка інтенсивності болю за шкалою ВАШ. Результати цього дослідження розкривають взаємозв'язок між клінічними проявами гострого тонзиліту та його вірусно-бактеріальною етіологією. Було ідентифіковано характерний таксономічний склад мікробіоти ротоглотки, де певні групи мікроорганізмів виявилися домінуючими. Застосування лінійного дискримінантного аналізу дозволило виявити ключові мікробіологічні та клінічні предиктори, що впливають на тривалість захворювання та інтенсивність больового синдрому.

Ключові слова: імунохроматографічні тести, стрептококи групи А, віруси, шкала Centor, форми тонзиліту, предиктори, лінійний дискримінантний аналіз.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Представлений матеріал є фрагментом наукового дослідження в рамках ініціативних науково-дослідних робіт «Особливості формування резистентності у представників умовно-патогенної флори в умовах здоров'я і патології» (номер державної реєстрації 0122U000035) та «Комплексне дослідження мікробіоти, імунної системи, антибактеріальної резистентності і клініко-лабораторних показників для діагностики, прогнозування та розробки терапії захворювань людини» (номер державної реєстрації 0125U000121).

Вступ.

Гострий тонзиліт (ангіна) – поширене інфекційне захворювання, що супроводжується локальним запаленням піднебінних мигдаликів і системною реакцією організму [1]. Хоча точні дані про глобальну захворюваність обмежені [2], біль у горлі становить близько 1,3 % усіх амбулаторних звернень [3, 4].

Етіологія тонзиліту варіабельна: вірусні агенти (риновірус, аденовірус) переважають при легкому перебігу, тоді як *Streptococcus pyogenes* і *Staphylococcus aureus* асоціюються з гнійними ускладненнями, ревматизмом і гломерулонефритом [5, 6]. Мікрофлора мигдаликів формує специфічний біоценоз, а анато-

мічні особливості (наявність лакун і крипт) сприяють колонізації умовно-патогенними бактеріями, особливо за умов ослаблення імунітету [7, 8].

Порушення мікробного балансу може спричинити розвиток гострого запалення [9]. Водночас, через відсутність стандартизованих підходів до прогнозування ускладнень та індивідуалізації терапії, зростає потреба в інтеграції мікробіологічних та клінічних даних. Одним із ефективних методів аналізу таких взаємозв'язків є лінійний дискримінантний аналіз (LDA), що дозволяє встановлювати зв'язки між складом мікробіоти та клінічними ознаками, зокрема тривалістю захворювання і вираженістю болю [10]. Сучасні дослідження демонструють відмінності мікробного профілю при різних формах перебігу тонзиліту, особливо у хронічних випадках [11]. Аналіз мікробіоти піднебінних мигдаликів, у поєднанні з методами LDA, відкриває нові можливості для персоналізованої діагностики та прогнозування ризиків [12, 13]. З огляду на актуальність проблеми, у дослідженні запропоновано застосування лінійного дискримінантного аналізу для виявлення потенційних предикторів клінічного перебігу гострого тонзиліту шляхом комплексного аналізу мікробного складу піднебінних мигдаликів.

Мета дослідження.

Виявити мікробіологічні предиктори клінічного перебігу гострого тонзиліту шляхом аналізу мікробіоти піднебінних мигдаликів, з'ясувати взаємозв'язок між бактеріальним профілем та ключовими клінічними ознаками (інтенсивністю болю й тривалістю хвороби), а також побудувати моделі класифікації форм тонзиліту за допомогою лінійного дискримінантного аналізу.

Об'єкт і методи дослідження.

