

RAPORT KOŃCOWY Z BADANIA NIEINTERWENCYJNEGO

Ultrasonograficzny obraz płuc u noworodków z zespołem zaburzeń oddychania: analiza powtarzalności i własności prognostycznych zmodyfikowanej skali oceny

Akronim badania:	PLUS
Numer protokołu:	1.0 z dn. 09-03-2021
Sponsor:	Chiesi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02 - 305 Warszawa
Przedstawiciel sponsora:	Lek. Roman Hożejowski r.hozejowski@chiesi.com
Firma CRO odpowiedzialna za zarządzanie projektem	BioStat Sp. z o.o. ul. Kowalczyka 17 44-207 Rybnik, Polska
Kierownik Projektu z ramienia firmy CRO:	Patrycja Skrobek tel. +48 530 714 118 pskrobek@biostat.com.pl
Statystyk badania:	Mateusz Piechaczek +48 503 121 365 mpiechaczek@biostat.com.pl
Zarządzanie danymi i nadzór nad analizą statystyczną:	Marian Płaszczycza +48 666 069 834 mplaszczycza@biostat.com.pl Mateusz Piechaczek +48 570 801 008 mpiechaczek@biostat.com.pl

Spis treści

1. Wstęp	4
2. Przegląd protokołu badawczego.....	4
2.1. Cele badania	4
2.1.1. Cele pierwszorzędowe.....	4
2.1.2. Cele drugorzędowe.....	4
2.2. Plan badania.....	4
2.2.1. Kryteria włączenia :	5
2.2.2. Kryteria wyłączenia:.....	5
2.2.3. Zbieranie danych	5
2.3. Określanie wielkości próby	5
3. Ogólne aspekty analizy statystycznej.....	6
3.1. Termin przeprowadzenia analiz	6
3.2. Analiza populacji.....	6
3.3. Odchylenia od protokołu	6
4. Specyfikacja analizy statystycznej.....	6
4.1. Definicje / zmienne pochodne.....	6
4.2. Specyfikacje tabel podsumowujących	7
4.3. Braki danych i wartości odstające.....	7
5. Oprogramowanie i programowanie statystyczne	7
6. Wyniki.....	8
6.1. Rozkład pacjentów.....	8
6.2. Dane demograficzne i charakterystyka podstawowa	9
6.3. Leczenie surfaktantem.....	10
6.4. Wsparcie oddechowe	12
6.5. Powikłania wcześniactwa	13
6.6. Analizy głównych punktów końcowych	15
6.7. Drugorzędowy punkt końcowy	21
6.7.1. Zgodność między ekspertem a badaczem w ramach podgrup	21
6.7.2. Modele logistyczne - metodologia.....	24
6.7.3. Predykcja udanej próby ekstubacji	25
6.7.4. Predykcja udanej próby zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania.....	25
6.7.5. Predykcja wystąpienia BPD	26
6.7.6. Predykcja wystąpienia BPD w stopniu umiarkowanym lub ciężkim	29
6.8. Dodatkowe analizy.....	32
6.8.1. Korelacja między stopniem oksigenacji ustrojowej a LUS	32
6.8.2. Rozkład LUS stratyfikowany według występowania BPD i leczenia surfaktantem.....	33

6.8.3.	Predykcja konieczności podania surfaktantu	34
6.8.4.	Model logistyczny do predykcji wentylacji mechanicznej (MV)	34
7.	Streszczenie	35
8.	Bibliografia.....	36

1. Wstęp

PLUS było badaniem obserwacyjnym, wielośrodkowym, prospektywnym, przeprowadzonym w celu oceny zgodności punktacji LUS wyznaczonej przez neonatologów o różnym stopniu doświadczenia ultrasonograficznego i punktacji dokonanej przez eksperta.

2. Przegląd protokołu badawczego

2.1. Cele badania

2.1.1. Cele pierwszorzędowe

Ocena zgodności punktacji LUS wyznaczonej zgodnie z przyjętą metodologią*, przez neonatologów o różnym stopniu doświadczenia ultrasonograficznego oraz przez eksperta w zakresie USG noworodków.

*Szymański P i in. *BMC Pediatr.* 2021 Jan 6;21(1):17

2.1.2. Cele drugorzędowe

- Ocena seryjnych badań USG (punktacji LUS) pod kątem zdolności prognozowania wystąpienia BPD.
- Określenie możliwości prognozowania:
 - udanego odłączenia od CPAPu (lub innej nieinwazyjnej formy wspomaganie oddychania)
 - niepowodzenia ekstubacji (u chorych wymagających wentylacji mechanicznej), na podstawie punktacji LUS skanów wykonanych bezpośrednio przed odłączeniem CPAPu / ekstubacją,
- Ocena wpływu zmian płucnych widocznych w badaniach ultrasonograficznych na rozwój BPD u noworodków niewymagających leczenia surfaktantem.

2.2. Plan badania

Wyjściowe badania USG płuc wykonano w ciągu pierwszych 6 godzin życia i przed podaniem surfaktantu (jeśli dotyczy). Kolejne badania USG przeprowadzono w 2., 3. i 7. dobie życia.

Skany uzupełniające wykonano przed pierwszą próbą zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania i przed pierwszą próbą ekstubacji (jeśli dotyczy).

Wszystkie skany zostały wykonane z użyciem sondy liniowej wysokiej częstotliwości trzymanej prostopadle do żeber. Oceniano cztery obszary płuc: przedni (lewy), przedni (prawy), tylny (lewy) i tylny (prawy), stosując poprzeczne i podłużne ułożenie sondy. Co najmniej godzinę przed badaniem płuc, pozycja niemowlęcia (na wznak lub na brzuchu) nie uległa zmianie.

Każde pole płucne oceniano zgodnie z metodologią opisaną w publikacji Szymańskiego i in. *BMC Pediatr.* 2021 Jan 6;21(1):17, w 5-stopniowej skali, gdzie „0” odpowiada prawidłowemu płucy, a „4” wskazuje na obecność konsolidacji płucnej, z sumą punktacji wszystkich czterech pól płucnych w zakresie od 0 do 16.

Wszystkie skany zapisywano jako pliki filmowe w zewnętrznym urządzeniu magazynującym, a następnie przesyłano na platformę eCRF w celu oceny przez eksperta nie znającego wyników LUS przyznanych przez badaczy w ośrodkach badawczych.

2.2.1. Kryteria włączenia :

- wiek ciążowy ≤ 34 tygodnie
- noworodki w grupie ryzyka wystąpienia zespołu zaburzeń oddychania (ZZO) lub z rozpoznany ZZO
- niewydolność oddechowa wymagająca nieinwazyjnego wspomaganie oddychania, w tym stosowanie któregośkolwiek z poniższych: donosowy CPAP, CPAP dwufazowy (BiPAP), kaniule donosowe wysokoprzepływowe (HFNC), wentylacja donosowa przerywanym ciśnieniem dodatnim (NIPPV)

2.2.2. Kryteria wyłączenia:

- noworodki wymagające pierwotnej intubacji i wentylacji mechanicznej (MV)
- istotne hemodynamicznie choroby serca i inne nieprawidłowości narządowe, które mogą niekorzystnie upośledzać czynność oddechową

2.2.3. Zbieranie danych

Dla każdego pacjenta zarejestrowano następujące dane:

- Podstawowa charakterystyka pacjenta:
 - data, godzina urodzenia
 - urodzeniowa masa ciała
 - wiek ciążowy
 - zastosowanie steroidoterapii prenatalnej
 - rodzaj porodu
 - płeć
 - ocena noworodka w skali Apgar w 5 min.
- Do każdego skanu zostały zarejestrowane następujące informacje:
 - data, godzina badania USG
 - tryb wsparcia oddechowego (brak, nCPAP, HFNC, NIPPV, IPPV, HFOV)
 - frakcja wdychanego tlenu (FiO_2)
 - saturacja krwi tlenem (SpO_2)
- Odnotowane następujące dane:
 - konieczność podaży surfaktantu (w tym dawka, czas i metoda podania)
 - konieczność wentylacji mechanicznej (w tym w ciągu pierwszych 72 godzin życia)
 - wystąpienie dysplazji oskrzelowo-płucnej, zdefiniowanej w następujący sposób:
 - w wieku ciążowym < 32 tyg.: konieczność suplementacji tlenem przez ≥ 28 dni + tlenozależność w 36 tyg. wieku postmenstruacyjnego lub przy wypisie
 - w wieku ciążowym ≥ 32 tygodnie: konieczność suplementacji tlenem przez ≥ 28 dni + tlenozależność w 56 dniu życia lub przy wypisie
 - obecność przetrwałego przewodu tętniczego wymagającego leczenia
 - wystąpienie krwawień około-dokomorowych
 - zgon pacjenta
 - długość pobytu szpitalnego

2.3. Określanie wielkości próby

Zakładając, że minimalna wartość współczynnika korelacji wewnątrzklasowej – ICC, odpowiadająca zadawalającemu poziomowi zgodności ocen LUS wynosi 0.80 (wg. Shweta B

et al. *J. Indian Acad. Appl. Psychol.* 2015. 41(3):20-27), a oczekiwana wartość ICC wynosi 0.87, do uzyskania mocy statystycznej 80% przy dwustronnym poziomie istotności alfa równym 0.05, potrzebna jest próba 144 pacjentów.

Uwzględniając możliwą utratę pacjentów z obserwacji na poziomie ok. 5-6%, w niniejszym badaniu liczebność próby została ustalona na 150 pacjentów.

3. Ogólne aspekty analizy statystycznej

3.1. Termin przeprowadzenia analiz

Analiza pośrednia (ang. *interim analysis*) została przeprowadzona po zebraniu danych 52 pacjentów. Analizę końcową przeprowadzono po zakończeniu zbierania i czyszczenia danych.

3.2. Analiza populacji

- analiza pełnego zestawu danych (FAS) – analiza wszystkich pacjentów, u których wstępne (pierwsze) badanie USG płuc wykonano w ciągu 6h od urodzenia.

