

II KLINIKA NEONATOLOGII
Dr hab. n.med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP
GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZY SZPITAL
KLINICZNY
60-535 POZNAŃ UL. POLNA 33
☎(48) 61-8419409, FAX (48) 61-8419650
e-mail:tszczapa@ump.edu.pl



II DEPARTMENT OF NEONATOLOGY
Tomasz Szczapa, MD PhD, Associate Professor
POZNAŃ UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
60-535 POZNAŃ, UL. POLNA 33, POLAND
☎ (48)61-8419409, FAX: (48)61-8419650
e-mail:tszczapa@ump.edu.pl

Recenzja pracy w przewodzie doktorskim

Lek. Izabeli Lehman

p.t.: „*Niepowodzenia wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych u noworodków urodzonych przed ukończeniem 33. tygodnia ciąży*”

Podejście do leczenia niewydolności oddechowej wcześniaków ewoluuje jednak ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP) pozostaje w tej grupie pacjentów podstawową metodą wspomagania oddychania, szczególnie u noworodków z zespołem zaburzeń oddychania (ZZO). CPAP jest zalecany z wyboru u spontanicznie oddychających wcześniaków z ryzykiem ZZO jako wstępna strategia wspomagania oddychania, podobnie jak u pacjentów po ekstubacji. Celem zastosowania CPAP jest uniknięcie lub opóźnienie konieczności intubacji i inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Umiejętnie zastosowane tej terapii pomaga utrzymać odpowiednio rozprężone płuca, wpływa korzystnie na ich rozwój i zmniejsza ryzyko urazu związanego z prowadzeniem wentylacji (VILI). W konsekwencji może wpływać na redukcję występowania wybranych powikłań wcześniactwa (w tym dysplazji oskrzelowo-płucnej - BPD), szczególnie w połączeniu z nieinwazyjną podażą surfaktantu. Lek. Izabela Lehman podjęła istotny dla klinicystów problem niepowodzenie wspomagania oddychania z wykorzystaniem CPAP. Ze względu na konsekwencje – podwyższone ryzyko zgonu, powikłań, czy też dłuższy czas wentylacji – zagadnienie to znajduje się wysoko na liście problemów, których rozwiązania szuka współczesna neonatologia.

Rozprawa doktorska Pani lek. Izabeli Lehman rozpoczyna się od spisu treści, po którym znajdują się streszczenia w języku polskim i angielskim. Dalej, nieco nietypowo, znajdziemy

wykaz skrótów z osobnym wykazem skrótów nazw miar statystycznych oraz wykaz rycin i osobno wykresów; pomiędzy tymi elementami wykaz tabel. Niepotrzebne jest dublowanie i zamienne stosowanie w tekście skrótów nazw polskich- i angielskojęzycznych np. dla steroidów „GKS” i „ANS/ANC” lub dla zespołu zaburzeń oddychania „ZZO” i „RDS” (m.in. na stronach 82-86).

Następnie Autorka kontynuuje typowy układ pracy doktorskiej obejmujący wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski i piśmiennictwo. Wyniki przedstawiono na 16 rycinach i w 36 tabelach. Piśmiennictwo obejmuje 120 pozycji. Rozprawa jest starannie przygotowana pod względem językowym, bez istotnych błędów stylistycznych czy ortograficznych, pomijając pojedyncze potoczne sformułowania np. „*jeśli chodzi o [...]*”.

