

Ретроспективный анализ структуры выделяемых микроорганизмов при вторичных инфекциях кожи и мягких тканей с использованием пермутационных тестов

А.Ю. Кузьменков, И.В. Трушин, В.В. Младов, Б.Б. Макушкин,
Д.В. Нарезкин, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Цель. Проанализировать структуру микроорганизмов, выделяемых при вторичных инфекциях кожи и мягких тканей (ИКМТ) — трофических язвах при сахарном диабете (СД), хронической артериальной недостаточности (ХАН), хронической венозной недостаточности (ХВН) и пролежнях, а также оценить используемую методологию анализа данных.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных многоцентровых микробиологических исследований за 2013–2015 гг. и 2006–2007 гг. Изучена структура, а также проведены множественные сравнения выделенных штаммов при СД, ХАН, ХВН и пролежнях.

Результаты. Было идентифицировано 98 пациентов с ИКМТ при СД, ХАН, ХВН и пролежнях. У данной группы пациентов было выделено 107 микроорганизмов. Наиболее часто выделяемым микроорганизмом закономерно является *Staphylococcus aureus* (34,6%), второй по

частоте — *Pseudomonas aeruginosa* (15,0%) и третьим — *Acinetobacter baumannii* (9,4%). Определить «доминирующий» микроорганизм при пролежнях, ХАН и ХВН не удалось в силу малой мощности критерия. При СД «доминирующим» является *S. aureus* (53,3%), при этом данный микроорганизм значительно чаще выделяется при СД, чем при пролежнях.

Выводы. Особенности состава выделяемых микроорганизмов значимо связаны с диагнозом. Единственным «доминирующим» микроорганизмом при СД является *S. aureus*. Методология анализа позволяет изучить структуру выделяемых микроорганизмов в зависимости от диагноза.

Ключевые слова: инфекции кожи и мягких тканей, сахарный диабет, хроническая венозная недостаточность, хроническая артериальная недостаточность, пролежни, микроорганизмы, пермутационные тесты.

A Retrospective Data Analysis of the Structure of Isolated Microorganisms in Secondary Skin and Soft Tissue Infections Using Permuted Test

A.Y. Kuzmenkov, I.V. Trushin, V.V. Mladov, B.B. Makushkin, D.V. Narezkin, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Objectives. To analyze the structure of microorganisms isolated in patients with secondary skin and soft tissues infection (SSTIs) (trophic ulcers in patients with dia-

betes mellitus (DM), chronic arterial insufficiency (CAI), chronic venous insufficiency (CVI), pressure sores and to evaluated methodology of data analysis.

Methods. A retrospective analysis of data 2013–2015 and 2006–2007 studies was performed. The structure of isolated microorganisms in patients with DM, CAI, CVI, pressure sores was investigated and multiple comparisons were performed.

Контактный адрес:
Алексей Юрьевич Кузьменков
Эл. почта: kuzmenkov111@mail.ru

Results. In total among all projects carried out in 2013–2015, 2006–2007 98 patients with DM, CAI, CVI, pressure sores were identified. In this group of patients 107 microorganisms were isolated. The most frequently isolated microorganism among this patients was *Staphylococcus aureus* (34,6%), the second for frequency was *Pseudomonas aeruginosa* (15,0%), the third — *Acinetobacter baumannii* (9,4%). Determination of the «dominant» microorganism failed due to low power of the criteria. But in patient with DM the «dominant» microorganism was *Staphylococcus aureus*, moreover, that microorganism was isolated significantly more fre-

quently in patients with DM, than in patients with pressure sores.

Conclusions. It was founded that the structural features of the isolated microorganisms is significantly associated with the type of diagnosis. The only established a «dominant» microorganism in patient with DM was *Staphylococcus aureus*. The methodology of data analysis allows us to study the structure of microorganisms in connection with the type of the diagnosis.

Key words: skin and soft tissue infections, diabetes, chronic venous insufficiency, chronic arterial insufficiency, pressure sores, microorganisms, permutation tests.

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) являются одной из частых причин заболеваемости среди госпитализированных пациентов. Несмотря на то что неосложненные ИКМТ успешно диагностируются и лечатся в амбулаторных условиях, более тяжелые формы инфекции, например инфекции подкожной клетчатки, фасций и мышц, требуют госпитализации и более интенсивной терапии [1]. В структуре нозокомиальных инфекций ИКМТ составляют: в Европе — 36%, в России — 24%, а среди первичных обращений к врачам хирургам ИКМТ достигают 70% [2]. В то же время в странах Европы ежегодно регистрируется до 4 млн новых случаев длительно незаживающих ран [3]. Неотъемлемой частью в лечении пациентов с вторичными ИКМТ является определение наличия инфекционного процесса и его локализации, а также выявление ведущего возбудителя для назначения адекватной антибактериальной терапии. При вторичных ИКМТ это особенно важно, ввиду их развития у соматически ослабленных пациентов, когда присоединение данного компонента может значимо влиять на неблагоприятный исход. В сложившейся ситуации может быть полезен для формирования априорных представлений анализ структуры выделяемых микроорганизмов.