3.3. Odchylenia od protokołu

Powodem wykluczenia z analizy był brak USG płuc w ciągu 6h od urodzenia

4. Specyfikacja analizy statystycznej

Przyjęty poziom istotności statystycznej wynosił 0,05. Wartości $P \geq 0,001$ podano z dokładnością do 3 miejsc po przecinku; Wartości P mniejsze niż 0,001 zostały opisane jako „<0,001”. Średnia, odchylenie standardowe i wszelkie inne statystyki inne niż kwantyle zostały podane z dokładnością do jednego miejsca po przecinku większym niż oryginalne dane. Oszacowane parametry, nie w tej samej skali, co obserwacje surowe (np. współczynniki regresji) zostały podane do 3 cyfr znaczących.

4.1. Definicje / zmienne pochodne

- Dawkę surfaktantu w mg/kg masy ciała (m) obliczono w następujący sposób:
$$\text{poraktant alfa [mg/kg m.c.]} = \text{poraktant alfa [ml]} * 80 \text{ [mg/ml]} / (\text{masa ciała [g]}/1000)$$
- Dla celów analizy danych, jeśli pacjent nie otrzymywał tlenu, przyjęto wartość FiO_2 równą 0,21.
- Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD) była rozpoznawana:
 - a) w 36. tygodniu skorygowanego wieku ciążowego lub przy wypisie ze szpitala, którekolwiek nastąpiło wcześniej (u wcześniaków <32. tyg. w.c.), bądź
 - b) w 56. dobie życia lub przy wypisie ze szpitala, którekolwiek nastąpiło wcześniej (u wcześniaków ≥ 32 . tyg. w.c.).
- Rozpoznanie BPD wymagało odnotowania stosowania tlenu przez co najmniej 28 dni oraz:
 - a) oddychania tlenem atmosferycznym (łagodne BPD)
 - b) oddychania <30% O_2 (umiarkowane BPD)

c) oddychania $\geq 30\% O_2$ (ciężka BPD)

w punktach czasowych określonych w a) lub b)

4.2. Specyfikacje tabel podsumowujących

Zmienne ciągle scharakteryzowano z wykorzystaniem liczby obserwacji N, liczby brakujących wartości, średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego (SD), mediany, minimum i maksimum.

Dane binarne/kategoryczne zostały podsumowane i wyświetlone w tabelach częstości pokazujących liczbę obserwacji, częstości bezwzględne i względne.

4.3. Braki danych i wartości odstające

W przypadku głównych analiz z wykorzystaniem populacji FAS, wykorzystano wyłącznie zebrane dane, nie stosowano zasady imputacji brakujących danych.

5. Oprogramowanie i programowanie statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu statystycznego pakietu oprogramowania R (wersja 4.2.0). Programowanie w pakiecie statystycznym R zostało wykonane zgodnie ze standardami firmy Biostat, określonymi w PS11/2022 SOP „Analiza danych” i powiązanych instrukcjach roboczych.

6. Wyniki

6.1. Rozkład pacjentów

Zbieranie danych w badaniu PLUS prowadzono w Polsce w okresie od 24 maja 2021 do 19 maja 2022 (odpowiednio najwcześniejsza data urodzenia pacjenta włączonego do badania i data wypisu ze szpitala ostatniego pacjenta).

Kryteria włączenia do badania spełniło 155 noworodków, jednocześnie zakwalifikowanych do populacji FAS. U większości pacjentów badanie ultrasonograficzne wykonano w 1., 2., 3. i 7. dobie życia, a głównym powodem wypisu ze szpitala było zakończenie leczenia (N=142, Tabela 1).

Tabela 1. Rozkład pacjentów (Pełny zestaw do analizy - FAS)

	FAS N=155
Badanie przesiewowe	164
Zakwalifikowani do badania	155
Pełny zestaw do analizy (FAS)	155
USG wykonane w 1. dobie życia	155
USG wykonane w 2 dobie życia	152
USG wykonane w 3 dobie życia	147
USG wykonane w 7 dobie życia	144
USG w innej dobie życia	49
Powód wypisu ze szpitala	
Zakończenie leczenia	142
Przeniesienie do innego oddziału/szpitala	7
Zgon	6

Tabela 2. Rozkład pacjentów w ośrodkach badawczych (Pełny zestaw do analizy - FAS)

Kod ośrodka	Ośrodek	N=155
OS06	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Fryderyka Chopina, Rzeszów	30 (19,4%)
OS26	Szpital Kliniczny im. Księżnej Anny Mazowieckiej, Warszawa	61 (39,4%)
OS28	Szpital Wojewódzki nr 2 im. Południowy zachód. Jadwigi Królowej, Rzeszów	19 (12,3%)
OS38	Szpital Położniczo-Ginekologiczny UJASTEK, Kraków	28 (18,1%)
OS56	Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Bizuela, Bydgoszcz	17 (11,0%)

Tabela 3. Dystrybucja badaczy i pacjentów (Pełny zestaw do analizy - FAS)

Kod oddziału	ODDZIAŁ	Badacz	N=155
OS06	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Fryderyka Chopina, Rzeszów	Badacz #1	4 (2,6%)
		Badacz #2	2 (1,3%)
		Badacz #3	7 (4,5%)
		Badacz #4	8 (5,2%)
		Badacz #5	4 (2,6%)
		Badacz #6	5 (3,2%)
OS26	Szpital Kliniczny im. Księżnej Anny Mazowieckiej, Warszawa	Badacz #1	4 (2,6%)
		Badacz #2	34 (21,9%)
		Badacz #3	4 (2,6%)
		Badacz #4	19 (12,3%)
OS28	Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej, Rzeszów	Badacz #1	4 (2,6%)
		Badacz #2	3 (1,9%)
		Badacz #3	6 (3,9%)
		Badacz #4	6 (3,9%)
OS38	Szpital Położniczo-Ginekologiczny UJASTEK, Kraków	Badacz #1	2 (1,3%)
		Badacz #2	18 (11,6%)
		Badacz #3	4 (2,6%)
		Badacz #4	2 (1,3%)
		Badacz #5	2 (1,3%)
OS56	Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Bizuela, Bydgoszcz	Badacz #1	13 (8,4%)
		Badacz #2	4 (2,6%)

6.2. Dane demograficzne i charakterystyka podstawowa

Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 4. Mediana wieku noworodków wyniosła 32 tygodnie, z przewagą płci męskiej (N=93, 60%).

W większości przypadków stosowano steroidoterapię prenatalną (N=113; 72,9%), a głównym sposobem porodu było cięcie cesarskie (N=123; 79,4%). W blisko ¼ przypadków urodziło się więcej niż jedno dziecko (N=38; 24,5%).

Mediana wyniku w skali Apgar wyniosła 8, a najniższy wynik (4) odnotowano u jednego noworodka.

Średnia masa urodzeniowa wynosiła 1659,7 ±495,0 g (liczba po symbolu „±” oznacza odchylenie standardowe).

Tabela 4. Dane demograficzne i charakterystyka podstawowa

Zmienna/parametr	FAS N=155
Wiek ciążowy [tygodnie]	
N	155
średnia (SD)	31,4 (2,3)
mediana (min-maks)	32,0 (24,0-34,9)
Q1 - Q3	29,9 - 33,1
Płeć	
Żeńska	62 (40,0%)
Męska	93 (60,0%)
Steroidoterapia prenatalna	
Tak	113 (72,9%)
Nie	42 (27,1%)
Sposób urodzenia	
Cesarskie cięcie	123 (79,4%)
Poród naturalny	32 (20,6%)
Ciąża wielopłodowa	
Tak	38 (24,5%)
Nie	117 (75,5%)
Urodzeniowa masa ciała [g]	
N	155
średnia (SD)	1659,7 (495,0)
mediana (min-maks)	1690,0 (710,0-2750,0)
Q1 - Q3	1295,0 - 2060,0
Apgar 5 min [pkt]	
N	155
średnia (SD)	8,1 (1,0)
mediana (min-maks)	8,0 (4,0-10,0)
Q1 - Q3	8,0 - 9,0

6.3. Leczenie surfaktantem

Ponad jedna trzecia wszystkich noworodków (N=58; 37,4%) otrzymała surfaktant – we wszystkich przypadkach stosowano poraktant alfa, w dawce (mediana) 197,5 [mg/kg mc]. Podanie surfaktantu następowało najczęściej w ciągu pierwszych 24 godzin życia (N=50; 86,2%), a mediana czasu od urodzenia wynosiła 2,7 godziny. Mediana FiO₂ i SpO₂ przed surfaktantem wynosiła odpowiednio 0,40 i 91,5% .

Najczęściej (wartość dla trzeciego kwantyla) podawano jedną dawkę, a najczęstszą metodą podawania była LISA (N=35; 60,3%).

Tabela 5. Surfaktant (Pełny zestaw do analizy - FAS)

Zmienna/parametr	FAS N=155
Leczenie surfaktantem	
Tak	58 (37,4%)
Nie	97 (62,6%)
Nazwa rodzajowa surfaktantu	
poraktant alfa	58 (100,0%)
Dawka poraktantu alfa [mg/kg mc]	
N	58
średnia (SD)	190,9 (37,3)
mediana (min-maks)	197,5 (81,2-296,3)
Q1 - Q3	175,5 - 207,6
Czas od urodzenia do podania surfaktantu [godziny]	
N	57
średnia (SD)	8,3 (13,1)
mediana (min-maks)	2,6 (0,6-63,2)
Q1 - Q3	1,6 - 6,7
Czas od urodzenia do surfaktantu skategoryzowany	
< 15 min	0 (0,0%)
15 min - 2 godziny	20 (35,1%)
2 godziny - 24 godziny	30 (52,6%)
> 24 godziny	7 (12,3%)
FiO₂ przed surfaktantem	
N	58
średnia (SD)	0,40 (0,12)
mediana (min-maks)	0,40 (0,25-1,00)
Q1 - Q3	0,35 - 0,44
SpO₂ przed surfaktantem	
N	58
średnia (SD)	91,5 (2,8)
mediana (min-maks)	91,5 (82,0-98,0)
Q1 - Q3	90,0 - 93,8
Ilość dawek surfaktantu	
N	58
średnia (SD)	1,1 (0,4)
mediana (min-maks)	1,0 (1,0-4,0)
Q1 - Q3	1,0 - 1,0
Sposób podania pierwszej dawki	
LISA	35 (60,3%)
INSURE	20 (34,5%)
Intubacja / surfaktant / MV	3 (5,2%)
Sposób podania drugiej dawki	
LISA	1 (25,0%)

INSURE	2 (50,0%)
Intubacja / surfaktant / MV	1 (25,0%)
Sposób podania trzeciej dawki	
LISA	0 (0,0%)
UBEZPIECZAĆ	1 (100,0%)
Intubacja / surfaktant / MV	0 (0,0%)
Sposób podania czwartej dawki	
LISA	0 (0,0%)
UBEZPIECZAĆ	0 (0,0%)
Intubacja / surfaktant / MV	1 (100,0%)

6.4. Wsparcie oddechowe

Większość noworodków otrzymywała wspomaganie oddychania wyłącznie metodami nieinwazyjnymi (N=131; 87,3% pacjentów z informacją o udzielonym wspomaganie) przy medianie czasu od urodzenia do rozpoczęcia wspomaganie wynoszącej 0,2 dnia. Spośród 19 chorych poddanych wentylacji mechanicznej, w 11 przypadkach terapia ta została rozpoczęta w ciągu 72 godzin po urodzeniu i trwała w połowie przypadków między 2,0 a 4,5 dnia (odpowiednio wartości pierwszego i trzeciego kwantyla).

