



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта :

РАЗВОЈ И ВАЛИДАЦИЈА СКОРИНГ СИСТЕМА ИНИЦИЈАЛНОГ ЛЕЧЕЊА ГНОЈНИХ ИНФЕКЦИЈА БУБРЕГА И БУБРЕЖНЕ ЛОЖЕ

Кључне речи :

Скоринг систем, Прогностички модел, Валидација, Рани исход лечења, Гнојне реналне инфекције

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак

Досадашње студије о прогностичким факторима гнојних бубрежних инфекција нису бројне, а нарочито се разликују у селекцији појединих предиктора и процени њихове релативне значајности (1-7). Осим тога, важне прогностичке информације исхода лечења проистичу из клиничког тока болесника током првих дана лечења, одговора на примењену терапију и ране стратификације ризика. Узимајући у обзир њихову ниску инциденцу, велику хетерогеност клиничке презентације и патолошких процеса, недовољну ефикасност постојеће терапије, није изненађујуће да је наше знање о факторима који утичу на исход ових инфекција далеко од потпуног. Са друге стране, употреба скоринг система у различитим обољењима, показала се корисним клиничким инструментом у стратификације ризика, брзе клиничке оријентације и процени прогнозе појединих болесника.

Сходно наведеном, у студији ће се одредити и квантификовати прогностички фактори који утичу на исход иницијалног лечења, а прогностички модел ће бити употребљен за развој скоринг система, на основу којег ће се одредити ризик појединог болесника. Очекује се да регресиони модел буде добро прилагођен подацима, а да скоринг систем има добру или врло добру вредност предикције.

Према нашим сазнањима нема оваквог па ни сличног модела, па би ово била прва прогностичка студија која користи скоринг систем у процени иницијалног лечења болесника са гнојним инфекцијама бубрега и бубрежне ложе. Добијен прогностички модел/скоринг систем сем научне оригиналности имао би и последично практичну употребну вредност јер може бити употребљен као препорука у оптимизацији индивидуалног лечења.

Циљ истраживања

Основни циљ студије је да се одреде и квантификују прогностички фактори који утичу на исход иницијалног лечења болесника са гнојним инфекцијама бубрега и бубрежне ложе; да



се на основу прогностичког модела направи скоринг систем који би био пропорционалан капацитету предвидљивости исхода, формиран по принципу да већа вредност скор одговара тежем стању болесника и лошијем исходу лечења; да се на основу скоринг система одреди ризик појединог болесника, у циљу ране стратификације ризика и брзе клиничке оријентације; да се статистичким индикаторима, као мерама валидности и процену тачности предвиђања процени предиктивна вредност скоринг система и/или логистичког модела.

Актуелност истраживања

Савремена дијагностичко-терапијска стратегија (употреба ЦТ-а, антимикробно лечење, друга потпорна терапија, минимално инвазивне дренажне процедуре) болесника са гнојним инфекцијама бубрега и бубрежне ложе, у великој мери променила је исход и прогнозу болести. Упркос нижој стопи смртности у новијим студијама (9–14%) (5, 7), бројни терапијски приступи, недовољна ефикасност постојеће терапије, непостојање јединствених критеријума у дефинисању лечећег успеха и непостојање јединствене дијагностичко-терапијске стратегије, указују да је наше знање о факторима који утичу на исход ових инфекција далеко од потпуног.

Студије у којима је учињена стратификација исхода лечења инфекција (плућне [8], супуративне реналне инфекције [7]) према временском току болести (нпр. на рани и касни исход), показале су да адекватно иницијално лечење (у прва 72 сата) корелира са повољним исходом. У једној недавној студији болесника са гнојним реналним инфекцијама (7) код свих болесника са фаталним исходом рано лечење је било неуспешно, што јасно указује на велики значај правилног терапијског поступка у раној фази уролошког лечења. Овакве студије омогућиле су идентификацију болесника и/или факторе ризика лечећег неуспеха (плућне инфекције), и условиле дизајн различитих стратегија или плана лечења (9).

Скоринг (бодовни) системи различитих обољења, обично представљени простим аритметичким збиром броја предиктора неповољног исхода, показали су се корисним клиничким инструментима у циљу ране стратификације ризика, брзе клиничке оријентације и у процени прогнозе.

Предмет и опис истраживања, задачи, методологија, очекивани резултати:

У истраживању би се користили већ обрађени и публиковани подаци индивидуалних болесника (7, 10-12), на основу којих ће се радити одговарајуће статистичке калкулације, те због тога истраживање нема посебне етичке аспекте, из чега произилази да није предвиђено подношење протокола студије етичком комитету.