Материал и методы исследования

Для ретроспективного анализа структуры выделяемых микроорганизмов при вторичных ИКМТ, а именно: при трофических язвах, связанных с *сахарным диабетом* (СД), при *хронической артериальной недостаточности* (ХАН), *хронической венозной недостаточности* (ХВН), пролежнях была проведена выборка данных из многоцентровых проспективных исследований по изучению антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у госпитализированных пациентов в периоды 2013–2015 гг. и 2006–2007 гг. Была сформирована таблица, содержащая информацию о всех доступных пациентах с ИКМТ и представленная следующими полями: пол, возраст, наименование проекта, выделенный микроорганизм.

Далее была произведена кодировка клинического диагноза. Он был отнесен к одной из следующих форм записи: «Трофическая язва (СД)», «ХВН», «ХАН», «Пролежень», «Другое». Критерием включения в настоящее ретроспективное исследование являлось наличие ИКМТ при сахарном диабете, ХАН, ХВН и пролежнях. Для отбора интересующих микроорганизмов из реляционной базы данных использовалась следующая стратегия: микроорганизмы, удовлетворяющие данному критерию включения, были выгружены из реляционной базы данных в CSV-таблицу (Comma-Separated Values). Таким образом, дальнейшему анализу подвергались только микроорганизмы, выделенные при «Трофической язве (СД)», «ХВН», «ХАН» и «Пролежне».

Для описания количественных данных использовалось среднее арифметическое (\bar{Cp}), стандартное отклонение (CO), медиана (Me), первый квартиль ($Кв1$), третий квартиль ($Кв3$), минимум (Min), максимум (Max). Для проверки согласия распределения количественного показателя с нормальным законом использовался критерий Шапиро–Уилка. Качественные данные описывались абсолютным числом (количество), относительным числом (%), 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанным методом Уилсона. Использование для проверки выдвигаемых гипотез методов классической статистики, а точнее критерия χ^2 , невозможно ввиду ограничений данного критерия (абсолютная частота больше 5, относительная частота больше 20%) [4, 5]. Для данной цели использовался точный критерий Фишера, который перебирает все возможные варианты таблицы сопряженности с одними и теми же суммарными частотами по столбцам и строкам, т.е. осуществляется всевозможное построение нуль-моделей — моделей, строящихся из предположения об отсутствии влияния изучаемого фактора [6, 7]. Однако ввиду большой размерности таблиц число нуль-моделей становится слишком велико, и «клас-

сическое» применение точного критерия Фишера ограничивается вычислительной мощностью. Для решения данной проблемы использовался процесс Монте-Карло: строилось ограниченное количество нуль-моделей (100 000) и рассчитывалась доля нуль-моделей, более резко отличающихся от эмпирической таблицы сопряженности.

В случае множественных сравнений частот выделяемых микроорганизмов формировалось множество нулевых гипотез (H_0): частота выделения i -микроорганизма равна частоте выделения j -микроорганизма, а также альтернативных гипотез (H_1): частота выделения i -микроорганизма не равна частоте выделения j -микроорганизма.

Для проверки указанных гипотез использовался точный критерий Фишера, где для корректировки p -значения на множественные сравнения использовалась поправка Холма [8]. Мощность точного критерия Фишера, т.е. вероятность выявить статистически значимые различия при действительном их наличии определялась с помощью симуляции, где количество итерации составляло 10 000 (приемлемой мощностью считали значение, большее чем 0,90).

Для проверки выдвигаемых гипотез также использовался энтропийно-информационный анализ, где с помощью индекса Шеннона рассчитывалась степень неупорядоченности системы.

После этого были рассчитаны величины, соответствующие суммам квадратов дисперсионного анализа (ANOVA), где величина η отражает однородность представленности и выровненность вероятности обнаружения микроорганизмов, стремясь к 0 при пропорциональном или равном распределении микроорганизмов. При явном «перекосе» распределения или неоднородности представленности микроорганизмов данный показатель стремится к 1 [9].