Tabela 6. Wspomaganie oddychania

Zmienna/parametr	FAS N=155
Rodzaj wsparcia oddechowego	
Mechaniczna wentylacja	19 (12,7%)
Nieinwazyjne wspomaganie oddychania	131 (87,3%)
Brakujące dane	5
WENTYLACJA MECHANICZNA	
Czas do rozpoczęcia wentylacji mechanicznej [godziny]	
N	19
średnia (SD)	227,3 (330,5)
mediana (min-maks)	44,7 (0,2-1257,4)
Q1 - Q3	15,3 - 316,8
MV < 72 h życia	
Tak	11 (57,9%)
Nie	8 (42,1%)
Czas do pierwszej próby ekstubacji [godziny]	
N	19
średnia (SD)	2,7 (2,7)
mediana (min-maks)	1,9 (0,1-9,0)
Q1 - Q3	0,5 - 3,7
Udana pierwsza próba ekstubacji	
Tak	11 (57,9%)
Nie	8 (42,1%)

Badanie USG przed próbą ekstubacji	
Tak	9 (47,4%)
Nie	10 (52,6%)
Łączny czas trwania wentylacji mechanicznej [dni]	
N	19
średnia (SD)	3,9 (3,6)
mediana (min-maks)	3,0 (0,4-16,0)
Q1 - Q3	2,0 - 4,5
NIEINWAZYJNE WSPOMAGANIE ODDYCHANIA	
Czas rozpoczęcia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania [godz.]	
N	131
średnia (SD)	0,6 (3,0)
mediana (min-maks)	0,2 (0,0-24,2)
Q1 - Q3	0,0 - 0,3
Brakujące dane	0
Czas do pierwszej próby zakończenia wspomaganie oddychania [godziny]	
N	131
średnia (SD)	8,3 (13,7)
mediana (min-maks)	2,9 (0,2-92,6)
Q1 - Q3	1,2 - 7,2
Brakujące dane	0
Udana pierwsza próba zakończenia wspomaganie oddychania	
Tak	113 (86,3%)
Nie	18 (13,7%)
Badanie USG przed próbą zakończenia wspomaganie oddychania	
Tak	83 (62,4%)
Nie	50 (37,6%)

6.5. Powikłania wcześniactwa

Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD) wystąpiła u 19 pacjentów (13,2% pacjentów bez brakujących danych), w tym u jednego pacjenta w stopniu ciężkim i u sześciu pacjentów w stopniu umiarkowanym.

Retinopatia wcześniaków (ROP) wymagająca leczenia wystąpiła u 5 pacjentów (3,3%), krwawienia około-dokomorowe (IVH) u 14 (9,2%).

Stwierdzono również pięć przypadków leukomalacji okołokomorowej - PVL (3,3%). Przetrzywały przewód tętniczy wymagający leczenia zgłoszono u 12 (7,8%) noworodków.

Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 37,4 dnia przy najkrótszym zgłoszonym pobycie 2,1 i najdłuższym ze 116 dni.

Tabela 7. Powikłania wcześniactwa (Pełny zestaw do analizy- FAS)

Zmienna/parametr	FAS N=155
Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)	
Nie	125 (86,8%)
Łagodny	12 (8,3%)
Umiarkowany	6 (4,2%)
Ciężki	1 (0,7%)
Brakujące dane	11
Retinopatia wymagająca leczenia (ROP)	
Tak	5 (3,3%)
Nie	143 (93,5%)
Brak danych nt. ROP	5 (3,3%)
Brak odpowiedzi	2
Krwawienia około-dokomorowe (IVH)	
Tak	14 (9,2%)
Nie	136 (88,9%)
Brak danych nt. IVH	3 (2,0%)
Brak odpowiedzi	2
IVH w stopniu ciężkim	
Tak	3 (2,0%)
Nie	147 (96,1%)
Brak danych nt. IVH	3 (2,0%)
Brakujące dane	2
Leukomalacja okołokomorowa	
Tak	5 (3,3%)
Nie	142 (92,8%)
Brak danych nt. PVL	6 (3,9%)
Brak odpowiedzi	2
Przetrzywały przewod tętniczy wymagający leczenia	
Tak	12 (7,8%)
Nie	141 (92,2%)
Brak danych nt. PDA	0 (0,0%)
Brak odpowiedzi	2
Całkowity czas hospitalizacji [dni]	
N	153
średnia (SD)	42,2 (24,7)
mediana (min-maks)	37,4 (2,1-116,0)
Q1 - Q3	23,7 - 57,3
Brak odpowiedzi	2
Powód wypisu ze szpitala	
Zakończenie leczenia	141 (92,2%)
Przeniesienie do innego oddziału/szpitala	6 (3,9%)
Zgon	6 (3,9%)

Brakujące dane	2
----------------	---

6.6. Analizy głównych punktów końcowych

Podstawowe informacje o badaniach USG przedstawiono w Tabeli 8. W pierwszej dobie życia (0-6 h życia) wykonano badanie u wszystkich 155 noworodków. W dalszej kolejności wykonano 152 badania w 2. dobie życia, 147 w 3. dobie życia i 144 w 7. dobie życia. Większość badań była rutynowa. Głównym sposobem wspomaganiem oddychania stosowanym podczas badania był nCPAP.

Tabela 8. Szczegóły badania USG (Pełny zestaw do analizy)

Zmienna/parametr	0-6h życia N=155	2 doba życia N=152	3 doba życia N=147	7 doba życia N=144	Inna doba N=49
Wykonane badania USG	155 (100,0%)	152 (100,0%)	147 (100,0%)	144 (100,0%)	49
Brakujące dane	0	3	8	11	-
Czas od urodzenia do badania USG [godziny]					
N	155	152	147	144	49
średnia (SD)	2,1 (1,6)	32,9 (7,3)	60,4 (8,7)	154,1 (13,1)	234,1 (314,2)
mediana (min-maks)	1,6 (0,0-6,0)	32,6 (15,1-48,3)	61,1 (24,9-82,6)	155,7 (49,6-175,9)	131,9 (8,2-1815,7)
Q1 - Q3	0,8 - 3,3	26,4 - 38,2	52,7 - 67,7	147,4 - 162,7	64,3 - 267,4
Brakujące dane	0	3	8	11	106
Rodzaj badania USG					
Standardowa ocena USG płuc	155 (100,0%)	126 (82,9%)	138 (93,9%)	138 (95,8%)	0 (0,0%)
USG przed pierwszą próbą zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania	0 (0,0%)	25 (16,4%)	8 (5,4%)	5 (3,5%)	45 (91,8%)
USG przed pierwszą próbą ekstubacji (zakończenie wentylacji mechanicznej)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	4 (8,2%)
Brakujące dane	0	3	8	11	106
Tryb wspomaganie oddychania podczas badania USG					
Brak - oddech własny	0 (0,0%)	22 (14,5%)	56 (38,1%)	85 (59,0%)	0 (0,0%)
Wąsy tlenowe	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	4 (2,8%)	3 (6,1%)
nCPAP	97 (62,6%)	86 (56,6%)	55 (37,4%)	28 (19,4%)	22 (44,9%)
BiPAP	41 (26,5%)	25 (16,4%)	17 (11,6%)	7 (4,9%)	0 (0,0%)
Kaniule nosowe o wysokim przepływie (HFNC)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	7 (4,8%)	15 (10,4%)	20 (40,8%)
NIPPV/zsynchronizowany NIPPV	16 (10,3%)	13 (8,6%)	4 (2,7%)	3 (2,1%)	0 (0,0%)
Wentylacja mechaniczna (MV)	0 (0,0%)	5 (3,3%)	7 (4,8%)	2 (1,4%)	4 (8,2%)
Wentylacja oscylacyjna wysokiej częstotliwości (HFOV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Brakujące dane	0	3	8	11	106
FiO₂ bezp. przed badaniem USG					
N	155	152	147	144	49
średnia (SD)	0,27 (0,07)	0,23 (0,06)	0,23 (0,07)	0,22 (0,02)	0,22 (0,04)
mediana (min-maks)	0,25 (0,21-0,60)	0,21 (0,21-0,60)	0,21 (0,21-1,00)	0,21 (0,21-0,35)	0,21 (0,21-0,50)
Q1 – Q3	0,21 – 0,30	0,21 – 0,23	0,21 – 0,22	0,21 – 0,21	0,21 – 0,21
Brakujące dane	0	3	8	11	106
SpO₂ bezp. przed badaniem USG					
N	155	152	147	144	49
średnia (SD)	94,3 (2,5)	95,5 (2,2)	95,7 (2,5)	96,6 (2,1)	96,9 (2,4)
mediana (min-maks)	95,0 (85,0-100,0)	96,0 (89,0-100,0)	96,0 (85,0-100,0)	97,0 (90,0-100,0)	98,0 (87,0-99,0)
Q1 - Q3	92,0 - 96,0	94,0 - 97,0	95,0 - 97,0	95,0 - 98,0	96,0 - 98,0
Brakujące dane	0	3	8	11	106

Statystyki opisowe dotyczące rozkładu łącznej punktacji LUS oraz punktacji poszczególnych pól płucnych przedstawiono w Tabeli 9. W skrócie, najwyższą (najgorszą) punktację LUS odnotowano w pierwszym badaniu (mediana punktacji LUS w 1. dobie wyniosła 5 i zmniejszyła się w kolejnych badaniach, osiągając 0 w 7. dobie).