Wstęp obejmuje 13 podrozdziałów. Na 28 stronach omówiono główne zagadnienia dotyczące wcześniactwa - epidemiologię, etiologię i powikłania. Dalej Doktorantka przedstawiła rozwój układu oddechowego i przebieg adaptacji po urodzeniu. Całości dopełnił opis najważniejszych elementów terapii. Na pierwszych stronach wstępu oraz w streszczeniu moją uwagę zwróciło przedstawienie zastosowania CPAP jako „*nowego wyzwania w neonatologii*” z czym nie mogę się zgodzić. CPAP jest przecież rekomendowany dla wcześniaków już od wielu lat, co oczywiście nie zmienia faktu, że problem niepowodzenia stosowania tej metody jest nadal bardzo istotny. Wydaje się, że ta myśl mogłaby być nieco bardziej precyzyjnie sformułowana, podobnie jak inne stwierdzenie z drugiego zdania wstępu: „*[...] wcześniactwo nadal w nieproporcjonalnie dużym stopniu przyczynia się do zwiększonej zachorowalności, umieralności i długoterminowej niepełnosprawności.*” Nie jest jasne, jak należy rozumieć „*proporcjonalność*” i w stosunku do czego ją odnosić? Warto byłoby zaktualizować cytowaną wersję europejskich zaleceń dotyczących postępowania z wcześniakami z ZZO (ostatnia aktualizacja ukazała się w 2023 roku, Autorka wskazuje na poprzednią); dotyczy to również podrozdziału „*Wspomaganie oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie*”). Na stronie 18 Doktorantka wskazuje na obniżenie wskaźnika umieralności dzieci poniżej pierwszego roku życia porównując rok 1990 i 2017, pominięto

jednak zaobserwowane w 2022 roku, bardzo niepokojące, zaburzenie tego trendu. Uwagę zwraca również, wynikające prawdopodobnie z niedokładnego tłumaczenia z języka angielskiego, stosowane kilkakrotnie nieprawidłowe określenie „*tkanka płucna*” (m.in. na stronie 22). Na stronie 30 można przeczytać, że „*Przed rokiem 2013 gdy stosowanie wentylacji nieinwazyjnej w OITN nie było powszechne profilaktyczna podaż surfaktantu była zalecana u najmniejszych wcześniaków [...]*” Nie jest dla mnie jasne skąd akurat taka cezura - wytyczne europejskie rekomendowały stosowanie CPAP u wcześniaków przed 2013 rokiem. W podrozdziale „*Wentylacja nieinwazyjna*” napisano: „*W badaniach nie wykazano istotnych różnic klinicznych pomiędzy urządzeniami stosowanymi do dostarczania CPAP [...]*” oraz że nie ma „*jednoznacznych dowodów*” na przewagę BiPAP nad CPAP. To stwierdzenie jest prawdziwe w kontekście CPAPu stosowanego na oddziale intensywnej terapii noworodka (OITN), warto jednak pamiętać o wynikach badania CORSAD (cytowanego zresztą przez Doktorantkę w dyskusji), które wykazało, że stosowanie systemu zmiennoprzepływowego rPAP u skrajnie niedojrzałych wcześniaków wiązało się z rzadszą koniecznością intubacji i wentylacji dodatnim ciśnieniem. Podobnie, warto byłoby doprecyzować (na tej samej stronie), że tryb NIPPV ma przewagę nad CPAP nie tylko po ekstubacji ale również jako początkowa metoda wspomagania oddychania. Niefortunnym sformułowaniem w podrozdziale o wentylacji inwazyjnej jest „*tradycyjna wentylacja*” stawiana w opozycji do wentylacji objętościowej. Jak wynika z kontekstu Autorka miała na myśli wentylację ciśnieniową, która od wielu lat nie jest rekomendowana do stosowania u wcześniaków. Jest to więc tradycja, z którą, o ile faktycznie występuje, absolutnie powinniśmy zerwać. Na stronie 36 znajduje się rycina 1, która wymagałaby drobnych korekt: 1) literówka w słowie „niereagujący”, 2) oraz dolny zakres SpO₂.

Cytowane piśmiennictwo obejmujące publikacje w języku polskim i angielskim jest prawidłowo dobrane i przedstawione (uwagę zwraca stosowanie skrótu „*et al.*” zamiast wykorzystywanego zazwyczaj w polskich publikacjach „*i wsp.*”).

