

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
I KLINIKA CHOROÓB PŁUC I GRUŻLICY

15-540 Białystok ul. Żurawia 14, tel.: (085) 7409530, fax: (085) 7324-149, e-mail:
wojciechnaumnik@gmail.com

Białystok, 20.04.2022

Opinia
o dysertacji doktorskiej pt.
**„Wpływ terapeutycznej punkcji opłucnej na ciśnienie opłucnowe, czynność
płuc i wskaźniki wymiany gazowej”.**

Autorstwa lek. Monik Zielińskiej-Krawczyk
Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Rafała Krenke

Obecność płynu opłucnowego jest częstym i ważnym problemem klinicznym. Opisano kilkadziesiąt przyczyn gromadzenia się płynu w jamie opłucnej, z czego najczęstszymi są zastoinowa niewydolność serca, wysięk nowotworowy, płyn parapneumoniczny, zatorowość płucna i gruźlica opłucnej. Tylko w USA liczbę pacjentów, u których stwierdza się obecność płynu w opłucnej określa się na ok 1,5 mln przypadków w ciągu roku. W związku ze stosunkowo dużą częstością występowania płynu w opłucnej, liczba zabiegów toracentezy (punkcji opłucnej) jest także znacząca. Większość pacjentów wymagających punkcji terapeutycznej, to chorzy z wysiękiem nowotworowym. Duża częstość nowotworowego wysięku w opłucnej wynika m. in. z faktu, iż najważniejszymi przyczynami wysięku nowotworowego są dwa powszechnie występujące nowotwory: rak piersi i rak płuc. Ponieważ większość chorych z nowotworowym wysiękiem w opłucnej wymaga zabiegów terapeutycznych (w tym punkcji terapeutycznej), wiedza o wpływie płynu w jamie opłucnej na układ oddechowy, układ sercowo-naczyniowy i objawy, których doświadcza pacjent ma ważne znaczenie praktyczne. To samo stwierdzenie dotyczy zmian czynnościowych i objawów następujących w wyniku toracentezy i aspiracji płynu z opłucnej. Należy zaznaczyć, że terapeutycznej punkcji opłucnej są poddawani nie tylko chorzy z wysiękiem nowotworowym, ale także pacjenci z innymi schorzeniami przebiegającymi z płynem w jamie opłucnej,

m. in. marskością wątroby, wysiękiem parapneumonicznym, wysiękiem gruźliczym, a niekiedy także niewydolnością serca. Rokowanie u chorych z płynem w jamie opłucnej zależy w dużym stopniu od jego przyczyny.

Przedmiot podjętych przez Doktorantkę badań jest ciekawy i uzasadniony - zarówno z uwagi na aspekty poznawcze, jak i planowaniu przyszłych terapii.

Monografia wraz z piśmiennictwem liczy 114 stron druku. Posiada typowy dla dysertacji doktorskich układ. Obszerny wstęp poprzedzony jest spisem treści, wykazem publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wykazem stosowanych skrótów oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim.

We *Wstępie* Autorka przybliży epidemiologię, a także omawia kliniczne znaczenie obecności płynu w jamie opłucnej. W dalszej części wstępu obrazowo i bardzo przejrzysto omawia kliniczne konsekwencje płynu w opłucnej, zmiany w zakresie wskaźników wentylacyjnych płuc, zmiany w zakresie wymiany gazowej, a także układu krążenia. Kolejną, bardzo ciekawą częścią wstępu jest szczegółowy opis wpływu terapeutycznej toracentezy na wskaźniki kliniczne i czynnościowe. Autorka bardzo przejrzysto opisuje możliwe powikłania oraz ich uwarunkowania. Szeroko opisane aspekty porozprężeniowego obrzęku płuc czy zmiany ciśnienia opłucnowego mierzone podczas ewakuacji płynu – to cenne kompendium wiedzy dla każdego pulmonologa. Należy również wyróżnić ciekawie opisane zmiany w czynności wentylacyjnej płuc, wymianie gazowej i układzie krążenia po przeprowadzeniu toracentezy. Na szczególną uwagę zasługuje opis efektów terapeutycznej toracentezy w kontekście zmian ciśnienia opłucnowego. Autorka jest członkiem zespołu badawczego (finansowanie NCN, rejestracja w ClinicalTrial.gov), który od 10-u lat bada zmiany ciśnienia wewnątrzopłucnowego wywołanych terapeutyczną punkcją opłucnej. Opis zmian ciśnienia opłucnowego z własnego doświadczenia w odniesieniu do prac innych autorów jest bardzo ciekawą częścią wstępu. W kolejnych częściach Autorka opisuje historię pomiarów ciśnienia w jamie opłucnej, ewolucję manometrii opłucnowej, aktualnie stosowane metody pomiaru ciśnienia opłucnowego. Określone trzy różne wzorce reakcji ciśnienia opłucnowego związanej z ewakuacją płynu z opłucnej (fizjologiczne właściwości opłucnej, *trapped lung*, *lung entrapment*) mają bardzo doniosłe znaczenie poznawcze, kliniczne i praktyczne.