Для проверки значимости данного показателя была сформирована нулевая гипотеза (H_0): $\eta=0$. Альтернативная гипотеза (H_1) звучала следующим образом: $\eta \neq 0$. Для проверки гипотезы использовался рандомизационный тест, т.е. данные случайным образом перемешивались и происходило построение нуль-модели. Количество итераций данного процесса составляло 5000. Все тесты двусторонние, проверка гипотез осуществлялась на уровне значимости $\alpha=0,05$.

Результаты исследований

Всего в исследования 2013–2015 гг. и 2006–2007 гг. было включено 1270 штаммов аэробных бактерий, выделенных от пациентов с ИКМТ. Из них количество микроорганизмов, выделенных

при пролежнях, язвенных поражения при СД, ХАН и ХВН, составило 107 (8,4%).

Распределение общего количества выделенных микроорганизмов по периодам и распределение количества микроорганизмов, выделенных при ХАН, ХВН, СД и пролежнях, по периодам представлено в табл. 1. Из неё видно, что большая часть идентифицированных микроорганизмов при изучаемых диагнозах выделена в рамках периода 2006–2007 гг. (98,13%). Все образцы клинического материала, полученные от изучаемых пациентов, представлены раневым отделяемым (100%).

Таблица 1. Распределение выделенных микроорганизмов по периодам

	Период	Количество	%
ИКМТ	2013–2015 гг.	485	38,19
	2006–2007 гг.	785	61,81
	Всего	1270	100
СД, ХАН, ХВН, Пролежни	2013–2015 гг.	2	1,87
	2006–2007 гг.	105	98,13
	Всего	107	100

Поскольку у одного пациента может быть выделен более чем один микроорганизм, то с помощью уникальных идентификационных номеров устанавливалась связь между выделенными микроорганизмами и пациентом с одним из диагнозов (ХВН, СД, ХАН, пролежни). Таким образом, всего в исследование включено 98 пациентов, из них 12 (12,24%) пациентов с ХАН, 15 (15,31%) — с ХВН, 43 (43,88%) — с СД, 28 (28,57%) — с пролежнями. Распределение пациентов по диагнозам представлено в табл. 2. При этом большая часть пациентов (96) участвовала в исследовании в 2006–2007 гг. (97,96%), а в исследование 2013–2015 гг. было включено 2 пациента.

Из указанных 98 пациентов мужчины составили 51,02%, женщины — 47,96% (табл. 3). В целом, можно отметить, что исследуемая группа уравновешена по гендерному признаку, что свидетельст-

Таблица 2. Распределение пациентов по диагнозам

Диагноз	Количество	%
Пролежень	28	28,57
Трофическая язва (СД)	43	43,88
ХАН	12	12,24
ХВН	15	15,31
Всего	98	100

Таблица 3. Распределение пациентов с изучаемыми диагнозами по полу и возрасту

Пол	Количество	%	Ср (СО)	Ме (Кв1; Кв3)	Мин.	Макс.
Женский	47	47,96	61,13 (13,53)	65,5 (52,25; 70,00)	26	84
Мужской	50	51,02	53,92 (16,64)	55 (46,25; 66,75)	13	86
Нет данных	1	1,02	–	–	–	–
Всего	98	100	–	–	–	–

вует о независимом включении данных пациентов в проведенные исследования. При проверке согласия распределения возраста с нормальным законом у мужчин и женщин нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между эмпирическим и теоретическим распределением возраста была отвергнута в обеих группах ($p=0,03$ и $p=0,01$ соответственно). Возрастные характеристики в зависимости от пола распределились следующим образом: медиана возраста мужчин составила 55,00 (46,25; 66,75) лет, медиана возраста женщин составила 65,50 (52,25; 70,00) лет (см. табл. 3).

На всю исследуемую группу (98 пациентов) было выделено 107 микроорганизмов: у 95 пациентов – 1 штамм, у 3 пациентов – по 3 возбудителя. Наиболее часто выделяемым микроорганизмом среди всех исследуемых пациентов закономерно явился *Staphylococcus aureus* (34,58%), второй по частоте выделения явилась *Pseudomonas aeruginosa* (14,95%), третьим – *Acinetobacter baumannii* (9,35%) (табл. 4). Интересно рассмотреть распределение микроорганизмов в зависимости от изучаемого диагноза. В табл. 5 представлена данная информация. Несмотря на то что у пациентов с пролежнями на первом месте по абсолютной частоте выделения оказывается *P. aeruginosa* (22,58%, 95% ДИ: 11,4–39,81), 95% доверительный интервал позволяет усомниться в его «доминировании», т. к. он значительно перекрывается с 95% доверительным интервалом частоты выделения *A. baumannii* (16,13%, 95% ДИ: 7,09–32,63). Схожая ситуация наблюдается у пациентов с ХАН для *P. aeruginosa* (25,0%, 95% ДИ: 8,89–53,23), *S. aureus* (16,67%, 95% ДИ: 4,7–44,8), *K. pneumoniae* (16,67%, 95% ДИ: 4,7–44,8), а у пациентов с ХВН – для *S. aureus* (42,11%, 95% ДИ: 23,14–63,72) и *P. aeruginosa* (21,05%, 95% ДИ: 8,51–43,33).