У студију би било укључено око 100 до 120 болесника. Већина болесника (70-90) лечена је у Крагујевцу, у једанаестогодишњем интервалу (01.1999–12.2009 год.), 13 је лечено на Уролошкој клиници у Нишу, у четворогодишњем интервалу (01.2001–01.2005 год.), и 16 је лечено на Уролошкој клиници у Београду у трогодишњем интервалу (01.2002–12.2004 год.). Студија би била опсервационо, ретроспективног дизајна по типу серије случајева. Укључујући критеријуми би били: одрасла животна доб, и присуство гнојног процеса у реналном или периреналном простору, који је утврђен у току дијагностичких и/или дренажно-хируршких процедура.

Расположив скуп болесника био би на случајан начин распоређен на деривациони (скуп за извођење прогностичког модела), и валидациони сет, у односу 4:1. Анализирале би се следеће варијабле као могући прогностички фактори раног исхода лечења: демографске



карактеристике, пријем болесника ван уролошких клиника, коморбидитет, биохемијски и хематолошки параметри, врста патолошког процеса, микробиолошки резултати, антимикуробно лечење, примењене дренажно-хируршке процедуре. Неуспеха иницијалне терапије, како је претходно описано (7, 10), био би дефинисан налазом било којег од следећих стања: а) перзистенција симптома и знакова инфекције након четири дана од хоспитализације, без обзира на примењен модалитет лечења, б) примена неадекватне антимикуробне терапије, која је дефинисана применом иницијалног антибиотика на који су изоловани микроорганизми из узорака непосредно пре примене антибиотика били резистентни (13), в) погоршање клиничког стања упркос примени адекватних конзервативних мера.

Коморбидитет би био исказан укупним бројем следећих предиспонирајућих стања: пријем ван уролошких одељења, претходна антимикуробна терапија, дијабетес мелитус, уролитијаза, уроопструкција, хронична бубрежна слабост, уролошки или придружени малигнитет, могуће нозокомијално порекло инфекција, срчана слабост или други поремећај органских система, туберкулоза бубрега, хронични атрофични пијелонефритис, и одбијање болесника да се повргне предложеној терапијској процедури.

Адекватна антимикуробна терапија би била дефинисана у случају када је антибиограм узете микробиолошке културе показао осетљивост бактерија на претходно примењене антибиотике без обзира да ли је дошло до клиничког побољшања или не (13), а у случајевима када нису рађене микробиолошке анализе, уколико је после примењених антибиотика дошло до јасног потоњег клиничког побољшања.

Гнојни ентитети би били категорисани на оне унутар реналне капсуле и обухватили би реналне апсцесе или пионефрозе, и инфекције са екстензијом ван реналних граница и сматрани би у случају присуства периреналних апсцеса са/без придружених мултиплих апсцеса бубрега или придружене пионефрозе или билатералне колекције или у случају екстензија инфекција на серозне мембране (перитонеум, плеуру), или појаве удаљених инфекција.

Статистичка обрада резултата обухватила би методе дескриптивне и компаративне статистичке анализе. Врста статистичког теста би била условљена карактером прикупљених података (категоријалне или нумеричке варијабле) и типом њихове расподеле (нормална или друге). Униваријационом бинарном логистичком регресијом процењен би био значајност утицаја појединих варијабли на зависну варијаблу – рани неуспешан исход лечења. Мултиплим бинарним логистичким регресионим моделом (Backward Wald) процењен би био независан утицај појединих варијабли на исход лечења, ради формирања математичког израза са употребом ових клиничких параметара као предиктора неуспешног лечења. Резултати логистичке регресије били би исказани унакрсним односом са 95% интервалом поверења. У свим статистичким израчунавањима ниво статистичке значајности би био установљен на 5% (вероватноћа нулте хипотезе $p \leq 0.05$). Користиле би се бројне статистичке процедуре (индикатори) (Nosmer Lemeshow goodness of fit test – јачина степена калибрације, поље испод ROC [Receiver operating characteristics] криве, унакрсна табела опсервираних и предвиђених вредности) као мере употребљивости и процену тачности предвиђања логистичког модела. На основу ових анализа оцењена би била сензитивност и специфичност (дискриминација) испитиваних параметара и других појава у нашем истраживању. Циљ (доброг модела) би био да се са што мањим бројем предикторских варијабли објасни што већа варијанса критеријумске варијансе. Ради постизања интерне валидности и да би се минимизирала шанса за проблем ”укалупљивања” (енг. overfitting) података тј. извођење предиктора који су специфични за узорак, са малом уопштљивошћу – генерализацијом, изведена би била самодопуњујућа (енг. bootstrap) метода.



Број поена (бодова), скоринг систем за сваки значајан параметар логистичког модела био би пропорционалан капацитету предвидљивости исхода (регресионом коефицијенту). Модел би био формиран по принципу да већа вредност скорора одговара тежем стању болесника и лошијем исходу лечења. Регресиони коефицијент био би помножен са 10 и заокружен на најближи цео број (14). За нумеричко обележје користио би се пондерисан скоринг систем (за референтну вредност 0, најмањи регресиони коефицијент јединица, а за остале пропорционалном калкулацијом у односу на највећи регресиони коефицијент и њему додељених поена и заокруживањем на најближи цео број (15).