Rozmach i pewność pióra Autorki świadczy o jej dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej. Jedynymi zastrzeżeniami w tym miejscu dysertacji są drobne błędy literowe, np. na stronie 3: zamiast ClinicalTrial napisano ClicalTrial.

Niemniej jednak, *Wstęp* napisany jest zwięźle, logicznie i bardzo przystępnie. Jest dobrym wprowadzeniem czytelnika w pryncypia problematyki rozwiniętej w dalszej części pracy.

Cele pracy, podane w sposób zwięzły, syntetyczny i logiczny, wypływają z rozważań zawartych we wstępie. Autorka mając na celu optymalne wykorzystanie manometrii opłucnowej w badaniach, jako pierwszy cel zaplanowała dokonanie przeglądu literatury dotyczącej zastosowania tej metody w kontekście historycznym, oraz stosowanych obecnie technik pomiarowych. Kolejnym celem była ocena zmian wzorca oddechowego i amplitudy ciśnienia opłucnowego w trakcie terapeutycznej toracentezy oraz próba wyjaśnienia obserwowanych zjawisk. Jako trzeci cel przyjęła zbadanie wpływu terapeutycznej toracentezy na funkcję układu oddechowego i sprawność wymiany gazowej w odniesieniu do objętości ewakuowanego płynu oraz zmian ciśnienia opłucnowego.

Materiał do badań stanowiła grupa 23 i 37 chorych (dane z dwóch publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej), pacjentów Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, z płynem w jamie opłucnej wymagających terapeutycznej punkcji opłucnej. Obecność płynu w opłucnej potwierdzano na podstawie badań obrazowych (USG i RTG klatki piersiowej). Najważniejsze kryteria wykluczenia, jakie Autorka stosowała obejmowały: 1) brak zgody na udział w badaniu, 2) zły stan ogólny chorego uniemożliwiający toracentezę w pozycji siedzącej, stanowiący wskazanie do maksymalnego skrócenia czasu toracentezy lub utrudniający prowadzenie badań w okresie po toracentezie, 3) upośledzenie umysłowe lub niemożność świadomego podjęcia decyzji (w tym utrudniona komunikacja z chorym), 4) przeciwwskazania do wykonania punkcji opłucnej (np. niewyrównane zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość, zakażenie skóry w planowanym miejscu nakłucia), 5) zbyt małą ilość płynu w opłucnej wykluczająca możliwość bezpiecznej toracentezy. Przed kwalifikacją do udziału w projekcie pacjenci byli szczegółowo informowani o celach i przebiegu badania. Od każdego chorego uzyskano

pisemną zgodę na udział. Pozytywna opinia Komisji Bioetycznej WUM dotycząca protokołu badania, przygotowanych dokumentów i przebiegu badania została dołączona do rozprawy.

Badane parametry oceniano przed toracentezą, w trakcie jej trwania oraz po zakończeniu. Pomiary dokonywano przed oraz po zakończeniu zabiegu. Oceniano duszności wg zmodyfikowanej skali Borga, wykonywano badanie RTG klatki piersiowej, badana czynnościowe układu oddechowego, pobierano krew tętniczą do oceny ciśnienia parcjalnego tlenu (P_{aO_2}), dwutlenku węgla, (P_{aCO_2}), wysycenia krwi tętniczej tlenem (S_{aO_2}), kwasowości (pH), oraz stężenia wodorowęglanów (HCO_3). Miejsce toracentezy wyznaczano za pomocą USG klatki piersiowej, wprowadzano cewnik opłucnowy, mierzono wyjściowe ciśnienie w opłucnej (Ppl). Kolejne pomiary Ppl przeprowadzono po ewakuacji 200 ml płynu do uzyskania objętości 1000 ml, a następnie po ewakuacji każdych 100 ml płynu. Jednocześnie z pomiarem Ppl, rejestrowano zmiany zapisu amplitudy krzywej ciśnienia opłucnowego, a także innych wskaźników, takich jak częstość serca, ciśnienie tętnicze krwi, saturacja, O_2 . Dzięki włączeniu w układ oddychania chorego głowicy pneumotachografu monitorowana była zarówno objętość jak i częstość oddychania.