Tabela 9. Wynik badań USG płuc w ocenie badacza i eksperta

Zmienna/parametr	Badacz	Ekspert
0-6h życia		
Prawy tył		
N	155	155
średnia (SD)	1,5 (1,0)	1,3 (1,0)
mediana (min-maks)	2,0 (0,0-4,0)	2,0 (0,0-4,0)
Q1 - Q3	1,0 - 2,0	0,0 - 2,0
Lewy tył		
N	155	155
średnia (SD)	1,4 (0,9)	1,3 (1,0)
mediana (min-maks)	2,0 (0,0-3,0)	2,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	1,0 - 2,0	0,0 - 2,0
Prawy przód		
N	155	155
średnia (SD)	1,1 (0,9)	1,0 (0,9)
mediana (min-maks)	1,0 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0,0 - 2,0	0,0 - 2,0
Lewy przód		
N	155	155
średnia (SD)	1,1 (0,9)	1,0 (0,9)
mediana (min-maks)	1,0 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-3,0)

Q1 - Q3	0,0 - 2,0	0,0 - 2,0
Łączna punktacja LUS		
N	155	155
średnia (SD)	5.2 (3.3)	4,6 (3,4)
mediana (min-maks)	5.0 (0.0-12.0)	5.0 (0.0-12.0)
Q1 - Q3	2,0 - 8,0	2,0 - 8,0
2 doba życia		
Prawy tył		
N	152	149
średnia (SD)	0,9 (1,0)	0,9 (1,0)
mediana (min-maks)	1,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-4,0)
Q1 - Q3	0,0 - 2,0	0,0 - 2,0
Lewy tył		
N	152	149
średnia (SD)	1,0 (1,1)	0,9 (1,1)
mediana (min-maks)	1,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0,0 - 2,0	0,0 - 2,0
Prawy przód		
N	152	149
średnia (SD)	0,6 (0,8)	0,5 (0,8)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0.0 - 1.0	0.0 - 1.0
Lewy przód		
N	152	149
średnia (SD)	0,8 (1,0)	0,8 (1,0)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,2	0,0 - 2,0
Łączna punktacja LUS		
N	152	149
średnia (SD)	3.3 (3.3)	3.0 (3.4)
mediana (min-maks)	2,0 (0,0-11,0)	1,0 (0,0-11,0)
Q1 - Q3	0,0 - 6,0	0,0 - 6,0
3 doba życia		
Prawy tył		
N	147	144
średnia (SD)	0,9 (1,0)	0,9 (1,0)
mediana (min-maks)	1,0 (0,0-3,0)	0,5 (0,0-4,0)
Q1 - Q3	0.0 - 1.0	0,0 - 2,0
Lewy tył		
N	147	144
średnia (SD)	0,8 (1,1)	0,8 (1,1)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-4,0)

Q1 - Q3	0,0 - 1,5	0,0 - 2,0
Prawy przód		
N	147	144
średnia (SD)	0,5 (0,8)	0,4 (0,7)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-4,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,0	0,0 - 1,0
Lewy przód		
N	147	144
średnia (SD)	0,7 (0,9)	0,6 (0,9)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,0	0,0 - 1,0
Łączna punktacja LUS		
N	147	144
średnia (SD)	2,9 (3,2)	2,7 (3,1)
mediana (min-maks)	2,0 (0,0-12,0)	1,0 (0,0-12,0)
Q1 - Q3	0,0 - 5,5	0,0 - 5,0
7 doba życia		
Prawy tył		
N	144	140
średnia (SD)	0,4 (0,8)	0,4 (0,8)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-4,0)
Q1 - Q3	0,0 - 0,0	0,0 - 0,0
Lewy tył		
N	144	140
średnia (SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,8)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0,0 - 0,0	0,0 - 0,0
Prawy przód		
N	144	140
średnia (SD)	0,4 (0,7)	0,3 (0,7)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,0	0,0 - 0,0
Lewy przód		
N	144	140
średnia (SD)	0,4 (0,6)	0,4 (0,6)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,0	0,0 - 1,0
Łączna punktacja LUS		
N	144	140
średnia (SD)	1,4 (2,2)	1,4 (2,3)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-11,0)
Q1 - Q3	0,0 - 2,0	0,0 - 2,0

Inna doba życia		
Prawy tył		
N	49	48
średnia (SD)	0,4 (0,8)	0,3 (0,7)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,0	0,0 - 0,0
Lewy tył		
N	49	48
średnia (SD)	0,4 (0,7)	0,3 (0,7)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,0	0,0 - 0,0
Prawy przód		
N	49	48
średnia (SD)	0,3 (0,6)	0,4 (0,6)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,0	0,0 - 1,0
Lewy przód		
N	49	48
średnia (SD)	0,4 (0,6)	0,4 (0,6)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)
Q1 - Q3	0,0 - 1,0	0,0 - 1,0
Łączna punktacja LUS		
N	49	48
średnia (SD)	1,5 (2,3)	1,4 (2,2)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-10,0)
Q1 - Q3	0,0 - 2,0	0,0 - 2,0

Tabela 10 pokazuje stopień zgodności pomiędzy ekspertem a badaczami, w ich ocenach LUS. Ponad 83% zgodność można zaobserwować w ocenie poszczególnych pól płuc. W przypadku całkowitej punktacji LUS zgodność pomiędzy lekarzem a ekspertem została osiągnięta w 444 (70,6%) badaniach.

Ważona kappa Cohena jest jedną z najczęściej stosowanych metod oceny zgodności między ocenianymi (ang. *interrater agreement*). Kappa może przyjąć dowolną wartość z zakresu od -1 do +1, gdzie +1 oznacza doskonałą zgodność. Analizując uzyskane wartości zgodnie z interpretacją wartości Kappa autorstwa Landisa i Kocha, istnieje niemal idealna zgodność między badaczem a ekspertem.

Argumentowano, że współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC – interclass correlation coefficient) powinien zastąpić ważoną Kappa, ponieważ zapewnia większą elastyczność w analizie danych. Wartość ICC ma zakres od 0 do 1, gdzie 1 oznacza doskonałą zgodność, a 0 oznacza brak zgodności. Jednak wyniki uzyskane obiema metodami nie różnią się od siebie – dla całkowitego wyniku LUS ICC wyniósł 0,93 przy 95% przedziale ufności między 0,92 a 0,94, co wskazuje na prawie doskonałą zgodność oceny.

Tabela 10. Zgodność ocen pomiędzy ekspertem a badaczami w zakresie punktacji LUS

	L. zgodnych ocen	L. skanów	Zgodność procentowa	Ważona Kappa Cohena		ICC	
				Wartość	95% CI	Wartość	95% CI
Prawy tył	526	629	83,6%	0,89	0,86-0,92	0,89	0,87-0,91
Lewy tył	547	629	87,0%	0,93	0,91-0,95	0,93	0,92-0,94
Prawy przód	544	629	86,5%	0,87	0,84-0,91	0,87	0,85-0,89
Lewy przód	539	629	85,7%	0,90	0,88-0,92	0,90	0,89-0,92
Łączny LUS	444	629	70,6%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,93	0,92-0,94

Uwaga: Przedział ufności dla kappy Cohena ważonej obliczonego metodą *bootstrap*.

W Tabeli 11 przedstawiono zgodność ocen pomiędzy ekspertem a badaczem, oddzielnie dla każdego dnia wykonywania badań. Z każdym kolejnym badaniem procent zgodności pomiędzy badaczem a ekspertem wzrastał. Należy wspomnieć, że w pierwszej dobie zgodność w punktacji ogólnej wyniosła 61,6%, natomiast w siódmej dobie wzrosła do 77,9%. Ważona kappa Cohena i ICC wykazują prawie doskonałą zgodność między badaczami a ekspertem (Tabela 11).

Tabela 11. Zgodność pomiędzy ekspertem a badaczem w LUS, z podziałem na doby badania

Zmienna/parametr	L. zgodnych ocen	L. skanów	Zgodność procentowa	Ważona kappa Cohena		ICC	
				Wartość	95% CI	Wartość	95% CI
0-6h życia							
Prawy tył	120	151	79,5%	0,88	0,83-0,93	0,88	0,84-0,91
Lewy tył	124	151	82,1%	0,89	0,84-0,93	0,89	0,85-0,92
Prawy przód	117	151	77,5%	0,84	0,78-0,89	0,84	0,79-0,88
Lewy przód	118	151	78,1%	0,86	0,81-0,90	0,86	0,80-0,89
Łączna punktacja LUS	93	151	61,6%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,91	0,87-0,93
2 doba życia							
Prawy tył	115	147	78,2%	0,83	0,73-0,90	0,83	0,78-0,88
Lewy tył	122	147	83,0%	0,91	0,86-0,94	0,91	0,88-0,93
Prawy przód	127	147	86,4%	0,82	0,69-0,92	0,82	0,76-0,87
Lewy przód	121	147	82,3%	0,90	0,85-0,94	0,90	0,86-0,92
Łączna punktacja LUS	98	147	66,7%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,89	0,85-0,92
3 doba życia							
Prawy tył	123	143	86,0%	0,92	0,88-0,96	0,92	0,90-0,94
Lewy tył	126	143	88,1%	0,95	0,91-0,97	0,95	0,93-0,96
Prawy przód	127	143	88,8%	0,90	0,82-0,94	0,90	0,85-0,93
Lewy przód	130	143	90,9%	0,94	0,90-0,97	0,94	0,92-0,96

Łączna punktacja LUS	106	143	74,1%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,95	0,93-0,97
7 doba życia							
Prawy tył	126	140	90,0%	0,85	0,74-0,94	0,85	0,80-0,89
Lewy tył	129	140	92,1%	0,90	0,81-0,96	0,91	0,87-0,93
Prawy przód	130	140	92,9%	0,90	0,80-0,96	0,90	0,86-0,93
Lewy przód	127	140	90,7%	0,87	0,78-0,93	0,87	0,83-0,91
Łączna punktacja LUS	109	140	77,9%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,91	0,88-0,94
Inna doba życia							
Prawy tył	42	48	87,5%	0,89	0,70-0,96	0,89	0,81-0,94
Lewy tył	46	48	95,8%	0,95	0,85-1,00	0,95	0,92-0,97
Prawy przód	43	48	89,6%	0,85	0,70-0,95	0,86	0,76-0,92
Lewy przód	43	48	89,6%	0,86	0,68-0,96	0,87	0,77-0,92
Łączna punktacja LUS	38	48	79,2%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,92	0,86-0,95

Uwaga: Przedział ufności dla ważonego kappa Cohena obliczonego metodą *bootstrap*.