Следует отметить, что среди пациентов с СД «доминирующим» микроорганизмом является *S. aureus* (53,33%, 95% ДИ: 39,08–67,06). Отсутствие возможности выявить микроорганизм, наиболее часто выделяющийся при пролежнях, ХАН и ХВН, может быть обусловлено малым размером выборки в данных группах, о чем и свидетельствуют доверительные интервалы частот выделения.

Таблица 4. Структура микроорганизмов, выделенных от пациентов с изучаемыми диагнозами

Микроорганизм	Количество	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	37	34,58
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	14,95
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	9,35
<i>Escherichia coli</i>	8	7,48
<i>Proteus mirabilis</i>	7	6,54
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	4,67
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4,67
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	4,67
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	2,8
<i>Proteus vulgaris</i>	2	1,87
<i>Enterococcus spp.</i>	2	1,87
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,93
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,93
<i>Pseudomonas geniculata</i>	1	0,93
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,93
<i>Morganella morganii</i>	1	0,93
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,93
<i>Acinetobacter junii</i>	1	0,93
Всего	107	100

Однако отсутствие возможности при первом приближении оценить «доминирующий» микроорганизм при пролежнях, ХАН и ХВН не лишает таковой при оценке различия между отдельными диагнозами во всей совокупности структуры выделяемых микроорганизмов. Таким образом, осуществлялась двусторонняя проверка нулевой гипотезы (H_0): распределение структуры микроорганизмов не отличается между диагнозами. Альтернативная гипотеза (H_1) была сформулирована следующим образом: распределение структуры микроорганизмов различается между диагнозами. Значение p составило 0,0005, что достаточно для того, чтобы усомниться в истинности нулевой гипотезы. Таким образом, структура выделяемых микроорганизмов различна при изучаемых диагнозах.

Таблица 5. Структура микроорганизмов, выделенных от пациентов, в зависимости от диагноза

Диагноз	Выделенные микроорганизмы			Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
	название микроорганизма	количество	%		
Пролежень	<i>P. aeruginosa</i>	7	22,58	11,4	39,81
	<i>A. baumannii</i>	5	16,13	7,09	32,63
	<i>P. mirabilis</i>	5	16,13	7,09	32,63
	<i>E. faecalis</i>	3	9,68	3,35	24,9
	<i>E. coli</i>	3	9,68	3,35	24,9
	<i>K. pneumoniae</i>	3	9,68	3,35	24,9
	<i>S. aureus</i>	3	9,68	3,35	24,9
	<i>E. cloacae</i>	1	3,23	0,57	16,19
	<i>P. vulgaris</i>	1	3,23	0,57	16,19
	Всего	31	100,0	–	–
Трофическая язва (СД)	<i>S. aureus</i>	24	53,33	39,08	67,06
	<i>E. coli</i>	4	8,89	3,51	20,73
	<i>E. cloacae</i>	3	6,67	2,29	17,86
	<i>A. baumannii</i>	2	4,44	1,23	14,83
	<i>Enterococcus</i> spp.	2	4,44	1,23	14,83
	<i>P. aeruginosa</i>	2	4,44	1,23	14,83
	<i>S. maltophilia</i>	2	4,44	1,23	14,83
	<i>E. faecalis</i>	1	2,22	0,39	11,57
	<i>K. oxytoca</i>	1	2,22	0,39	11,57
	<i>M. morgani</i>	1	2,22	0,39	11,57
	<i>P. mirabilis</i>	1	2,22	0,39	11,57
	<i>P. geniculata</i>	1	2,22	0,39	11,57
	<i>S. epidermidis</i>	1	2,22	0,39	11,57
	Всего	45	100,0	–	–
	ХАН	<i>P. aeruginosa</i>	3	25,00	8,89
<i>K. pneumoniae</i>		2	16,67	4,7	44,8
<i>S. aureus</i>		2	16,67	4,7	44,8
<i>A. baumannii</i>		1	8,33	1,49	35,39
<i>A. junii</i>		1	8,33	1,49	35,39
<i>E. coli</i>		1	8,33	1,49	35,39
<i>P. mirabilis</i>		1	8,33	1,49	35,39
<i>S. maltophilia</i>		1	8,33	1,49	35,39
Всего		12	100,0	–	–
ХВН	<i>S. aureus</i>	8	42,11	23,14	63,72
	<i>P. aeruginosa</i>	4	21,05	8,51	43,33
	<i>A. baumannii</i>	2	10,53	2,94	31,39
	<i>E. cloacae</i>	1	5,26	0,94	24,64
	<i>E. faecalis</i>	1	5,26	0,94	24,64
	<i>P. vulgaris</i>	1	5,26	0,94	24,64
	<i>P. rettgeri</i>	1	5,26	0,94	24,64
	<i>S. marcescens</i>	1	5,26	0,94	24,64
	Всего	19	100,0	–	–