У дослідженні обстежено 52 пацієнтів віком 17-30 років із клінічними ознаками гострого запалення піднебінних мигдаликів. Включення до дослідження здійснювали за такими критеріями: підтверджений діагноз гострого тонзиліту згідно з чинними клінічними рекомендаціями, вік понад 17 років, звернення протягом 72 годин від початку симптомів, відсутність ускладнень, підписана інформована згода. Критеріями виключення були: хронічний або рецидивуючий тонзиліт, імунодефіцити (в т.ч. ВІЛ), онкопатологія, автоімунні, психічні, тяжкі супутні захворювання, вагітність/лактація, алергія на антибіотики, резистентність до базової терапії, недавні хірургічні втручання або системна терапія глюкокортикостероїдами (ГКС), а також відмова від участі. Діагноз встановлювали відповідно до клінічного протоколу «Тонзиліт» із застосуванням шкал Centor та Centor/McIsaac [14]. Інтенсивність болю оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) з поділом на три класи: сильний біль (7–10 см), помірний (4–6 см), слабкий (1–3 см). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду відповідно до протоколу, затвердженого Етичним комітетом ТНМУ, Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Матеріалом дослідження були мазки з ротоглотки, відібрані стерильними тампонами для експрес-тестів та бактеріологічного аналізу. Виявлення збудників здійснювали за допомогою імунохроматографічних тестів (на *Streptococcus* групи А, віруси грипу А/В, аденовіруси, SARS-CoV-2, RSV), а також класичним бактеріологічним методом. Експрес-тести проводили лікарі, а результат оцінювали візуально. Бактеріологічне дослідження проводили на поживних середовищах, відповідно до типу мікроорганізмів. Ідентифікацію здійснювали за стандартними морфологічними, культуральними та біохімічними ознаками згідно зі стандартними мікробіологічними методиками [15].

Для аналізу даних використано Microsoft Office 2016 (Microsoft, USA) та Python (Colab.research). Якісні показники подавали у відсотках. Класифікацію клінічних форм захворювання за тривалістю (Duration_1: клас 1 – 1–5 днів; клас 2 – 6–9 днів) та інтенсивністю болю (Pain_1_2_3: клас 1 – 7–10, клас 2 – 4–6, клас 3 – 1–3 здійснювали за допомогою лінійного дискримінантного аналізу (LDA) [16]. Статистичну значущість відмінностей перевіряли за t-тестом (для двох груп) та ANOVA (для трьох груп). Для побудови моделей було використано такі предиктори: результати експрес-тестів, оцінка за шкалою Centor, статус куріння, бактеріальний склад мазків. До моделі включено синтетичні показники: Strep_balance – логарифмічне співвідношення α - до β -гемолітичних стрептококів (вищі значення – переважання β -гемолітичних форм); Pathogen_ratio – частка патогенних бактерій серед усіх виділених (високі значення – на користь бактеріальної етіології). Для моделі з двома класами (тривалість) побудовано одну дискримінантну функцію (LD1), яка пояснює 100 % дисперсії. Для моделі з трьома класами (біль) – дві функції (LD1: 85,2 %, LD2: 14,8 %). Ефективність моделей оцінювали за точністю (precision), чутливістю (recall) і F1-мірою. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами фізикального обстеження пацієнтів із симптомами гострого тонзиліту було встановлено, що у більшості з них (59,6%, 31 особа) оцінка за шкалою Centor становила 3 бали. У 23,1% (12 осіб) зафіксовано 2 бали, у 15,4% (8 осіб) – 4 бали, а лише в одного пацієнта (1,9%) – 1 бал. Згідно з результатами імунохроматографічних тестів – 9,6% пацієнтів (5 осіб) мали позитивний стрептококовий результат, 67,3% (35 осіб) – позитивний вірусний тест, тоді як у 23,1% (12 осіб) результат був негативним для всіх протестованих вірусів і бактерій. Серед виявлених вірусних агентів переважали аденовіруси – 25,0% (13 осіб), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) – 17,3% (9 осіб), а також віруси грипу типу А/В – 15,4% (8 осіб), COVID-19 – 9,6 (5 осіб) у 32,7 (17 осіб) – вірусологічний тест був негативним.

Бактеріологічне дослідження мазків ротоглотки підтвердило наявність β -гемолітичного стрептокока у 6 пацієнтів (11,5%) з усіх обстежених осіб (n=52) (рис. 1).

Загалом у зразках було виявлено представників як грампозитивної (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Rothia*), так і грамнегативної мікрофлори (*Neisseria*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*), а також гриби роду *Candida*. Домінували α -гемолітичні *Streptococcus* spp. (76,9%), які формували основну бактеріальну популяцію ротоглотки. *S. aureus* виявлено у 32,7% пацієнтів, коагулазо-негативні стафілококи – у 7,7%. Серед *Streptococcus* spp. також виявлено γ -гемолітичні форми (17,3%) та β -гемолітичні (11,5%).