Вредновање (валидација) прогностичког модела и скоринг система била би изведена на другој, независној групи ("тест скуп") болесника. Валидационом скупу одредили би се поени и исход лечења. На основу арбитарног одређења критичног резултата (енг. cutoff score) и броја поена болесници би се стратификовали у ниско ризичну (<5%), умерену (око 50%) и високо ризичну (>80%) групу неуспеха иницијалног лечења. Затим би се користили статистички индикатори као мере валидности и процену тачности предвиђања скоринг система и/или логистичког модела.

У студији би била учињена и анализа случајева са лошом предикцијом у деривационом и валидационом скупу. За статистичку обраду података користио би се одговарајући апликативни статистички софтвер (SPSS верзија 13).

Очекује се да регресиони модел буде добро прилагођен подацима и да са што мањим бројем предикторских варијабли објасни што већу варијансу критеријумске варијабле, а да скоринг систем има добру или врло добру вредност предикције.

Значај истраживања

Досадашње студије о прогностичким факторима гнојних бубрежних инфекција нису бројне, а нарочито се разликују у селекцији појединих предиктора и процени њихове релативне значајности. Осим тога, резултати су делом контроверзни. Добијањем одговарајућег скоринг система и/или прогностичког модела ствара се могућност да се процени значај појединих фактора ризика и предвиди ризик неуспешног иницијалног лечења у сваког болесника. Према нашим сазнањима нема оваквог па ни сличног модела, па би ово била прва прогностичка студија која користи скоринг систем у процени иницијалног лечења болесника са гнојним инфекцијама бубрега и бубрежне ложе. Добијен прогностички модел/скоринг систем сем научне оригиналности имао би и последично практичну употребну вредност јер може бити употребљен као препорука у оптимизацији индивидуалног лечења.

Временски оквир

Истраживање би, у циљу прикупљања адекватних података неопходних за добијање релевантних резултата, а сходно броју испитаника, требало да траје 6 месеци. Међутим, да би овај скоринг систем (прогностички модел) што више приближили клиничкој пракси, неопходно је повећање броја болесника (корекција регресионих коефицијената), што може бити предмет будућих вишегодишњих истраживања.

Литература

1. Thorley JD, Jones SR, Sanford JP. Perinephric abscess. *Medicine* 1974; 53: 441–51.



2. Siegel JF, Smith A, Moldwin R. Minimally invasive treatment of renal abscess. *J Urol* 1996; 155: 52–5.
3. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med* 2000; 160(6): 797–805.
4. Wan ZL, Lo SK, Bullard MJ, Chang PL, Lee TZ. Predictors of outcome in emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1998; 159(2): 369–73.
5. Yen DHT, Hu SHC, Tsai J, et al. Renal abscess: early diagnosis and treatment. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 192–7.
6. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsioulos DI, et al. Acute pyelonephritis in adults: prediction of mortality and failure of treatment. *Arch Intern Med*. 2003; 163(10): 1206–12.
7. Stojadinović MM, Mičić SR, Milovanović DR, Janković SM. Risk factors for treatment failure in renal suppurative infections. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41(2): 319-25.
8. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implication. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154–60.
9. Menéndez R, Torres A, Zalacáin R, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59(11): 960–5.
10. Стојадиновић М.: Прогностички фактори исхода гнојних инфекција бубрега и бубрежне ложе [докторска дисертација]. Крагујевац: Медицински факултет; 2008 (српски).
11. Stojadinović M, Mičić S, Milovanović D. Predictors of surgical site infection in dirty urological surgery. *Int J Urol*. 2008; 15(8): 699-703.
12. Stojadinović M, Baskić D, Milovanović D, Janković S. Antimicrobial susceptibility in gram-negative nosocomial retroperitoneal infections. *Eur Urol Suppl* 2009; 8 (8): 650.
13. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 923–9.
14. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chantratita N, Wuthiekanun V, Biaklang M, Tumapa S, White NJ, Day NP, Peacock SJ. A simple scoring system to differentiate between relapse and re-infection in patients with recurrent melioidosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2(10):e327. Epub 2008 Oct 29.
15. Simons JP, Ng SC, Hill JS, Shah SA, Bodnari A, Zhou Z, Tseng JF. In-hospital mortality for liver resection for metastases: a simple risk score. *J Surg Res*. 2009; 156(1):21-5.



**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

ЈУНИОР ПРОЈЕКАТ

ЈП 09-09

Руководилац пројекта:

Доц. др Мирослав Стојадиновић

Главни истраживач:

Доц. др Мирослав Стојадиновић

Ангажовани истраживачи:

Проф. др Драган Миловановић