Liczebność grupy jest prawidłowo dostosowana do użytych technik statystycznych, jednakże wartość poznawcza pracy byłaby jeszcze wyższa, gdyby badanie przeprowadzono na większych grupach chorych, zwłaszcza w pierwszej pracy oryginalnej.

W *Metodach* w pierwszej pracy oryginalnej Doktorantka bardzo dokładnie i przejrzyście omówiła punkty czasowe pobierania płynu z opłucnej i pomiarów ciśnień opłucnej.

Metody oznaczeń laboratoryjnych zostały poprawnie, szczegółowo i bardzo przejrzyście przedstawione. *Metody badań* zastosowane przez Doktorantkę i techniki analizy statystycznej są ogólnie przyjęte i w pełni poprawne. Metody statystyczne zastosowane w pracy są adekwatne zarówno do założeń jak i obranych technik.

Wyniki badań Autorka przedstawiła w załączonych dwóch pracach oryginalnych (spośród wszystkich trzech prac załączonych do pracy doktorskiej) na 5-u stronach publikacji. Uzyskane wyniki Autorka przedstawiła w postaci opisowej oraz zilustrowała je 9-oma tabelami oraz 6-oma rycinami (w obydwu oryginalnych publikacjach). Zwraca uwagę wielką staranność opracowania i ładną formą graficzną. Wyniki badań są bardzo ciekawe.

Pomiary Ppl pozwoliły na opisanie trzech wzorców zależności zmian ciśnienia od objętości ewakuowanego płynu charakteryzujących mechaniczne właściwości opłucnej. Należy do nich prawidłowo rozprężalne płuco (*normal lung*), *lung entrapment* i *trapped lung*. W publikacji wyjaśniono różnicę między dwoma spotykanymi w literaturze terminami dotyczącymi ciśnienia opłucnowego, tj. *pleural liquid pressure* i *pleural surface pressure*. Dwie powyższe wielkości zostały opisane podczas doświadczeń fizjologicznych a odnoszą się do różnych metod pomiarowych: Ppl mierzonego przy użyciu cewnika wypełnionego płynem (*pleural liquid pressure* - gradient pionowy wynosi ok. 1 cmH₂O/cm wysokości płynu) oraz Ppl przy użyciu cewnika unoszącego się na powierzchni płynu (*pleural surface pressure* - gradient wynosi ok 0.3 cmH₂O/cm słupa płynu). Dużą część publikacji Doktorantka poświęciła opisowi stosowanych w różnych okresach technik pomiarowych Ppl. Podlegały one znaczącej ewolucji – od prostych manometrów wodnych, poprzez tłumione manometry wodne, do elektronicznych układów pomiarowych pozwalających na precyzyjny pomiar i rejestrację chwilowego Ppl. Autorka porównała metodę pomiaru Ppl stosowaną w ośrodku, w którym pracuje z innymi współcześnie stosowanymi technikami pomiarowymi. Pomiarów Ppl Doktorantka dokonywano bezpośrednio po wprowadzeniu cewnika opłucnowego, a następnie w odstępach co 200 ml (a po ewakuacji pierwszego litra płynu - co 100 ml) usuniętego płynu. Analizy przeprowadzono w 5-punktach czasowych odzwierciedlających względną objętość usuniętego z opłucnej płynu (wyjściowo – punkt 0 oraz po ewakuacji 25% - punkt 1, 50% - punkt 2, 75% - punkt 3 i 100% płynu – punkt 4). Po zakończeniu toracentezy Pplampl zwiększyła się niemal u wszystkich chorych (22/23) chorych. Mediana Pplampl wzrosła z 3.4 (2.4 - 5.9) cmH₂O wyjściowo do 10.7 (8.1 - 15.6) cmH₂O po zakończeniu ewakuacji płynu, $p < 0.0001$. Istotne wzrosty Pplampl. Autorka wnioskuje, że zmiany (wzrost) Pplampl mogą być związane z właściwościami sprężystymi płuc i opłucnej. Rozciągnięcie elementów sprężystych płuc związane ze wzrastającą objętością płuc w związku z obniżaniem się Ppl w trakcie ewakuacji płynu, będzie powodować wzrost ciśnienia transmuralnego koniecznego do utrzymania objętości oddechowej i wentylacji minutowej. Doktorantka twierdzi, że spadek podatności płuc wynikający z rozciągnięcia ich elementów sprężystych w przebiegu rozprężania się płuc może być szczególnie istotny w zmienionym niedodmowo płucu. Wykazana korelacja między Pplampl a Pel również wsparła tą interpretację. Doktorantka twierdzi, że wzrost Pplampl podczas ewakuacji płynu może sugerować wzrost pracy oddechowej, ale bardziej prawdopodobne jest, że wynika ze zmniejszenia podatności