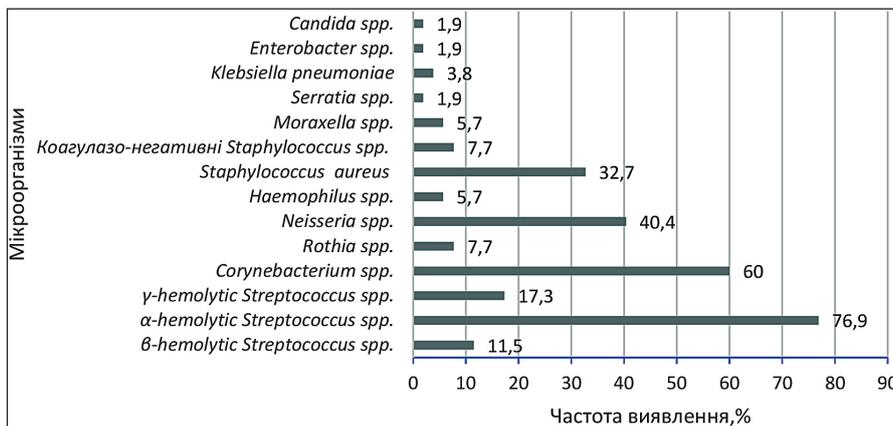


Рисунок 1 – Спектр мікроорганізмів, виявлених у пацієнтів з гострим тонзилітом.

Серед грамнегативних бактерій найпоширенішими були *Neisseria* spp. (40,4%), а серед грамполітивних – *Corynebacterium* spp. (28,9%). Інші роди, включаючи *Rothia*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* і гриби роду *Candida*, мали частоту виявлення менш ніж у 10% випадків.

Для оцінки зв'язку між мікробіотою мигдаликів і клінічними проявами гострого тонзиліту застосовано лінійний дискримінантний аналіз (LDA), попередньо підтвердивши значущі міжгрупові відмінності за допомогою t-тесту ($p < 0,001$). Отримана модель показала задовільну точність класифікації – 75%. У пацієнтів із коротким перебігом захворювання (клас 1) точність (precision) складала 0,73, чутливість (recall) – 0,80, а F1-міра – 0,76 (рис. 2).

Для групи з тривалишим перебігом (клас 2) відповідні показники становили 0,78, 0,70 і 0,74. Найбільш інформативними предикторами у моделі виявилися: індекс дисбалансу стрептококів (Strep_balance) – 3,876, позитивність стрептотесту (Strep_Test) – 3,095, рівень β -гемолітичних стрептококів – 0,920, оцінка за шкалою Centor – 0,886 та результат тесту на вірусну інфекцію (Viral_Test) – 0,387. Особливу увагу слід звернути на показник Strep_balance, який мав найбільший внесок у модель, що вказує на важливу роль мікробного балансу стрептококів у перебігу захворювання.

Для класифікації за інтенсивністю болю попередній аналіз (ANOVA) показав значущі відмінності між групами ($p < 0,001$). Точність моделі LDA становила 55%, що свідчить про складність диференціації за рівнем больового синдрому. У групі з сильним болем (клас 1) точність, чутливість і F1-міра дорівнювали 0,50, 0,67 і 0,57 відповідно (рис. 3).

Менш вдалу класифікацію отримано для пацієнтів із помірним болем (клас 2): відповідні значення становили 0,50, 0,33 і 0,40. Найкращі результати спостерігалися у пацієнтів зі слабким болем (клас 3): 0,62, 0,67 і 0,64. Найбільш значущими предикторами були: Strep_balance – 1,446, Centor_Score – 1,075, індекс патогенного навантаження (Pathogen_ratio) – 0,578, рівень *Haemophilus* spp. – 0,468 та β -гемолітичні стрептококи – 0,430. Результати підтверджують