Następny rozdział zawiera „*założenia i cele pracy*”. Główny cel opisano dość ogólnie jako „*analizę niepowodzeń wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych w grupie noworodków urodzonych przed 33 tygodniem ciąży, u których zastosowano CPAP jako*

wczesne wsparcie oddechowe”. Drobnym niuanszem jest praktykowane często w piśmiennictwie anglojęzycznym rozróżnienie wspomaganie oddychania – rozumianego jako CPAP lub terapia wysokoprzepływową od wentylacji rozumianej jako tryb, w którym pacjent otrzymuje dodatkowo „wdechy” z respiratora; w przedstawionej pracy Autorka traktuje CPAP jako formę wentylacji. Zakres realizowanych analiz doprecyzowano w ramach celów dodatkowych: wskazanie czynników ryzyka, analizę skuteczności w zależności od podaży surfaktantu, występowanie powikłań „związanych z niewydolnością oddechową”. Uzasadnienie podjęcia badań możliwością wskazania czynników predykcyjnych wczesnego niepowodzenia CPAP jest słuszne. Autorka napisała również, że „wyniki analizy mogą przyczynić się do wypracowania metod współpracy z perinatologami i położnikami” – brzmi to intrygująco jednak niestety z pracy nie wynika w jakim mechanizmie.

W rozdziale „Materiał i metody” przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia z badania, punkty końcowe, listę analizowanych parametrów oraz powikłań jak również definicje wybranych terminów (jednak nie wszystkich – np. nie wiadomo jak różnicowano „INSURE” vs „intubacja i wentylacja mechaniczna” – jaka była granica czasu intubacji?). Zastanawiające jest, że lek. Izabela Lehman przedstawia jedynie dwa warianty wsparcia oddechowego: CPAP lub wentylację „inwazyjną” pomijając ważną alternatywę jaką jest nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem (NIPPV). Jeżeli ten sposób wspomaganie oddychania nie jest stosowany w ośrodku, którym prowadzono badanie, lub pacjenci na NIPPV zostali wyłączeni z analiz to warto byłoby o tym napisać. Przedstawiono również, w niektórych punktach dość nietypowo, metody statystyczne. Autorka napisała np. „[...] użyto metody wbudowanej describeBy() pakietu {psych}”, „użyto metody tab_xtab() pakietu {sjPlot}” lub „w celu dopasowania modelu użyto metody glm.fit”. Nie znalazłem tych skrótów w wykazie, wydaje się również, że nie są to rutynowo stosowane terminy statystyczne, co utrudnia zrozumienie stosowanych metod i interpretację przedstawionych wyników. Rozdział zamyka „charakterystyka badanej populacji noworodków”, która w mojej opinii powinna być elementem rozdziału „Wyniki i analiza”. Autorka napisała, że ostatecznej analizie poddano 216 noworodków natomiast w tabeli 4 ze statystykami opisowymi znajdują się dane 228 pacjentów, czyli prawdopodobnie uwzględniają dane pacjentów wyłączonych z badania (?).

Wyniki opisano na 43 stronach. Część z nich przedstawiona jest podwójnie tzn. zarówno w tekście jak i w tabelach (np. na stronie 57). Dość nietypowy model analizy jak również sposób przedstawienia niektórych wyników powoduje, że ich interpretacja może być trudna dla czytelnika. Dotyczy to również opisów w tekście np. zależność „*pomiędzy rozkładem czasu od ostatniej dawki GKS przed porodem a tygodniem ciąży*”. Dość interesujący w tej części pracy jest stosunkowo wysoki odsetek pacjentów, którzy otrzymali sterydy wcześniej niż 14 dni przed porodem.

W kontekście sposobu opisywania wyników - wydaje się, że w przypadku braku związku między zmiennymi raportowanie „*siły powiązania*” jest niepotrzebne. Ważnym wynikiem było wykazanie rzadszego występowania niepowodzenia CPAP u noworodków matek, które otrzymały „*pełny kurs*” GKS, wpływu ich podaży w ciągu 7 dni przed porodem na czas wystąpienia tego problemu oraz dłuższy czas wentylacji mechanicznej i tlenoterapii u pacjentów, którzy otrzymali GKS <24 godzin przed porodem. Doktorantka napisała, że nie wykazano istotnej zależności między „*rozkładem czasu podaży ANS*” a wtórnymi punktami końcowymi takimi jak ryzyko zgonu, BPD, czy IVH jednak podobnie jak w innych podrozdziałach cennym uzupełnieniem byłby statystyki opisowe.