6.7. Drugorzędowy punkt końcowy

6.7.1. Zgodność między ekspertem a badaczem w ramach podgrup

W kolejnym kroku porównywano zgodność oceny zgodnie z doświadczeniem ultrasonograficznym badacza. Za „doświadczonych” przyjęto badaczy ($n=7$), którzy mają minimum 5 lat ogólnego doświadczenia w wykonywaniu badań USG, ukończony kurs USG płuc i >1 rok doświadczenia w wykonywaniu USG płuc. Dla potrzeb analizy, wszystkich nie spełniających powyższych kryteriów przyjęto umownie jako „niedoświadczonych” ultrasonografistów.

Obliczenia ważonego kappa Cohena i ICC pokazują niemal idealną zgodność ocen z ekspertem, bez względu na stopień doświadczenia w USG (Tabela 12 i 14).

Tabela 12. Zgodność ocen pomiędzy ekspertem a badaczem w grupie „doświadczonych” ultrasonografistów ($n=7$)

	L. zgodnych ocen	L. skanów	Zgodność procentowa	Ważona kappa Cohena		ICC	
				Wartość	95% CI	Wartość	95% CI
Prawy tył	253	310	81,6%	0,88	0,84-0,92	0,88	0,86-0,91
Lewy tył	265	310	85,5%	0,92	0,90-0,95	0,92	0,91-0,94
Prawy przód	265	310	85,5%	0,87	0,82-0,90	0,87	0,83-0,89
Lewy przód	258	310	83,2%	0,86	0,82-0,90	0,86	0,83-0,89
Łączna punktacja LUS	212	310	68,4%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,92	0,90-0,94

Uwaga: Przedział ufności dla ważonego kappa Cohena obliczonego metodą *bootstrap*.

Należy zauważyć, że w podgrupie „doświadczonych” ultrasonografistów (n=7), z każdym dniem badania odsetek zgodności ocen z oceną eksperta wzrastał. Istniała wyraźna różnica między zgodnością całkowitego wyniku LUS w pierwszym dobie (56,3%) a 7 dobie badania (80,9%).

Ważone kappa Cohena i ICC wykazują prawie idealną zgodność między badaczem a ekspertem.

Tabela 13. Zgodność pomiędzy ekspertem a badaczem w ocenie LUS z podziałem na dobę badania w grupie „doświadczonych” ultrasonografistów (n=7)

Zmienna/parametr	L. zgodnych ocen	L. skanów	Zgodność procentowa	Ważona kappa Cohena		ICC	
				Wartość	95% CI	Wartość	95% CI
0-6h życia							
Prawy tył	53	71	74,6%	0,85	0,77-0,92	0,86	0,76-0,91
Lewy tył	56	71	78,9%	0,90	0,84-0,94	0,90	0,84-0,94
Prawy przód	51	71	71,8%	0,81	0,72-0,88	0,81	0,71-0,88
Lewy przód	52	71	73,2%	0,80	0,70-0,87	0,80	0,69-0,87
Łączna punktacja LUS	40	71	56,3%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,89	0,81-0,94
2 doba życia							
Prawy tył	57	71	80,3%	0,88	0,77-0,94	0,88	0,82-0,92
Lewy tył	59	71	83,1%	0,91	0,82-0,96	0,91	0,86-0,94
Prawy przód	61	71	85,9%	0,86	0,72-0,94	0,86	0,78-0,91
Lewy przód	56	71	78,9%	0,86	0,76-0,93	0,86	0,79-0,91
Łączna punktacja LUS	46	71	64,8%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,92	0,88-0,95
3 doba życia							
Prawy tył	54	68	79,4%	0,88	0,79-0,94	0,89	0,82-0,93
Lewy tył	56	68	82,4%	0,93	0,87-0,97	0,93	0,89-0,96
Prawy przód	59	68	86,8%	0,82	0,67-0,93	0,83	0,71-0,89
Lewy przód	59	68	86,8%	0,87	0,72-0,95	0,87	0,80-0,92
Łączna punktacja LUS	46	68	67,6%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,92	0,86-0,95
7 doba życia							
Prawy tył	60	68	88,2%	0,83	0,63-0,94	0,83	0,74-0,89
Lewy tył	62	68	91,2%	0,87	0,68-0,96	0,87	0,80-0,92
Prawy przód	66	68	97,1%	0,95	0,87-1,00	0,95	0,92-0,97
Lewy przód	63	68	92,6%	0,89	0,75-0,98	0,90	0,84-0,93
Łączna punktacja LUS	55	68	80,9%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,91	0,86-0,94
Inna doba życia							
Prawy tył	29	32	90,6%	0,61	-0,03-0,91	0,62	0,35-0,79
Lewy tył	32	32	100,0%	1,00	1,00-1,00	1,00	1,00-1,00

Prawy przód	28	32	87,5%	0,78	0,59-0,93	0,78	0,60-0,89
Lewy przód	28	32	87,5%	0,75	0,50-0,93	0,75	0,55-0,87
Łączna punktacja LUS	25	32	78,1%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,78	0,60-0,89

Uwaga: Przedział ufności dla ważonego kappa Cohena obliczonego metodą *bootstrap*.

Co ciekawe, analiza ocen dokonanych przez „niedoświadczonych” ultrasonografistów (n=14) wykazała bardzo podobny poziom zgodności z ekspertem (Tabela 14) do tych dostarczanych przez ich bardziej doświadczonych kolegów.

Tabela 14. Zgodność pomiędzy ekspertem a badaczem w grupie „niedoświadczonych” ultrasonografistów (n=14)

	L. zgodnych ocen	L. skanów	Zgodność procentowa	Ważona kappa Cohena		ICC	
				Wartość	95% CI	Wartość	95% CI
Prawy tył	273	319	85,6%	0,90	0,86-0,94	0,90	0,88-0,92
Lewy tył	282	319	88,4%	0,93	0,91-0,95	0,93	0,92-0,95
Prawy przód	279	319	87,5%	0,88	0,82-0,92	0,88	0,85-0,90
Lewy przód	281	319	88,1%	0,93	0,90-0,95	0,93	0,91-0,94
Łączna punktacja LUS	232	319	72,7%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,93	0,92-0,94

Uwaga: Przedział ufności dla ważonego kappa Cohena obliczonego metodą *bootstrap*.

Rozważając każdą dobę oddzielnie, najwyższą zgodność pomiędzy ekspertem a „niedoświadczonymi” ultrasonografistami, można zaobserwować dla badań wykonywanych w trzeciej dobie życia (Tabela 15).

Dodatkowo, ważona kappa Cohena i ICC wykazują niemal idealną zgodność między badaczem a ekspertem we wszystkich przypadkach.

Tabela 15. Umowa pomiędzy ekspertem a badaczem w LUS z podziałem na dobę badania w grupie „niedoświadczonych” ultrasonografistów (n=14)

Zmienna/parametr	L. zgodnych ocen	L. skanów	Zgodność procentowa	Ważona kappa Cohena		ICC	
				Wartość	95% CI	Wartość	95% CI
0-6h życia							
Prawy tył	67	80	83,8%	0,91	0,83-0,96	0,91	0,86-0,94
Lewy tył	68	80	85,0%	0,88	0,79-0,94	0,88	0,82-0,92
Prawy przód	66	80	82,5%	0,86	0,77-0,94	0,87	0,80-0,91
Lewy przód	66	80	82,5%	0,89	0,83-0,94	0,89	0,84-0,93
Łączna punktacja LUS	53	80	66,2%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,92	0,88-0,95
2 doba życia							
Prawy tył	58	76	76,3%	0,77	0,59-0,89	0,77	0,67-0,85
Lewy tył	63	76	82,9%	0,91	0,84-0,96	0,91	0,86-0,94

Prawy przód	66	76	86,8%	0,80	0,60-0,95	0,80	0,70-0,87
Lewy przód	65	76	85,5%	0,92	0,84-0,97	0,92	0,87-0,95
Łączna punktacja LUS	52	76	68,4%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,86	0,79-0,91
3 doba życia							
Prawy tył	69	75	92,0%	0,96	0,92-0,99	0,96	0,94-0,98
Lewy tył	70	75	93,3%	0,97	0,93-0,99	0,97	0,95-0,98
Prawy przód	68	75	90,7%	0,93	0,86-0,97	0,93	0,89-0,96
Lewy przód	71	75	94,7%	0,97	0,94-0,99	0,97	0,96-0,98
Łączna punktacja LUS	60	75	80,0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,98	0,97-0,99
7 doba życia							
Prawy tył	66	72	91,7%	0,88	0,71-0,97	0,88	0,81-0,92
Lewy tył	67	72	93,1%	0,94	0,85-0,99	0,94	0,90-0,96
Prawy przód	64	72	88,9%	0,87	0,70-0,96	0,87	0,80-0,92
Lewy przód	64	72	88,9%	0,85	0,69-0,95	0,85	0,77-0,90
Łączna punktacja LUS	54	72	75,0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,91	0,87-0,95
Inna doba życia							
Prawy tył	13	16	81,2%	0,92	0,78-1,00	0,93	0,79-0,97
Lewy tył	14	16	87,5%	0,93	0,72-1,00	0,93	0,82-0,98
Prawy przód	15	16	93,8%	0,94	0,67-1,00	0,94	0,84-0,98
Lewy przód	15	16	93,8%	0,95	0,72-1,00	0,95	0,87-0,98
Łączna punktacja LUS	13	16	81,2%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,94	0,85-0,98

Uwaga: Przedział ufności dla ważonego kappa Cohena obliczonego metodą *bootstrap*.