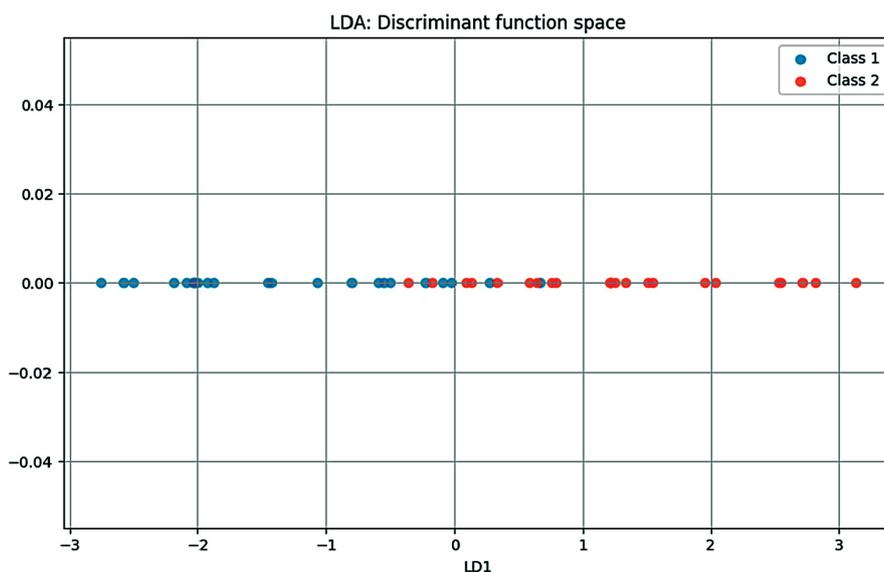


Рисунок 2 – Одновимірний розподіл LDA для класифікації за тривалістю захворювання.

Примітки: LD1 (єдина дискримінантна функція) – 100% дисперсії; Клас 1 (Class 1) – короткотривалий перебіг (1-5 днів), Клас 2 (Class 2) – тривалий перебіг (6-9 днів).

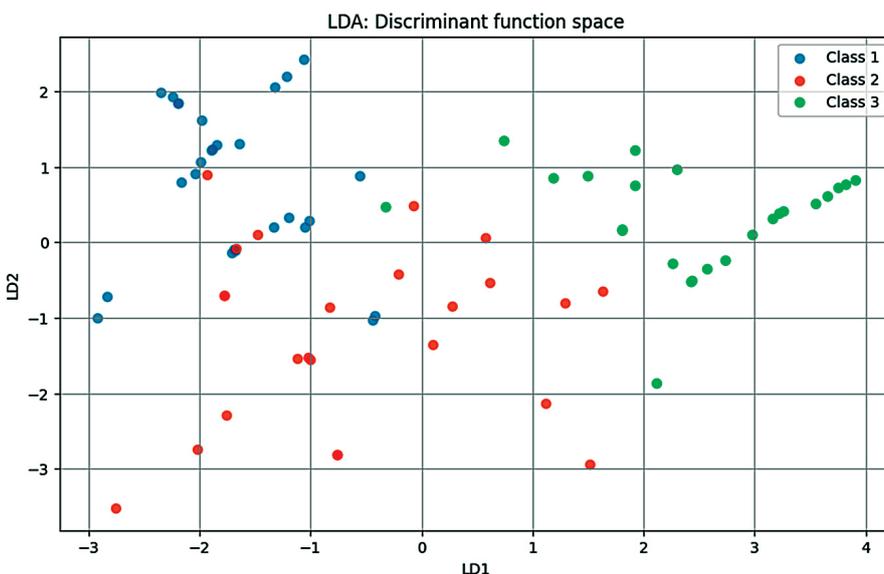


Рисунок 3 – Двовимірний простір LDA для класифікації за інтенсивністю болю.

Примітки: LD1 – 87,4% дисперсії; LD2 – 12,6% дисперсії; клас 1 (Class 1) – сильний біль (7-10 балів за ВАШ); клас 2 (Class 2) – помірний (4-6 балів); клас 3 (Class 3) – слабкий (1-3 бали).