W podrozdziale poświęconym postępowaniu na sali porodowej uwagę zwraca wysoki odsetek cięć cesarskich. Zastanawia brak związku pomiędzy dojrzałością a koniecznością intubacji – tu również szersze statystyki opisowe ułatwiałyby interpretację; może było to związane ze stosunkowo niewielkim odsetkiem najbardziej niedojrzałych wcześniaków w badanej grupie? Autorka analizowała związek FiO_2 stosowanego podczas resuscytacji z koniecznością intubacji. Podała średnie „*FiO₂ stosowane podczas resuscytacji*” jednak zakładam, że czas trwania resuscytacji był różny, przydatne byłoby pokazanie raczej wartości FiO_2 i SpO_2 w kolejnych minutach życia. W tej części pracy umieszczono pierwszy „wykres”. Prezentacja graficzna wyników jest również dość nietypowa; interesująca, ale trudna do jednoznacznej interpretacji, ponieważ brakuje legendy. Można się domyślać, że czerwone punkty oznaczają średnie (opis „ μ_{mean} ”) ale co oznaczają obrysy punktów? Tytuł wykresów jest zdublowany, pojawiają się opisy w języku angielskim (np. na stronie 83) oraz zapisy które być może są oczywiste dla statystyka pracującego z programem „*IDE RStudio*” jednak nie dla

klinicyści przyzwyczajonego do sposobu przedstawiania danych typowego dla publikacji medycznych (na stronie 83 Autorka sama opisała wykresy jako „*reprezentacja graficzna wraz z raportowaniem testu statystycznego*”).

W podrozdziale dotyczącym CPAP brakuje informacji jakie urządzenie stosowano oraz jakie były wartości ciśnienia końcowo-wydechowego; dotyczy to również wentylacji inwazyjnej. Zastanawia brak związku między dojrzałością i całkowitym czasem wspomaganego oddychania – kolejny raz wartościowym uzupełnieniem byłyby statystyki opisowe.

Pomocne byłoby również dokładniejsze wyjaśnienie zastosowanego modelu regresji, który wykazał m.in., że „*zwiększenie wieku ciążowego o 1 tydzień obniżało ryzyko niepowodzenia wentylacji CPAP o 46%*”, że „*zwiększenie FiO₂ w pierwszej dobie życia o 1%, zwiększało ryzyko niepowodzenia CPAP-u o 17%*”, czy też, że „*z każdym kolejnym stopniem klinicznym ZZO, ryzyko wystąpienia CPAP-f u noworodka było o 55% wyższe*”. Ponownie zwraca uwagę nietypowy opis parametrów statystycznych – np. na stronie 66 „*e^{-0.614}=0.54*”; detalem formalnym są wartości w tabelach i na rycinach prezentowane po kropce, a nie jak to zazwyczaj praktykuje się w polskich pracach po przecinku.

Interesujący jest wykazany istotny związek pomiędzy czasem trwania PROM oraz „*nikotynizmem*” a ryzykiem niepowodzenia badanej terapii.

Lek. Izabela Lehman napisała, że „*obecność ZZO zwiększała ryzyko wystąpienia CPAP-f około 12-krotnie*”. Pośrednio wydaje się to wskazywać, że nie u wszystkich pacjentów zdiagnozowano ZZO, zatem warto byłoby wykazać pozostałe przyczyny niewydolności oddechowej w badanej grupie.

Opis niektórych wyników sugeruje nietypowe z punktu widzenia patofizjologii związki przyczynowo skutkowe np. „*wykazano istotny wpływ IVH na niepowodzenie CPAP – obecność IVH zwiększała ryzyko wystąpienia CPAP-f*”. Z punktu widzenia neonatologa bardziej prawdopodobne wydaje się być wystąpienie IVH u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia CPAP w przebiegu ciężkiej niewydolności oddechowej (co wykazano zresztą we wcześniejszych badaniach).