płuc podczas ewakuacji płynu wynikającym z rozciągnięcia elementów sprężystych w trakcie rozprężania płuca z relatywnym deficytem surfaktantu pęcherzykowego oraz z wzrostu sprawności przepony, która wynika ze zmian jej konfiguracji i pracy włókien mięśniowych w bardziej fizjologicznym zakresie długości. Oprócz zmian w zakresie Pplampł badanie Doktorantki dostarczyło danych o znaczącym wzroście liczby oddechów (między początkiem a zakończeniem ewakuacji płynu ($p=0.0097$) u 87% chorych (tj. 20/23). Mediana wzrostu RR wynosiła wyjściowo od 24.9 (20.7 – 28.0) na minutę do 28.7 (23.7– 33.7) na minutę po zakończeniu ewakuacji. Autorka najczęściej zauważała przejściowy początkowy spadek RR (nieistotny statystycznie) z następczym wzrostem częstości oddechów. Taki schemat był jednak obecny u zaledwie 1/3 pacjentów a zakres częstości oddechów wykazywał większą zmienność przebiegu w trakcie ewakuacji płynu w porównaniu do zmian amplitudy Ppl. Autorka nie stwierdziła istotnej korelacji między Pplampł a RR.

W drugiej załączonej publikacji Doktorantka stwierdziła niewielki wzrost objętości i pojemności płuc (odpowiadający 1/5-1/3 objętości usuniętego płynu) po toracentezie. Zwiększenie wskaźników objętościowych płuc miało związek zarówno z ilością ewakuowanego płynu, jak i Ppl. Najwyraźniejszy przyrost w stosunku do wartości wyjściowych FVC i TLC Autorka obserwowała 24 godziny po zakończeniu procedury (T24). Wzrost objętości w badaniu spirometrycznym (FVC) i pojemności w pletyzmograficznym (TLC) był negatywnie skorelowany ze spadkiem Ppl podczas toracentezy oraz z Pel tuż po zakończeniu ewakuacji płynu (TT). W całej grupie chorych Doktorantka obserwowała zmniejszenie duszności wkrótce po zakończeniu ewakuacji, a efekt był najbardziej wyrażony u chorych z niższą Pel. Autorka przedstawiła ciekawy wzorzec zmian w wentylacji po ewakuacji płynu: ze wzrostem częstości oddechów wkrótce po zakończeniu toracentezy i jednoczesnym zmniejszeniem objętości oddechowej oraz następczymi odwrotnymi zmianami w ciągu 24 godzin (spadek RR i wzrost TV). Zmiany wzorca oddechowego nie przełożyły się jednak na istotne różnice w prężności dwutlenku węgla ($PaCO_2$) w kolejnych punktach pomiarowych. W zakresie wskaźników wymiany gazowej Autorka wykazała wzrost PaO_2 pomiędzy wartością wyjściową a pomiarem po godzinie i 3 godzinach (z jednoczesnym spadkiem gradientu pęcherzykowo-tętniczego).

Przedstawione wyniki badań są wspólną wskazówką do planowania przyszłych torakocentez, przewidywania możliwych powikłań i korzyści dla chorego. Przedstawione

wyniki są prawdziwą „kopalnią” wiedzy dla lekarzy chcących zgłębić zagadnienia fizjologii i patofizjologii płynu w opłucnej. Dzięki przedstawionym wynikom można przewidzieć, jak zachowa się układ oddechowy po toracentezie z zależności od schorzenia podstawowego.

Autorka bardzo szczegółowo opisuje analizy statystyczne zgodnie z założonymi celami. Pragnę podkreślić, iż wyniki badań uzyskane przez Doktorantkę uważam za rzetelne, bardzo ciekawe i istotne w przyszłych kierunkach badań.

Dyskusja, to dość istotny element pracy doktorskiej (zawartej w publikacjach). Autorka skupia się tu przede wszystkim na własnych spostrzeżeniach wynikających z przeprowadzonych badań i wykazuje podobieństwa lub niespójności wyników i opinii badaczy zajmujących się podobnym do podjętego przez Nią problemem. Doktorantka bardzo krytycznie i rzeczowo dyskutuje wyniki uzyskanych badań.