зв'язок між бактеріальним профілем та клінічними проявами гострого тонзиліту, зокрема інтенсивністю болю і тривалістю захворювання. Обидві моделі лінійного дискримінантного аналізу (LDA) засвідчили, що найінформативнішим предиктором була змінна Strep_balance, що підкреслює ключову роль стрептококового компоненту мікробіому. Також вагомими виявилися клінічні оцінки за шкалою Centor. Отримані дані свідчать, що клінічні шкали (Centor, FeverPAIN) та фізикальні симптоми мають обмежену прогностичну цінність, що узгоджується з висновками Little et al., де AUC моделей складала лише $\approx 0,61$ [17]. Це підсилює доцільність включення мікробіомних предикторів до клінічної оцінки. Дослідження Bourgumeau et al. демонструє, що зміни мікробіому під час вірусних інфекцій дихальних шляхів (зокрема SARS-CoV-2) можуть бути маркерами тяжкості [18]. Наші результати також підтверджують прогностичне значення показ-

ника Viral_Test, який дозволяє диференціювати вірусну етіологію. У роботі Anderson та Paterek наголошується на необхідності поєднання клінічної оцінки з мікробіологічними тестами [19]. Саме такий підхід реалізовано у нашій роботі. Модель LDA для тривалості показала точність 75%, а для болю – 55%, що свідчить про потенціал, але й про потребу подальших досліджень.

Обмежений розмір вибірки (n=52) є чинником, що може впливати на узагальнення результатів. Для підтвердження та розширення виявлених взаємозв'язків необхідні подальші дослідження на більших когортах із застосуванням поглиблених методів мікробіомного аналізу.

Висновки.

У пацієнтів із гострим тонзилітом переважали ознаки середнього або високого ризику стрептокової інфекції (оцінка за шкалою Centor ≥ 3), однак експрес-тест підтвердив наявність β -гемолітичного стрептокока лише у 9,6%, а бактеріологічне дослідження – у 11,5% випадків. Водночас вірусна етіологія була встановлена у 67,3% пацієнтів.

Виявлені відмінності підкреслюють необхідність ретельної диференційної діагностики та обґрунтованого підходу до призначення антибіотикотерапії. У мікробіоценозі ротоглотки домінували α -гемолітичні стрептококи (76,9%), що свідчить про їхню фізіологічну роль. Виявлено комплексне співіснування 10 ключових бактеріальних родів, які можуть модулювати перебіг захворювання.

Метод лінійного дискримінантного аналізу показав: високу точність (F1-score 0,74–0,76) у прогнозуванні тривалості захворювання на основі індексу дисбіозу стрептококів (Strep_balance) та клінічних показників та помірну ефективність (F1-score 0,40–0,64) для класифікації інтенсивності болю, що потребує подальшого вдосконалення моделі.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на розширення вибірки та валідацію моделей на різних клінічних групах, вивчення динаміки мікробіому під час лікування.