W części poświęconej leczeniu surfaktantem zwraca uwagę średnie FiO₂ przed podaniem pierwszej dawki, wskazujące, że praktyczna implementacja rekomendacji nie jest prostym zadaniem. W tym kontekście interesujące byłoby przeanalizowanie także dawek leku

podanych pacjentom. Intrygujące jest zdanie „częstość podaży pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu, w przypadku rozpoznania ZZO, była statystycznie większa niż u noworodków bez ZZO” – czy to znaczy, że noworodki bez ZZO również otrzymywały surfaktant? Jeśli tak to z jakich wskazań? Niejasne jest także założenie analizy dotyczącej „wpływu podaży surfaktantu na konieczność zastosowania wczesnej wentylacji CPAP”. Czy to znaczy, że wybrani pacjenci otrzymywali surfaktant bezpośrednio po urodzeniu na sali porodowej? Jeżeli tak warto to doprecyzować i wskazać jak licznej podgrupy dotyczyła analiza. Wykazano także, że „konieczność wspomagania oddychania u noworodków, którym podano surfaktant, była niższa o 58% niż w przypadku braku podaży surfaktantu”. Czy oznacza to, że u części pacjentów po podaniu surfaktantu nie kontynuowano wspomagania metodą CPAP? Ten punkt również wymagałby doprecyzowania.

Jedynym z istotniejszych elementów analizy jest zagadnienie związku zapotrzebowania na tlen z ryzykiem niepowodzenia CPAP. Autorka wykazała, że przy maksymalnym $FiO_2=0.3$ przed podaniem surfaktantu ryzyko wynosiło 35%, a przy $FiO_2=0.5$ - 73%. Na podstawie zebranych danych warto byłoby oszacować wartość progową dla niepowodzenia CPAP. Ważnym z klinicznego punktu widzenia wynikiem jest wykazanie przez Doktorantkę związku między niepowodzeniem CPAP i występowaniem dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD). Podobnie jak między czasem trwania wentylacji mechanicznej, koniecznością podaży surfaktantu i BPD.

Rozdział kończy się podsumowaniem wyników w 20 punktach.

Dyskusję przedstawiono na 22 stronach, w 7 podrozdziałach. Doktorantka kontynuuje wątki ze wstępu, powtarzając niektóre informacje i wyniki. Swoje rozważania wspiera odpowiednio dobranymi cytowaniami. Prezentowane wyniki umiejętnie konfrontuje z danymi z piśmiennictwa. Wybrane fragmenty mogły być nieco szerzej opisane. Np. w podrozdziale poświęconym kortykosteroidom - znaczenie czasu profilaktyki i potencjalne mechanizmy mogące być wytłumaczeniem obserwacji. Bardzo dobrze omówiono część poświęconą postępowaniu na sali porodowej – uwzględniając najnowsze doniesienia dotyczące tego zagadnienia. Dokładniej mógłby zostać jednak przeanalizowany wątek dotyczący intubacji – np. czy wszystkie noworodki wymagające tej procedury otrzymywały

surfaktant? Autorka porównuje uzyskane wyniki zarówno z danymi pochodzącymi z badań krajowych jak i międzynarodowych. Odnosi się m.in. do wyników badań obrazowych u pacjentów którym podano surfaktant pisząc, że „u każdego pacjenta z podejrzeniem RDS wykonano badanie obrazowe płuc (RTG lub USG)” jednak danych dotyczących oceny USG płuc niestety nie przedstawiono w pracy. Uwzględnienie rosnącej roli tej metody obrazowania oraz jej przydatności w indywidualizacji podejścia do terapii byłoby wartościowym dopełnieniem dyskusji. Podobnie jak w części poświęconej BPD omówienie znaczenia trybów objętościowych u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania.

Wnioski odpowiadają zasadniczo celom pracy. Są w większości istotne naukowo, jednak wątpliwość budzi sugestia traktowania IVH jako czynnika ryzyka niepowodzenia CPAP (o czym pisałem wcześniej).

Po dokładnej analizie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej Lek. Izabeli Lehman stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 187 ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (tj. Dz. U. 2018 poz 1668) w zakresie wymagań stawianych rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. W związku z powyższym zgłaszam do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Izabeli Marceliny Lehman do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
II Kliniki Neonatologii

dr hab. n. med. Tomasz Szczepa prof. UMP

Dr hab. n. med. Tomasz Szczepa, Prof. UMP