Таблица 6. Энтропийный дисперсионный анализ

Условия сравнения	Сумма квадратов	Степени свободы	Средние квадраты	F-отношение	η
Между диагнозами	55,12816	4	13,782040	4,864175	0,1720651
Внутри диагноза	289,00446	102	2,833377	–	–

Таблица 7. Проверка значимости энтропийного дисперсионного анализа

Эмпирический η	Средний рандомизированный η	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	p
0,1720651	0,1034462	0,06306954	0,1501898	0,004995005

Данное предположение подтверждается и при проведении энтропийно-информационного анализа. Для каждого микроорганизма отдельно для каждого диагноза, а также для каждого диагноза в целом был рассчитан индекс Шеннона, оценивающий соответствующие оценки энтропии, т. е. меры неупорядоченности системы. После этого были рассчитаны величины, соответствующие суммам квадратов дисперсионного анализа (ANOVA) (табл. 6), где величина η отражает однородность представленности и выровненность вероятности обнаружения микроорганизмов при различных диагнозах, и стремится к 0 при пропорциональном или равном распределении микроорганизмов при различных диагнозах. При явном «перекосе» распределения или неоднородности представленности микроорганизмов между различными диагнозами данный показатель стремится к 1. В данном случае эмпирический показатель η составил 0,172. Результаты рандомизационного теста представлены в табл. 7. Результаты анализа свидетельствуют о том, что при справедливости нулевой гипотезы среднее значение η составит 0,1034462 (95% ДИ: 0,06306954–0,1501898). Эмпирический показатель $\eta=0,172$ статистически значимо превышает данные значения ($p=0,0049$). Таким образом, распределение микроорганизмов значимо различается между изучаемыми диагнозами.

Для получения более подробной информации о структуре распределения микроорганизмов внутри каждого диагноза и для выявления преобладающего микроорганизма проведены попарные сравнения частоты выделения микроорганизмов для каждого диагноза. Ввиду большого количества попарных сравнений и отсутствия наглядности табличного представления данной информации, результаты множественных сравнений представлены в виде графа, где отдельные узлы представляют микроорганизмы. В случае наличия статистически значимых различий в частоте выделения двух микроорганизмов, между узлами графа проводится

линия. Градиент цвета узлов графа (от более светлого к более темному) прямо пропорционален частоте выделения микроорганизмов. Ниже представлен граф множественных сравнений частоты выделения отдельных микроорганизмов при ХВН (рис. 1).

Из графа множественных сравнений (см. рис. 1) видно, что статистически значимых различий между частотой выделения отдельных микроорганизмов при ХВН не выявлено. Однако, для того чтобы убедиться в отсутствии значимых различий, необходимо определить мощность точного критерия Фишера, т.е. вероятность выявить статистически значимые различия при действительном их наличии. Таким образом, мощность точного критерия Фишера при определении максимальных различий (т.е. различий между крайними частотами, что в данном случае означает различия между 42,11 и 5,26%) составит 0,71, что не является приемлемым уровнем мощности. Отсюда следует, что при действительном наличии статистически значимых (при определении

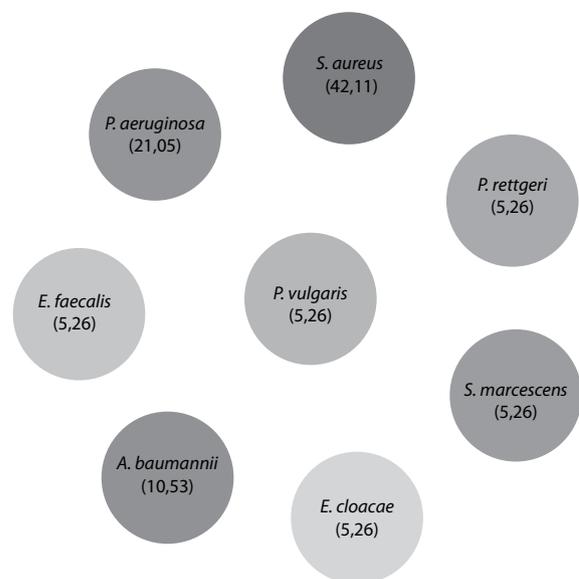


Рис. 1. Граф множественных сравнений частоты выделения микроорганизмов (в %) при ХВН.