Na szczególną uwagę należy zwrócić, że Doktorantka stosując pomiary z wykorzystaniem układu pomiarowego po raz pierwszy zwróciła uwagę na zmiany amplitudy ciśnienia opłucnowego w trakcie cyklu oddechowego zachodzące wraz z ewakuacją płynu. Autorka zastosowała oryginalną metodą porównania zmian zachodzących podczas toracentezy w zależności od procentowej objętości usuniętego płynu. Ponadto podobnie jak w przypadku wcześniejszych badań Doktorantki nad elastancją opłucnej, wyodrębniła 3 wzorce zmian amplitudy Ppl. Zwróciła również uwagę na różne wzorce zmian częstości oddechów w trakcie ewakuacji płynu z opłucnej, z dominującym ogólnym wzorcem zwiększenia tej częstości w miarę zmniejszania się objętości płynu w opłucnej.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań Doktorantki można zawrzeć w kilku punktach:

- 1/ zespół badawczy w skład której wchodzi doktorantka przedstawił najbardziej nowoczesną i precyzyjną technikę manometrii opłucnej,
- 2/ przeprowadzone badania pozwoliły na wyodrębnienie trzech głównych wzorców zmian amplitudy ciśnienia opłucnowego pojawiających się w czasie ewakuacji płynu z jamy opłucnej,
- 3/ terapeutyczna toracenteza jedynie w umiarkowanym stopniu wpływa na funkcję układu oddechowego wyrażoną wskaźnikami spirometrycznymi, z medianą wzrostu FVC i TLC (po 24h)

wynoszącą odpowiednio 300 oraz 600 ml i odpowiednio 18 oraz 38% objętości ewakuowanego płynu; stopień tych zmian pozostaje w związku z objętością ewakuowanego płynu, ciśnieniem opłucnowym oraz elastancją opłucnej,

4/ ewakuacja płynu z opłucnej skutkuje niestałym i przejściowym wzrostem PaO₂ krótko po ewakuacji płynu z następczym pogorszeniem po 24h,

5/ wzrost amplitudy ciśnienia opłucnowego podczas zabiegu jest najprawdopodobniej wyrazem zmian kształtu przepony po usunięciu płynu i bardziej efektywnej pracy mięśni oddechowych.

Wracając do meritum tej części dysertacji, stwierdzam poprawność logiczną i redakcyjną wszystkich wniosków zaprezentowanych w pracy.

Dla porządku dodam, że piśmiennictwo liczy 90 pozycji i w zdecydowanej większości pochodzi z ostatnich lat. Załączony indeks skrótów stanowczo ułatwia czytanie pracy. Streszczenie liczy 6 stron, jest rzeczowe i merytoryczne, co również ułatwia zapoznanie się z problemem.

Moje podsumowanie dysertacji, którą miałem przyjemność recenzować, jest jednoznaczne. Temat pracy, niezwykle aktualny i pożyteczny z punktu problemów obecności płynu w jamie opłucnej jest bardzo dobrze wybrany. Jego realizację przeprowadzono bardzo starannie, z wykorzystaniem prawidłowego warsztatu badawczego. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą, którą poparła własnym doświadczeniem a także aktualnym piśmiennictwem, trafnie wykorzystanym we wstępie, metodyce i dyskusji (zawartej w publikacjach). Wielkim atutem są dzieła składające się na rozprawę doktorską opublikowane i recenzowane w pismach o łącznym IF równym 8,68.

Równie jednoznaczny jest mój wniosek końcowy: praca pt. „Wpływ terapeutycznej punkcji opłucnej na ciśnienie opłucnowe, czynność płuc i wskaźniki wymiany gazowej” autorstwa lek. Moniki Zielińskiej-Krawczyk wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Rafała Krenke spełnia wszystkie kryteria przewidziane odpowiednią ustawą wymagane na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym składam na ręce Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Moniki

Zielińskiej-Krawczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Stwierdzam, że Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy, ze względu na:

1/ pionierski charakter pracy – rozprawa doktorska to nowoczesne kompendium wiedzy dotyczącej fizjologii i patofizjologii płynu w jamie opłucnej

2/ potencjalną przydatność kliniczną pracy – przewidywanie korzyści i powikłań toracentezy

3/ nowoczesność zastosowanych metod badawczych będących efektem modelowej współpracy z Instytutem Bioinżynierii i Biocybernetyki Polskiej Akademii Nauk

4/ wysoką jakość publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej (wysoki IF).

Prof. dr hab. Wojciech Naumnik



KIEROWNIK
I Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy
Z Pododdziałem Chemioterapii
Nowotworów Płuc
prof. dr hab. n. med. Wojciech Naumnik