6.7.2. Modele logistyczne - metodologia

Strategia modelowania statystycznego była następująca: w pierwszej kolejności przygotowano modele logistyczne z jedną zmienną objaśniającą (łączna punktacja LUS dokonana przez eksperta; zmienna ciągła). Oprócz ilorazu szans (OR), model został podsumowany pod kątem jego wartości predykcyjnej za pomocą krzywej ROC, dla której podano również obszar pod krzywą. Dodatkowo, czułość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna jest podana dla punktu odcięcia (tj. punktacji LUS, który ma największą sumę czułości i swoistości)

Do klasyfikacji dokładności predykcyjnej modelu można zastosować następujące kryteria (za Mandrekar 2010):

- 0,5 – brak dyskryminacji (tj. brak zdolności przewidywania wyniku na podstawie wyniku LUS),
- 0,7 do 0,8 – akceptowalna dokładność predykcyjna (acceptable),
- 0,8 do 0,9 – doskonała dokładność predykcyjna (excellent),
- > 0,9 – wybitna dokładność predykcyjna (outstanding).

Modele wielowymiarowe zostały przygotowane dla każdego z badanych punktów końcowych. Zmiennymi objaśniającymi były: punktacja LUS oraz parametry wskazane w poniższych tabelach przedstawiających wyniki. Model wstępny został zredukowany na podstawie metody

krokowej eliminacji wstecznej, przy użyciu kryterium informacyjnego Akaikego. Tabele przedstawiają tylko ostateczny model wielowymiarowy.

6.7.3. Predykcja udanej próby ekstubacji

Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu punktacji LUS na udaną ekstubację.

Tabela 16. Model logistyczny do prognozowania pomyślnej pierwszej próby ekstubacji na podstawie punktacji LUS

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	0,497	0,222	2.239	0,039	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,016	0,036	0,440	0,666	1,02	0,95 - 1,09

Analiza ROC dla przewidywania pomyślnej pierwszej próby ekstubacji na podstawie punktacji LUS nie wykazała żadnych istotnych zależności (Tabela 17).

Tabela 17. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania pomyślnej pierwszej próby ekstubacji na podstawie punktacji LUS

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,57	0,27-0,87	0,73	0,62	0,73	0,62	5

W ostatecznym wieloczynnikowym modelu logistycznym wyjaśniającym udaną pierwszą próbę ekstubacji na podstawie punktacji LUS, nie wykazano istotnych czynników predykcyjnych (Tabela 18).

Tabela 18 Ostateczny model logistyczny do przewidywania pomyślnej pierwszej próby ekstubacji na podstawie punktacji LUS

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	-1,749	1,129	-1.550	0,140	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wiek ciążowy [tygodnie]	0,081	0,039	2.072	0,054	1.08	1,00 - 1,17

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, SpO₂/FiO₂ przed badaniem USG. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji wstecznej w oparciu o AIC.

6.7.4. Predykcja udanej próby zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania

Pomyślną pierwszą próbę zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania można przewidzieć na podstawie wyniku LUS. Na każdy jeden punkt więcej w łącznej punktacji LUS, prawdopodobieństwo udanej próby zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania będzie mniejsze o 7.5%.

Tabela 19. Model logistyczny do przewidywania pomyślnej pierwszej próby zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania na podstawie punktacji LUS

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	1.006	0.038	26.763	0.000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	-0.070	0.018	-3.824	0.000	0.93	0.90 - 0.97

Analiza ROC do przewidywania pomyślnej pierwszej próby zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania wykazała, że procedura będzie skuteczna u pacjentów z wynikiem LUS poniżej 1,5 punktu. Model ma doskonałą dokładność predykcyjną, z AUC = 0,86.

Tabela 20. 17 Podsumowanie analizy ROC dla przewidywania pomyślnej pierwszej próby zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania na podstawie punktacji LUS

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0.86	0.76-0.96	0.67	1.00	1.00	0.21	1.5

Dodatkowe zmienne nie poprawiają dokładności predykcyjnej modelu. Optymalny model zawiera jedynie punktację LUS

Tabela 21. Ostateczny model logistyczny do przewidywania pomyślnej pierwszej próby zakończenia nieinwazyjnego wspomaganie oddychania na podstawie punktacji LUS

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	1.006	0.038	26.763	0.000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	-0.070	0.018	-3.824	0.000	0.93	0.90 - 0.97

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, SpO2/FiO2 przed badaniem. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę krokową wstecz w oparciu o AIC.

6.7.5. Predykcja wystąpienia BPD

1 doba życia

Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu punktacji LUS, ocenianej w pierwszej dobie życia (0-6h życia), na przewidywanie wystąpienia BPD.

Tabela 22. Model logistyczny do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie punktacji LUS w 1. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	0,063	0,048	1,312	0,192	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,015	0,008	1,789	0,076	1,02	1,00 - 1,03

W konsekwencji dokładność predykcyjna modelu była słaba.

Tabela 23. Podsumowanie analizy ROC dla przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 1. dobie życia

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,63	0,49-0,76	0,79	0,54	0,21	0,94	4,5

W ostatecznym modelu logistycznym wyjaśniającym przewidywanie wystąpienia BPD na podstawie punktacji LUS w 1 dobie życia, jedynym istotnym predyktorem był wiek ciążowy. Na każdy jeden tydzień wieku ciążowego więcej, szanse wystąpienia BPD są zmniejszone o prawie 10% (OR: 0,91; 95% CI: 0,90 – 0,93).

Tabela 24. Ostateczny model logistyczny do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie punktacji LUS w 1. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	2,849	0,353	8,070	0,000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,089	0,011	-8,298	0,000	0,91	0,90 - 0,93
Kortykosteroidy przedporodowe	0,084	0,051	1,655	0,100	1,09	0,98 - 1,20
Surfaktant	0,075	0,051	1,465	0,145	1,08	0,97 - 1,19

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, konieczność podania surfaktantu. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę krokową wstecz w oparciu o AIC.

2 doba życia

Występowanie BPD można jednak przewidzieć na podstawie punktacji LUS ocenionej w 2. dobie życia. Każdy jeden punkt LUS więcej zwiększa szansę wystąpienia BPD o 3% (OR: 1,03; 95% CI: 1,02 – 1,05).

Tabela 25. Model logistyczny do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 2. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	0,043	0,037	1,156	0,250	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,032	0,008	3,762	0,000	1,03	1,02 - 1,05

Analiza ROC dla przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 2. dobie życia przewiduje wystąpienie BPD przy punktacji LUS powyżej 1,5 pkt.

Tabela 26. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 2. dobie życia

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,75	0,64-0,86	0,84	0,58	0,24	0,96	1,5

Jednak w ostatecznym wieloczynnikowym modelu logistycznym wyjaśniającym przewidywanie wystąpienia BPD za pomocą LUS w 2. dobie życia, istotnymi predyktorami był tylko wiek ciążowy. Różnica jednego tygodnia wieku ciążowego zmniejsza szansę BPD o 8,7% (95% CI: 0,90 – 0,94).

Tabela 2718. Ostateczny model logistyczny do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 2. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	2,819	0,358	7,864	0,000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,014	0,007	1,929	0,056	1,01	1,00 - 1,03
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,089	0,011	-8,121	0,000	0,92	0,90 - 0,94
Kortykosteroidy przedporodowe	0,083	0,051	1,628	0,106	1,09	0,98 - 1,20

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, konieczność podania surfaktantu. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

3 doba życia

Wystąpienie BPD można przewidzieć na podstawie punktacji LUS ocenionej w 3 dobie życia. Każdy jeden punkt LUS więcej zwiększa szansę na wystąpienie BPD o 5% (OR: 1,05; 95% CI: 1,03 – 1,07).

Tabela 28. Model logistyczny do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie punktacji LUS w 3. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	0,013	0,035	0,379	0,706	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,046	0,009	5.239	0,000	1,05	1,03 - 1,07

Analiza ROC dla przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. dobie wskazuje, że BPD wystąpi, jeśli punktacja LUS w 3. dobie będzie powyżej 3,5 pkt. Model ma doskonałą dokładność predykcyjną.

Tabela 29. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. dobie życia

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,83	0,75-0,91	0,78	0,75	0,32	0,96	3,5

Ostateczny model logistyczny wyjaśniający występowanie BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. dobie życia zawierał dwa istotne predyktory: LUS i wiek ciążowy. Wzrost o jeden punkt LUS zwiększa szansę na wystąpienie BPD o 2% (95% CI: 1,01 – 1,04), podczas gdy z każdym tygodniem wieku ciążowego prawdopodobieństwo BPD spada o 8,7% (95% CI: 0,90 – 0,94).

Tabela 190. Ostateczny model logistyczny do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	2,613	0,368	7,092	0,000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,022	0,008	2,728	0,007	1,02	1,01 - 1,04
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,082	0,011	-7,320	0,000	0,92	0,90 - 0,94
Kortykosteroidy przedporodowe	0,072	0,049	1.487	0,139	1.08	0,98 - 1,18

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, konieczność podania surfaktantu. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

7 doba życia

W przypadku pomiarów wykonywanych w 7. dobie życia, ocena LUS może być również wykorzystana do przewidywania wystąpienia BPD. Różnica jednego punktu LUS zwiększa szansę BPD o 9% (OR: 1,09; 95% CI: 1,06 – 1,11).

Tabela 31. Model logistyczny do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 7. dobie życia.