максимальных) различий вероятность их обнаружить составит 71%. При определении минимальных различий (что в данном случае означает различия между 5,26 и 10,53%) мощность точного критерия Фишера составит 0,02, т.е. вероятность обнаружить статистически значимые различия в случае их действительного наличия составит 2%. Таким образом, приемлемая вероятность обнаружить значимые различия не достигается при данном размере выборки даже при сравнении 42,11 и 5,26%. В данном случае размер выборки является фиксированным, а это значит, что единственным фактором, оказывающим влияние на способность обнаружить статистически значимые различия, является разность сравниваемых процентов. Отсюда следует, что приемлемый уровень мощности не достигается ни при одном попарном сравнении. И однозначного вывода об отсутствии статистически значимых различий сделать не представляется возможным.

Из вышесказанного становится ясно, что истинно «доминирующий» микроорганизм при ХВН в данном случае остался неизвестным и предположение о значении относительно значительно перекрывающихся ДИ подтверждается.

При множественном сравнении частоты выделения микроорганизмов при СД статистически значимые различия были выявлены только при сравнении *S. aureus* с другими микроорганизмами (рис. 2).

Таким образом, частота выделения *S. aureus* статистически значимо превышает частоту выделения других микроорганизмов, т.е. в данном случае *S. aureus* является доминирующим микроорганизмом.

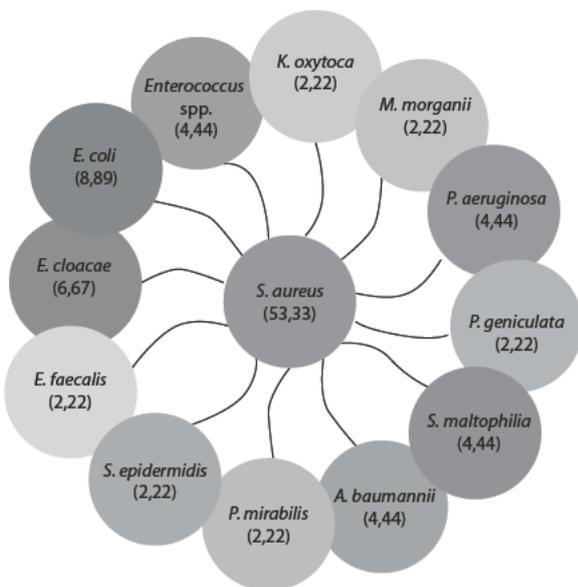


Рис. 2. Граф множественных сравнений частоты выделения микроорганизмов (в %) при сахарном диабете.

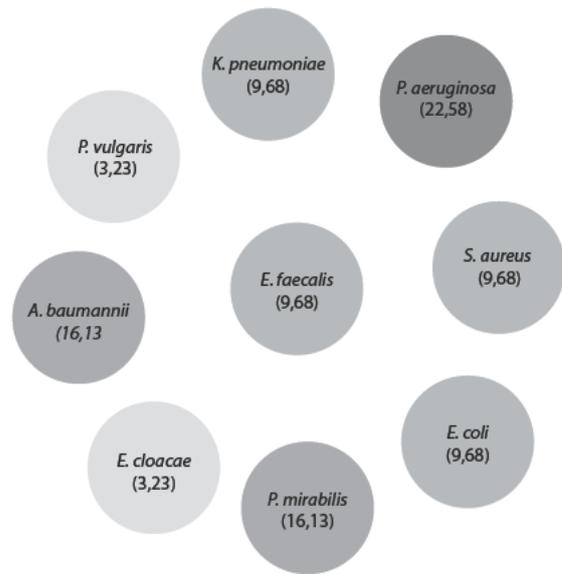


Рис. 3. Граф множественных сравнений частоты выделения микроорганизмов (в %) при пролежнях.

Что касается попарных сравнений других микроорганизмов и их результатов (отсутствие статистической значимости), то однозначного вывода сделать нельзя. Мощность точного критерия Фишера (размер выборки фиксирован для всех сравнений, как и при ХВН) при сравнении 8,89 и 2,22% (что является субмаксимальной разницей) составляет 0,0938, а это значит, что при действительном существовании статистически значимых различий вероятность их выявить в данном случае составила 9,38%, что крайне мало. Мощность точного критерия Фишера при сравнении 2,22 и 4,44% (размер выборки фиксирован) составляет 0,005.