References / Література

- Kordeluk S, Novack L, Puterman M, Kraus M, Joshua BZ. Relation between peritonsillar infection and acute tonsillitis: myth or reality? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(6):940-5. DOI: [10.1177/0194599811415802](https://doi.org/10.1177/0194599811415802).
- Georgalas CC, Tolley NS, Narula PA. Tonsillitis. *BMJ Clin Evid.* 2014;22:e0503.
- Kocher JJ, Selby TD. Antibiotics for sore throat. *Am Fam Physician.* 2014;90(1):23-4.
- Alghamdi FA, Jawmin BA, Alghamdi MA, Almalki MA, Sabbagh YH, Aljemyie AA, et al. Prevalence of Acute Tonsillitis and Its Association With Oral Hygiene Among the Population of Taif City, Saudi Arabia. *Cureus.* 2024;16(3):e55801. DOI: [10.7759/cureus.55801](https://doi.org/10.7759/cureus.55801).
- Gunnarsson R, Orda U, Elliott B, Heal C, Del Mar C. What is the optimal strategy for managing primary care patients with an uncomplicated acute sore throat? Comparing the consequences of nine different strategies using a compilation of previous studies. *BMJ Open.* 2022;12(4):e059069. DOI: [10.1136/bmjopen-2021-059069](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059069).
- Woldan-Gradalska P, Gradalski W, Gunnarsson RK, Sundvall P-D, Rystedt K. Is Streptococcus pyogenes a pathogen or passenger in uncomplicated acute sore throat? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2024;145:e107100. DOI: [10.1016/j.ijid.2024.107100](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107100).
- Kravets N, Klymnyuk S, Romanyuk L, Borak V, Mykhailishyn H. Investigation of strains of microorganisms isolated from children with recurrent tonsillitis. *Georgian Med News.* 2020;298:49-53.
- Katundu DR, Chussi D, van der Gaast-de Jongh CE, Rovers MM, de Jonge MI, Hannink G, et al. Bacterial colonisation of surface and core of palatine tonsils among Tanzanian children with recurrent chronic tonsillitis and obstructive sleep apnoea who underwent (adeno) tonsillectomy. *J Laryngol Otol.* 2024;138(1):89-92. DOI: [10.1017/S0022215123001147](https://doi.org/10.1017/S0022215123001147).
- Bobruk SV. Ratsionalna antybiotykoterapiia v likuvanni bakterialnykh tonzylitiv u ditey. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu.* 2018;22(2):301-5. [in Ukrainian].
- Guntinas-Lichius O, Geißler K, Mäkitie AA, Ronen O, Bradley PJ, Rinaldo A, et al. Treatment of recurrent acute tonsillitis—a systematic review and clinical practice recommendations. *Front Surg.* 2023;10:1221932.
- Galli J, Calò L, Posteraro B, Rossi G, Sterbini FP, Paludetti G, et al. Pediatric oropharyngeal microbiome: Mapping in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;139:110478. DOI: [10.1016/j.ijporl.2020.110478](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110478).
- Wu S, Hammarstedt-Nordenvall L, Jangard M, Cheng L, Radu SA, Angelidou P, et al. Tonsillar Microbiota: a Cross-Sectional Study of Patients with Chronic Tonsillitis or Tonsillar Hypertrophy. *mSystems.* 2021;6(2):e01302-20. DOI: [10.1128/mSystems.01302-20](https://doi.org/10.1128/mSystems.01302-20).
- El Hachem EJ, Sokolovska N, Soula H. Latent dirichlet allocation for double clustering (LDA-DC): discovering patients phenotypes and cell populations within a single Bayesian framework. *BMC Bioinformatics.* 2023;24(1):61. DOI: [10.1186/s12859-023-05177-4](https://doi.org/10.1186/s12859-023-05177-4).
- Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Tonzylit: klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2021. 110 s. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylit.pdf. [in Ukrainian].
- Klymniuk SI, Sytnyk IO, Shyrobokov VP. *Praktychna mikrobiologiya.* Vinnytsia: Nova Knyha; 2018. 576 s. [in Ukrainian].
- Lande DV, Subach IYu, Boiarynova Yule. *Osnovy teorii i praktyky intelektualnoho analizu danykh u sferi kiberbezpeky.* K.: ISZZI KPI im. Ihoria Sikorskoho; 2018. 300 s. [in Ukrainian].
- Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Campbell J, et al. Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care: prospective clinical cohort study. *BMJ.* 2013;347:f6867. DOI: [10.1136/bmj.f6867](https://doi.org/10.1136/bmj.f6867).
- Bourumeau W, Tremblay K, Jourdan G, Girard C, Laprise C. Bacterial Biomarkers of the Oropharyngeal and Oral Cavity during SARS-CoV-2 Infection. *Microorganisms.* 2023;11:2703. DOI: [10.3390/microorganisms11112703](https://doi.org/10.3390/microorganisms11112703).
- Anderson J, Paterek E. Tonsillitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544342/>.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ТОНЗИЛІТУ: ЗАСТОСУВАННЯ ЛІНІЙНОГО ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ

Кравець Н. Я.

Резюме. Гострий тонзиліт – поширене інфекційне захворювання зі складною етіологією. Порушення мікробіального балансу піднебінних мигдаликів може впливати на перебіг хвороби. LDA-аналіз відкриває можливість для інтеграції мікробіомних і клінічних даних з метою побудови персоналізованих прогностичних моделей.

Метою дослідження було виявити мікробіологічні предиктори клінічного перебігу гострого тонзиліту шляхом аналізу складу мікробіоти піднебінних мигдаликів, встановити зв'язок між бактеріальним профілем

і ключовими клінічними проявами (тривалістю хвороби та інтенсивністю болю), а також побудувати прогностичні моделі за допомогою лінійного дискримінантного аналізу.

У дослідженні використано шкали Centor/McIsaac, ВАШ, імунохроматографічні тести – для виявлення *Streptococcus pyogenes* і вірусних агентів, бактеріологічний посів (n=52) – для ідентифікації мікробіоти, а також метод лінійного дискримінантного аналізу (LDA) – для побудови моделей класифікації.