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	0,022	0,030	0,749	0,455	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,084	0,012	7,063	0,000	1,09	1,06 - 1,11

Model ma doskonałą dokładność predykcyjną i klasyfikuje pacjentów do grupy w której rozwinie się BPD, jeśli wynik LUS w 7. dobie życia jest powyżej 1,5 punktu.

Tabela 32. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie punktacji LUS w 7. dobie życia

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,85	0,75-0,95	0,83	0,76	0,35	0,97	1,5

W ostatecznym wieloczynnikowym modelu logistycznym, predykcji wystąpienia BPD można dokonać na podstawie punktacji LUS w 7. dobie życia i wieku ciążowego. Wzrost o jeden punkt w LUS zwiększa szansę BPD o 4% (OR: 1,04; 95% CI: 1,01 – 1,07). Dodatkowo różnica jednego tygodnia wieku ciążowego zmniejsza szanse na BPD o 7,5% (95% CI: 0,90 – 0,95).

Tabela 33. Ostateczny model logistyczny do przewidywania wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 7. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	2,428	0,418	5,803	0,000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,037	0,013	2,745	0,007	1,04	1,01 - 1,07
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,075	0,013	-5,761	0,000	0,93	0,90 - 0,95

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, surfaktant. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

6.7.6. Predykcja wystąpienia BPD w stopniu umiarkowanym lub ciężkim

1 doba życia

Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu punktacji LUS w 1. dobie życia (0-6h życia), na przewidywanie umiarkowanego lub ciężkiego BPD.

Tabela 34. Model logistyczny do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 1. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	0,055	0,031	1,799	0,074	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	-0,001	0,005	-0,267	0,790	1,00	0,99 - 1,01

W konsekwencji taki model nie ma wartości predykcyjnej (Tabela 35).

Tabela 35. Podsumowanie analizy ROC dla przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 1. dobie życia

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,46	0,22-0,71	0,57	0,55	0,06	0,96	5,5

Model wieloczynnikowy przedstawiono w Tabeli 36.

Tabela 36. Ostateczny model logistyczny do przewidywania wystąpienia umiarkowanej OR ciężkiej BPD na podstawie wyniku USG płuc w 1. dobie życia oceniany przez eksperta (Pełny zestaw analiz)

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	1,571	0,241	6,518	0,000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	-0,013	0,006	-2,253	0,026	0,99	0,98 - 0,998
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,047	0,007	-6,294	0,000	0,95	0,94 - 0,97
Surfaktant	0,063	0,043	1,464	0,145	1,07	0,98 - 1,16

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, surfaktant. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

2 doba życia

Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu punktacji LUS w 2. dobie życia na przewidywanie umiarkowanego OR ciężkiego wystąpienia BPD.

Tabela 37. Model logistyczny do przewidywania wystąpienia umiarkowanej OR ciężkiej BPD na podstawie wyniku USG płuc w 2. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	0,018	0,025	0,749	0,455	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,011	0,006	1,946	0,054	1,01	1,00 - 1,02

Model nie wskazuje na zdolność predykcyjną LUS.

Tabela 38. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 2. dobie życia

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,69	0,48-0,91	0,71	0,63	0,09	0,98	3,5

W ostatecznym wieloczynnikowym modelu logistycznym wyjaśniającym przewidywanie wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 2. dobie życia, jedynym istotnym predyktorem był wiek ciążowy. Różnica jednego tygodnia wieku ciążowego zmniejsza szanse rozwoju umiarkowanego lub ciężkiego BPD o 5,3% (95% CI: 0,94 – 0,97).

Tabela 39. Ostateczny model logistyczny do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 2. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	1,568	0,231	6,781	0,000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,048	0,007	-6,579	0,000	0,95	0,94 - 0,97

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, surfaktant. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

Umiarkowane lub ciężkie BPD można przewidzieć na podstawie punktacji LUS ocenionej przez eksperta w 3. i 7. dobie życia. Różnica jednego punktu LUS zwiększyła szansę odpowiedzi o 2% (OR: 1,02; 95% CI: 1,01 – 1,03) w 3. dobie życia i o 5% (OR:1,05; CI: 1,03 – 1,06) w 7. dobie życia doba życia.

Tabela 40. Model logistyczny do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	-0.000	0,024	-0,005	0,996	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,020	0,006	3.298	0,001	1,02	1,01 - 1,03

Analiza ROC dla przewidywania umiarkowanego OR ciężkiego wystąpienia BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. i 7. dobie życia oceniona przez eksperta wykazała, że prognoza będzie skuteczna u pacjentów z wynikiem LUS odpowiednio powyżej 1,5 i 4,5 punktu. Oba modele mają doskonałą dokładność predykcyjną.

Tabela 41. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. dobie życia

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,83	0,72-0,95	1,00	0,57	0,11	1,00	1,5

W ostatecznym modelu logistycznym wyjaśniającym przewidywanie wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. dobie życia, jedynym istotnym predyktorem był wiek ciążowy. Różnica jednego tygodnia wieku ciążowego zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD o 5,3% (95% CI: 0,94 – 0,96).

Tabela 20 Ostateczny model logistyczny do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 3. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	1,641	0,237	6,917	0,000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,051	0,008	-6,717	0,000	0,95	0,94 - 0,96

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, surfaktant. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

7 doba życia

Tabela 43. Model logistyczny do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 7. dobie życia ocenianego przez eksperta (Pełny zestaw analiz)

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	-0.009	0,021	-0,416	0,678	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,046	0,008	5,556	0,000	1,05	1,03 - 1,06

Tabela 44. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 7. dobie życia ocenianego przez eksperta (Pełny zestaw analiz)

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,89	0,79-1,00	0,71	0,93	0,36	0,98	4,5

W ostatecznym modelu logistycznym wyjaśniającym przewidywanie wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 7. dobie życia, istotnymi predyktorami były punktacja LUS i wiek ciążowy. Wraz ze wzrostem LUS o 1 punkt szansa wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD wzrasta o 2% (95% CI: 1,003 - 1,04), podczas gdy różnica jednego tygodnia wieku ciążowego zmniejsza szansę o 4,2% (OR: 0,96 95% CI: 0,95 – 0,98).

Tabela 45. Ostateczny model logistyczny do przewidywania wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego BPD na podstawie wyniku USG płuc w 7. dobie życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	1.202	0,305	3,937	0,000	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS	0,022	0,010	2.229	0,028	1,02	1.003 - 1.04
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,038	0,009	-3,973	0,000	0,96	0,95 - 0,98

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, surfaktant. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

6.8. Dodatkowe analizy

6.8.1. Korelacja między stopniem oksygenacji ustrojowej a LUS

Silę korelacji można sklasyfikować następująco (wg. Artusi et al. 2002):

- $0,0 < |r| \leq 0,2$ – brak korelacji
- $0,2 < |r| \leq 0,4$ – słaba korelacja
- $0,4 < |r| \leq 0,7$ – umiarkowana korelacja
- $0,7 < |r| \leq 0,9$ – silna korelacja
- $0,9 < |r| < 1,0$ – bardzo silna korelacja .

Na podstawie powyższego stwierdzono statystycznie istotną, umiarkowaną korelację pomiędzy oksygenacją ustrojową (mierzoną ilorazem SpO_2 / FiO_2), a punktacją LUS (Tabela 46).

Tabela 46. Korelacja pomiędzy utlenowaniem a punktacją LUS

Doba życia	rho Spearmana	95% CI	wartość P
1	-0,531	-0,637; -0,395	<0,001
2	-0,572	-0,679; -0,446	<0,001
3	-0,545	-0,654; -0,411	<0,001
7	-0,317	-0,469; -0,149	<0,001
Inna doba	-0,295	-0,548; 0,010	0,042

Łącznie	-0,581	-0,634; -0,523	<0,001
Łącznie bez badań w „innej dobie”	-0,586	-0,640; -0,526	<0,001

6.8.2. Rozkład LUS stratyfikowany według występowania BPD i leczenia surfaktantem

Statystyki opisowe dotyczące rozkładu wyników LUS według doby życia, występowania BPD i leczenia surfaktantem przedstawiono w Tabeli 47. Można zauważyć, że u noworodków wymagających leczenia surfaktantem, punktacja LUS jest wyższa w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Należy dodać, że u pacjentów, u których nie rozwinęło się BPD, punktacja LUS zmniejszała się z każdym dniem życia, czego nie obserwuje się w takim stopniu u pacjentów z BPD.

Tabela 47. Rozkład punktacji LUS stratyfikowany według wystąpienia BPD i leczenia surfaktantem

Zmienna/parametr	Nie wymagał surfaktantu		Surfaktant	
	BPD N=6	Brak BPD N=87	BPD N=13	Brak BPD N=38
Doba 1				
N	6	87	13	38
średnia (SD)	3,7 (3,9)	3,0 (2,8)	6,9 (2,1)	7,6 (2,3)
mediana (min-maks)	3,0 (0,0-9,0)	2,0 (0,0-9,0)	8,0 (1,0-9,0)	8,0 (0,0-12,0)
Q1 - Q3	0,2 - 6,5	0,0 - 5,0	6,0 - 8,0	7,0 - 8,0
Doba 2				
N	6	84	13	36
średnia (SD)	2,5 (1,8)	1,4 (2,2)	6,8 (3,2)	5,1 (3,4)
mediana (min-maks)	3,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-11,0)	8,0 (1,0-11,0)	6,0 (0,0-11,0)
Q1 - Q3	1,2 - 4,0	0,0 - 2,0	5,0 - 9,0	1,8 - 8,0
Doba 3				
N	5	81	13	37
średnia (SD)	2,2 (1,3)	1,2 (2,0)	7,2 (1,7)	4,0 (3,3)
mediana (min-maks)	2,0 (1,0-4,0)	0,0 (0,0-10,0)	7,0 (4,0-10,0)	4,0 (0,0-8,0)
Q1 - Q3	1,0 - 3,0	0,0 - 2,0	6,0 - 8,0	0,0 - 7,0
Doba 7				
N	5	79	13	36
średnia (SD)	2,4 (2,9)	0,8 (1,5)	4,8 (2,7)	1,1 (1,8)
mediana (min-maks)	1,0 (0,0-6,0)	0,0 (0,0-7,0)	5,0 (2,0-11,0)	0,0 (0,0-8,0)
Q1 - Q3	0,0 - 5,0	0,0 - 1,0	3,0 - 6,0	0,0 - 2,0
Inna doba				
N	1	25	4	17
średnia (SD)	0,0 (nie dotyczy)	0,6 (1,1)	3,8 (4,3)	2,1 (2,5)
mediana (min-maks)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-4,0)	2,5 (0,0-10,0)	2,0 (0,0-8,0)
Q1 - Q3	0,0 - 0,0	0,0 - 1,0	1,5 - 4,8	0,0 - 3,0

6.8.3. Predykcja konieczności podania surfaktantu

Potrzebę leczenia surfaktantem można przewidzieć na podstawie wyniku LUS dla badania przeprowadzonego w 1. dobie życia (0-6h życia). Różnica jednego punktu LUS zwiększa szansę konieczności użycia surfaktantu o 9% (95% CI: 1,07 – 1,11).