Из вышесказанного следует, что частота выделения *S. aureus* статистически значимо превышает частоту выделения других микроорганизмов. В то же время нельзя однозначно соглашаться с отсутствием статистически значимых различий при сравнении частот выделения других микроорганизмов, так как мощность точного критерия Фишера для этих сравнений слишком мала, и следующий микроорганизм по частоте выделения после *S. aureus* остается неизвестным.

При множественном сравнении частоты выделения микроорганизмов при пролежнях статистически значимые различия не были выявлены (рис. 3).

Мощность критерия точного критерия Фишера (размер выборки фиксирован для всех сравнений, как и при ХВН) при сравнении 22,58 и 3,23% (что является максимальной разницей) составляет 0,472, а это значит, что при действительном существовании статистически значимых различий вероятность

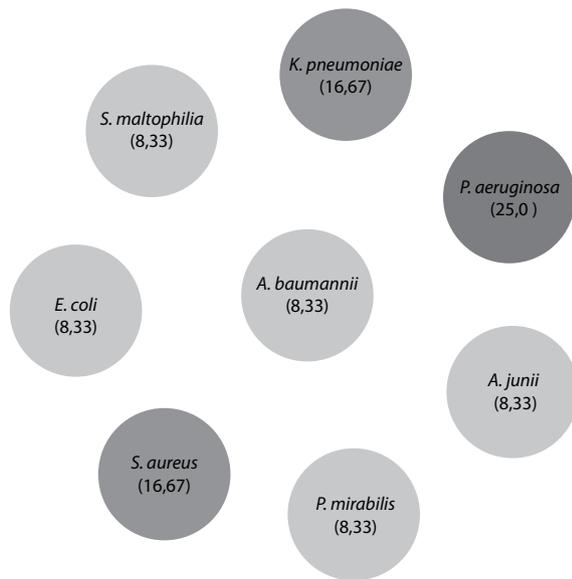


Рис. 4. Граф множественных сравнений частоты выделения микроорганизмов (в %) при ХАН.

их выявить в данном случае составила 47,2%, что крайне мало. Мощность точного критерия Фишера при сравнении 3,23 и 9,68% (размер выборки фиксирован) составляет 0,028. Таким образом, нельзя однозначно соглашаться с отсутствием статистически значимых различий при сравнении частот выделения микроорганизмов, так как мощность критерия для этих сравнений слишком мала, и нельзя сделать вывод о доминирующем микроорганизме при пролежнях.

При множественном сравнении частоты выделения микроорганизмов при ХАН статистически значимые различия также не были выявлены (рис. 4).

Мощность критерия точного критерия Фишера (размер выборки фиксирован для всех сравнений, как и при ХВН) при сравнении 25 и 8,33% (что является максимальной разницей) составляет 0,064, а это значит, что при действительном существовании статистически значимых различий вероятность их выявить в данном случае составила 6,4%, что крайне мало. Мощность точного критерия Фишера при сравнении 8,33 и 16,67% (размер выборки фиксирован) составляет 0,012. Таким образом, нельзя однозначно соглашаться с отсутствием статистически значимых различий при сравнении частот выделения микроорганизмов, так как мощность критерия для этих сравнений слишком мала, и нельзя сделать вывод о доминирующем микроорганизме при ХАН.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте выделения микроорга-

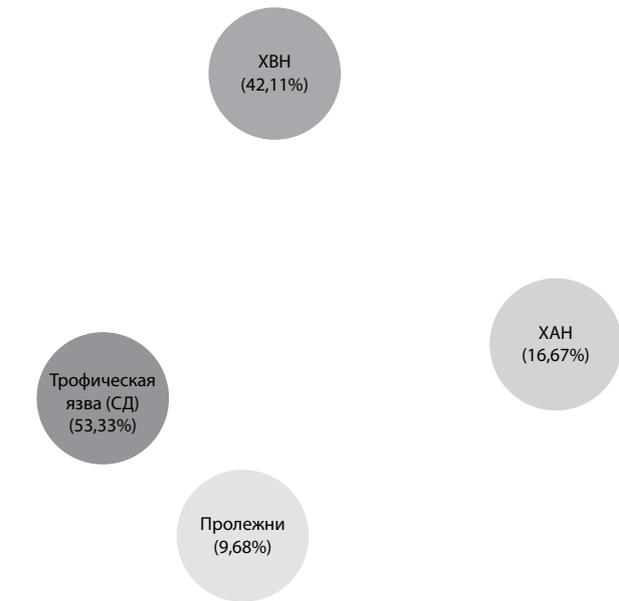


Рис. 5. Граф множественных сравнений для *Staphylococcus aureus* (в %).