Встановлено типовий таксономічний профіль мікробіоти ротоглотки. Домінування α -гемолітичних *Streptococcus* spp. та значна таксономічна різноманітність свідчать про важливу роль мікробного балансу у патогенезі захворювання. У більшості пацієнтів спостерігалася висока оцінка за шкалою Centor (3 бали – у 59,6%). Водночас лише у 9,61% (5 осіб) був позитивний результат експрес-тесту на стрептокок групи А, а у 11,5% (6 осіб) – підтверджено наявність β -гемолітичного *Streptococcus* за результатами бактеріологічного дослідження. Виявлення вірусної етіології було значно частішим (67,3%), що підкреслює складність точного клінічного прогнозування без залучення мікробіологічних методів. Особливої прогностичної цінності набув інтегральний показник Strep_balance ($p < 0,001$). Модель LDA продемонструвала високу ефективність у класифікації форм хвороби за тривалістю (F1-score: 0,74–0,76; accuracy: 75%).

Залучення лише клінічних шкал (Centor) та результатів експрес-тестів дозволяє орієнтовно оцінити ризик бактеріальної інфекції, проте не замінює мікробіологічного аналізу. Отримані дані підтверджують доцільність включення мікробіологічного аналізу до клінічної практики для персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із гострим тонзилітом.

Ключові слова: імунохроматографічні тести, стрептококи групи А, вірусна інфекція, шкала Centor, форми тонзиліту, предиктори, лінійний дискримінантний аналіз.

MICROBIOLOGICAL PREDICTORS OF CLINICAL COURSE OF ACUTE TONSILLITIS: APPLICATION OF LINEAR DISCRIMINANT ANALYSIS

Kravets N. Y.

Abstract. Acute tonsillitis is a common infectious disease with a complex etiology. Disturbances in the microbial balance of the palatine tonsils can affect the course of the disease. LDA analysis opens up opportunities for the integration of microbiomic and clinical data to build personalised prognostic models.

The aim of the study was to identify microbiological predictors of the clinical course of acute tonsillitis by analysing the composition of the palatine tonsil microbiota, to establish the relationship between the bacterial profile and key clinical manifestations (duration of illness and pain intensity), and to build prognostic models using linear discriminant analysis. The study used the Centor/McIsaac, VAS scales, immunochromatographic tests to detect *Streptococcus pyogenes* and viral agents, bacteriological culture (n=52) to identify the microbiota, and the linear discriminant analysis (LDA) method to build classification models.

A typical taxonomic profile of the oropharyngeal microbiota was established. The dominance of α -haemolytic *Streptococcus* spp. and significant taxonomic diversity indicate an important role of microbial balance in the pathogenesis of the disease. Most patients had a high Centor score (3 points in 59.6%). At the same time, only 9.61% (5 patients) had a positive rapid test result for group A streptococcus, and 11.5% (6 patients) had the presence of β -haemolytic *Streptococcus* confirmed by bacteriological examination. The detection of viral etiology was much more frequent (67.3%), which emphasises the difficulty of accurate clinical prognosis without the use of microbiological methods. The integral index Strep_balance was of particular prognostic value ($p < 0.001$). The LDA model demonstrated high efficiency in classifying disease forms by duration (F1-score: 0.74-0.76; accuracy: 75%).

The use of only clinical scales (Centor) and rapid test results allows for a rough assessment of the risk of bacterial infection, but does not replace microbiological analysis. The data obtained confirm the feasibility of including microbiological analysis in clinical practice for a personalised approach to the management of patients with acute tonsillitis.

Key words: immunochromatographic tests, group A streptococci, viral infection, Centor scale, forms of tonsillitis, predictors, linear discriminant analysis.

ORCID and contribution / ORCID автора та його внесок до статті:

Kravets N. Ya.: <https://orcid.org/0000-0002-7593-1753>^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kravets Nataliia Yaroslavivna / Кравець Наталія Ярославівна

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine / Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Ukraine, 46002, Ternopil, 2 Yu. Slovatskyi str. / Адреса: Україна, 46002, м. Тернопіль, вул. Ю. Словацький вул.

2

Tel.: +380978555347 / Тел.: +380978555347

E-mail: natakravec7@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 09.04.2025 / Стаття надійшла 09.04.2025 року

Accepted 15.08.2025 / Стаття прийнята до друку 15.08.2025 року