Tabela 48. Model logistyczny do przewidywania konieczności podania surfaktantu na podstawie punktacji LUS w 0-6h życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	-0,039	0,052	-0,755	0,451	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS w 0-6h życia	0,090	0,009	9,922	0,000	1,09	1,07 - 1,11

Na podstawie analizy krzywej ROC model ten ma doskonałą dokładność predykcyjną przy progu wskazującym na konieczność użycia surfaktantu na poziomie 5,5 pkt. w skali LUS.

Tabela 49. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania konieczności podania surfaktantu na podstawie punktacji LUS w 0-6h życia

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,86	0,80-0,92	0,88	0,79	0,72	0,92	5,5

W ostatecznym modelu logistycznym wyjaśniającym przewidywanie leczenia surfaktantem na podstawie punktacji LUS w 0-6h życia, istotnymi predyktorami były LUS i wiek ciążowy. Różnica jednego punktu LUS zwiększa szansę konieczności podania surfaktantu o 9% (95% CI: 1,07 – 1,11). Z kolei różnica jednego tygodnia wieku ciążowego zmniejsza szansę o 4% (95% CI: 0,93 – 0,98).

Tabela 50. Ostateczny model logistyczny do przewidywania konieczności podania surfaktantu na podstawie punktacji LUS w 0-6h życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	1,397	0,422	3,314	0,001	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS w 0-6h życia	0,084	0,009	9,435	0,000	1,09	1,07 - 1,11
Wiek ciążowy [tygodnie]	-0,045	0,013	-3,430	0,001	0,96	0,93 - 0,98

Uwagi: Model początkowy zawierał następujące potencjalne predyktory: LUS, wiek ciążowy [tygodnie], masa urodzeniowa [g], kortykosteroidy przedporodowe, Apgar 5 min [pkt]. W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

6.8.4. Model logistyczny do predykcji wentylacji mechanicznej (MV)

Model logistyczny do przewidywania MV w ciągu pierwszych 72 godzin życia ujawnia LUS w 0-6h życia jako istotny predyktor (przy każdym jednym punkcie wzrostu LUS, szansa na MV wzrasta o 2%; 95% CI 1,01 - 1,03).

Tabela 21. Model logistyczny do przewidywania MV w ciągu pierwszych 72 godzin na podstawie punktacji LUS w 0-6h życia

Zmienna	Wartość	Błąd stand.	wartość t	Pr (> t)	OR	95% CI
(Stała regresji)	-0,019	0,032	-0,594	0,554	Nie dotyczy	Nie dotyczy
LUS w 0-6h życia	0,017	0,006	3.051	0,003	1,02	1,01 - 1,03

Punkt odcięcia dla klasyfikacji chorych jako wymagających MV w ciągu 72h życia, na podstawie samego LUS wynosi 6,5 punktu. Model ten ma akceptowalną dokładność predykcyjną przy AUC = 0,79.

Tabela 52. Podsumowanie analizy ROC do przewidywania MV w ciągu pierwszych 72 godzin na podstawie punktacji LUS ocenianego w 0-6h życia.

Pole pod krzywą (AUC)	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
0,79	0,63-0,95	0,89	0,64	0,14	0,99	6,5

Wielowymiarowy model objaśniający konieczność MV w ciągu pierwszych 72 godzin życia ma następujące istotne czynniki prognostyczne: LUS, wiek ciążowy i stosowanie steroidoterapii prenatalnej. Przy wzroście LUS o jeden punkt, szanse (odds) na interwencję (MV < 72 godzin życia) wzrastają o 1%, każdy tydzień wieku ciążowego zmniejsza szanse o 2%, a przedporodowe kortykosteroidy o 6%.

Tabela 53. Model logistyczny do przewidywania MV w ciągu 72 godzin na podstawie punktacji LUS w 0-6h życia

Zmienna	Model początkowy			Ostateczny model		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
LUS	1,01	1,00 - 1,02	0,040	1,01	1,00 - 1,02	0,036
Wiek ciążowy [tygodnie]	0,99	0,96 - 1,01	0,324	0,98	0,97 - 1,00	0,027
Waga urodzeniowa [100g]	1,00	0,98 - 1,01	0,452	-	-	-
Kortykosteroidy przedporodowe	0,93	0,85 - 1,02	0,110	0,94	0,86 - 1,02	0,139
Apgar 5 min [pkt]	1,00	0,97 - 1,04	0,792	-	-	-

W celu uzyskania optymalnego modelu wykonano procedurę eliminacji krokowej wstecznej w oparciu o AIC.

Do tych analiz nie włączono pacjentów, u których konieczność MV nastąpiła po 72 godzinach życia. Po dołączeniu takich pacjentów, wyniki są prawie identyczne z powyższymi.

7. Streszczenie

Zbieranie danych do badania PLUS prowadzono w Polsce od 24 maja 2021 r. do 19 maja 2022 r., w pięciu oddziałach neonatologicznych III stopnia referencji. Dane 164 pacjentów zostały wprowadzone do platformy elektronicznej przez 21 badaczy. Kryteria włączenia do badania spełniło łącznie 155 noworodków.

Grupę badaną stanowiły noworodki z medianą wieku ciążowego wynoszącą 32 tygodnie, ze średnią masą urodzeniową 1660 ±495 g, przy czym 60% stanowiła płeć męska (N=93). W

większości przypadków odnotowano ekspozycję na kortykosteroidy przedporodowe (N=113; 73%). Mediana punktacji w skali Apgar w 5 min życia wyniosła 8.

Ponad jedna trzecia wszystkich noworodków (N=58; 37%) wymagała leczenia surfaktantem – stosowano poraktant alfa w dawce 198 mg/kg mc (mediana).

Większość noworodków otrzymywała wspomaganie oddychania wyłącznie metodami nieinwazyjnymi (N=131; 87%). Wśród 19 noworodków poddanych wentylacji mechanicznej, w 11 przypadkach terapia ta została rozpoczęta w ciągu pierwszych 72 godzin życia i u połowy z nich trwała pomiędzy 2,0 a 4,5 dnia.

W badaniu PLUS wykonano łącznie 647 badań USG płuc. Najwyższą punktację LUS (największa ciężkość zmian) odnotowano podczas wstępnej oceny ultrasonograficznej przeprowadzonej w pierwszych 6 h życia i wynosiła ona 5 pkt. (mediana); punktacja zmniejszyła się w kolejnych badaniach, osiągając w 7. dobie 0 pkt. (mediana).

Odsetek identycznej punktacji poszczególnych pól płucnych w ocenie badacza i zaślepionego eksperta wyniósł 84-87%, a pełną zgodność w łącznej punktacji LUS osiągnięto w ponad 70% skanów (N=444, 70,6%). Dodatkowo, stopień zgodności ocen mierzony za pomocą współczynnika kappa Cohena (ważonego) i współczynnika korelacji wewnątrzklasowej – ICC, wskazują na znakomitą odtwarzalność punktacji LUS, czyli zgodność oceniających. Współczynniki kappa Cohena dla poszczególnych pól płucnych miały zakres pomiędzy 0.87-0.95 (wartość >0.80 oznacza niemal doskonałą zgodność), a ICC określający zgodność łącznej punktacji LUS wyniósł 0.93 (wartość >0.90 wskazuje na doskonałą zgodność). W dodatkowych analizach ze stratyfikacją w oparciu o stopień doświadczenia ultrasonograficznego badaczy, wykazano podobny poziom zgodności punktacji LUS z oceną eksperta, niezależnie od doświadczenia wykonującego badanie.

Punktacja LUS ma istotne własności prognostyczne w odniesieniu do ważnych klinicznie punktów końcowych w zespole zaburzeń oddychania noworodków. W 0-6h życia LUS >6,5 pkt. przewidywał konieczność użycia wczesnej (tj. <72 h życia) wentylacji mechanicznej, z czułością 89% i swoistością 65%, zaś LUS >5,5 pkt. przewidywał konieczność użycia surfaktantu (czułość 88%, swoistość 79%). LUS <1,5 pkt. przed odstawieniem CPAP wskazywał na udane zakończenie nieinwazyjnej wentylacji (czułość 67%, swoistość 100%). Rozwój BPD można było przewidywać już w 3. dobie życia, przy punktacji LUS >3,5 pkt. (czułość 78%, swoistość 75%), podczas gdy LUS >4,5 pkt. w 7. dobie życia prognozował umiarkowane lub ciężkie BPD (czułość 71%, swoistość 93%).

8. Bibliografia

1. Chen, Ding-Geng, and Karl E. Peace. 2011. *Clinical Trial Data Analysis Using R*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. Boca Raton, Fla.: CRC Press.
2. Peace, Karl E, and Ding-Geng Chen. 2011. *Clinical Trial Methodology*. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC Press.
3. R Development Core Team. 2022. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>.

4. Mandrekar, Jayawant N. 2010. "Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment." *Journal of Thoracic Oncology* 5 (9): 1315–16.
<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ec173d>.
5. Artusi R., Verderio R., Marubini E. (2002) Bravais-Pearson and Spearman correlation coefficients: meaning, test of hypothesis and confidence interval