мов при изучаемых диагнозах (за исключением СД), из табл. 5 видно, что частота выделения некоторых микроорганизмов преобладает на общем фоне. Данными микроорганизмами являются *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Для сравнения частоты выделения указанных микроорганизмов между отдельными диагнозами и получения более подробной информации был сформирован ряд гипотез, в том числе нулевые гипотезы (H_0): частота выделения микроорганизма при i -диагнозе равна частоте выделения микроорганизма при j -диагнозе; альтернативные гипотезы (H_1): частота выделения микроорганизма при i -диагнозе не равна частоте выделения микроорганизма при j -диагнозе. Результаты сравнений также представлены в виде графов множественных сравнений.

Результаты сравнения частоты выделения *S. aureus* представлены на рис. 5. Результаты сравнения частоты выделения *P. aeruginosa* представлены на рис. 6.

Таким образом, при сравнении частоты выделения *S. aureus* между отдельными диагнозами статистически значимые различия были выявлены между частотой выделения при СД и пролежнях. Мощность точного критерия Фишера при других попарных сравнениях (разный объем выборок) оказалась мала (менее 0,90). Таким образом, нельзя однозначно соглашаться с отсутствием статистически значимых различий при сравнении частот выделения *S. aureus* между указанными диагнозами.



Рис. 6. Граф множественных сравнений для *Pseudomonas aeruginosa* (в %).

При сравнении частоты выделения *P. aeruginosa* между отдельными диагнозами статистически значимые различия не были выявлены. Мощность точного критерия Фишера при сравнении между диагнозами оказалась мала (менее 0,90). Таким образом, нельзя однозначно соглашаться с отсутствием статистически значимых различий при сравнении частот выделения *P. aeruginosa* между указанными диагнозами.

Заключение

При проведении анализа данных, полученных при вторичных ИКМТ, а именно: при трофических

язвах, связанных с сахарным диабетом, хронической артериальной недостаточности, хронической венозной недостаточности и пролежнях, выявлено, что особенности структуры выделяемых микроорганизмов значимо связаны с диагнозом, иными словами, структура микроорганизмов различается при изучаемых нозологиях. В то же время не удалось идентифицировать «доминирующий» микроорганизм при изучаемых диагнозах (за исключением сахарного диабета), что связано с малой мощностью критериев.

Единственным установленным «доминирующим» микроорганизмом является *Staphylococcus aureus* при сахарном диабете, который значимо чаще является причиной ИКМТ при данной нозологии по сравнению с пролежнями, что следует учитывать при выборе эмпирической антибиотикотерапии.

Применяемая в настоящем исследовании методология анализа данных позволяет рассмотреть вопрос о преобладании тех или иных микроорганизмов, а в случае, когда преобладающий микроорганизм не удаётся выявить, оберегает от ложноотрицательных выводов. Данный подход к анализу данных не ограничивается сравнением роли различных микроорганизмов только в данном исследовании, а может и будет применяться в автоматическом режиме как инструмент обработки данных в научной информационной системе «Карта антибиотикорезистентности России».

Литература

1. Amin A.N., Cerceo E.A., Deitelzweig S.B., Pile J.C., Rosenberg D.J., Sherman B.M. Hospitalist perspective on the treatment of skin and soft tissue infections. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(10):1436-51.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Руководство под редакцией В.С. Савельева. М. - 2009.
3. Posnett J., Gottrup F., Lundgren H., et al. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care* 2009; 18(4):154.
4. Plackett R.L. «Karl Pearson and the Chi-Squared Test». *International Statistical Review* 1983; 51(1):59-72.
5. Fisher R.A. *Statistical Methods for Research Workers*. Oliver and Boyd. 1954. ISBN 0-05-002170-2.
6. Pateeld W.M. Algorithm AS159. An efficient method of generating $r \times c$ tables with given row and column totals. *Applied Statistics* 1981; 30:91-7.
7. Gotelli N.J., Entsminger N.J. Swap algorithms in null model analysis. *Ecology* 2003; 84:532-5.
8. Holm S. «A simple sequentially rejective multiple test procedure». *Scandinavian Journal of Statistics* 1979; 6(2):65-70.
9. Шитиков В.К., Розенберг Г.С. Рандомизация и бутстреп: статистический анализ в биологии и экологии с использованием R. - Тольятти: Кассандра, 2013.