

3. STRESZCZENIE

Przyczyną płynu w jamie opłucnej mogą być schorzenia o różnej etiologii i patogenezie, jednak niezależnie od charakteru choroby wywołującej gromadzenie płynu, efekty kliniczne i czynnościowe są podobne i wyrażają się objawami klinicznymi (m. in. duszność), restrykcyjnymi zaburzeniami wentylacji oraz zaburzeniami wymiany gazowej. Terapeutyczna toracenteza zwykle skutkuje ustąpieniem lub zmniejszeniem nasilenia dolegliwości oraz poprawą wskaźników czynnościowych. Uwarunkowania terapeutycznych efektów toracentezy nie zostały dotąd w pełni wyjaśnione, m.in. z powodu złożoności problemu i zależności od różnych zmiennych, w tym od objętości usuniętego płynu i przebiegu zmian ciśnienia opłucnowego (Ppl). Ogólnym celem podjętych badań było możliwie szerokie opisanie patofizjologicznych efektów terapeutycznej toracentezy i ich związku z objętością usuniętego płynu oraz zmianami Ppl w odpowiedzi na ewakuację określonej objętości płynu (elastancja opłucnej).

Ponieważ pomiar Ppl stanowiący jeden z kluczowych elementów badań nie jest rutynowo stosowaną metodą badawczą i diagnostyczną, w pierwszej kolejności dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego historycznych i współcześnie stosowanych technik pomiarowych. Wyniki przedstawiono w publikacji „Pleural manometry - historical background, rationale for use and methods of measurement”. Artykuł zawiera podstawowe informacje o fizjologicznych zmianach Ppl podczas cyklu oddechowego. Gromadzący się w opłucnej płyn prowadzi do wzrostu Ppl z następczym uciskiem (i zmniejszeniem objętości) płuca. Nasilenie najczęstszego objawu płynu, tj. duszności stosunkowo słabo koreluje z objętością płynu i może być w dużym stopniu zależne od niewydajnej pracy rozciągniętych mięśni oddechowych (głównie przepony). 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*. Manometria opłucnej pozwalająca na wykreślenie zależności zmian Ppl od objętości, tj. elastancji opłucnej (P_{el}) ma duże znaczenie dla oceny zachowania się płuca po usunięciu płynu, co odgrywa bardzo ważną rolę przy kwalifikacji do pleurodezy chemicznej. W związku z faktem, iż terapeutyczną toracentezę przeprowadza się zwykle bez kontroli manometrii, a więc bez możliwości bezpośredniej oceny reakcji Ppl na ewakuację płynu przyjęto, że objętość jednorazowo aspirowanego płynu nie powinna być większa niż 1000-1500

ml. U podstaw takiego zalecenia leży obawa, że w przypadku zaburzeń rozprężalności płuca (*lung entrapment, trapped lung*) usunięcie większej objętości płynu może wywołać duży spadek Ppl skutkujący objawowym klinicznie obrzękiem płuca.

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 poświęcono 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. Porównano metodę pomiaru Ppl stosowaną w ośrodku, w którym pracuje autorka rozprawy z innymi współcześnie stosowanymi technikami pomiarowymi. Wykazanie, że jest to jedna z lepiej opisanych, precyzyjnych i wiarygodnych metod pomiaru stanowiło podstawę zaplanowanych badań oryginalnych, w których stosowano elektroniczny miernik Ppl własnej konstrukcji. W artykule zwrócono uwagę na unikalny charakter badań, które są prowadzone w niewielu ośrodkach na świecie.

Cele postawione przed pierwszym badaniem oryginalnym wynikały z własnych wcześniejszych nieusystematyzowanych obserwacji wskazujących na duże zmiany w zakresie amplitudy ciśnienia opłucnowego (Ppl_{amp}) zachodzące równoległe do zwiększającej się objętości płynu usuniętego z opłucnej. Do badania włączono 23 pacjentów. Najczęstszą przyczyną płynu była choroba nowotworowa (20 pacjentów tj. 87%) a mediana objętości ewakuowanego płynu wynosiła 1800 ml (1500-2400) ml. Pomiarów Ppl 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 Ppl_{amp} zwiększyła się niemal u wszystkich chorych (22/23) chorych. Mediana Ppl_{amp} 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 Ppl_{amp} miały

miejsce między wszystkimi parami punktów pomiarowych (z wyjątkiem tego między punktem 2 a 3 oraz między 3 a 4 gdzie nie było istotności statystycznej, ale obserwowano wzrost w wartościach liczbowych: odpowiednio 7.7 vs 8.9 cmH₂O i 8.9 vs 10.7 cmH₂O. W trakcie ewakuacji płynu wyodrębniono 3 modele przebiegu amplitudy ciśnienia. Systematyczny wzrost Ppl_{ampl} podczas toracentezy (wzór 1) stwierdzono u 65% pacjentów (15/23). U 5 chorych (22% - wzór 3) obserwowano wzrost Ppl_{ampl} między punktem 0 i 2 lub między 0 i 3 ze spadkiem w ostatniej fazie procedury. U 3 chorych (13% - wzór 2) Ppl_{ampl} wzrastało w trakcie ewakuacji płynu z przejściowym spadkiem między punktem 2 a 3. Pacjenci ze wzorcem 1 i 3 różnili się medianą amplitudy na koniec ewakuacji płynu (11.5 vs 5.7). Gdy chorych podzielono wg wyjściowej mediany Ppl_{ampl} (niska < 3.4 cmH₂O vs wysoka) to grupy te różniły się zarówno objętością ewakuowanego płynu (1760 vs 2150 ml) jak i P_{el} (odpowiednio 8.05 vs 12.68 cmH₂O/L), która była niższa w grupie z mniejszą wyjściową medianą Ppl_{ampl}. Wydaje się zatem, że zmiany (wzrost) Ppl_{ampl} 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. 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 Ppl_{ampl} a P_{el} również wspiera tą interpretację. Wzrost Ppl_{ampl} 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 Ppl_{ampl} badanie 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. Najczęściej odnotowano 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. Nie stwierdzono istotnej korelacji między Ppl_{ampl} a RR.

Drugie badanie oryginalne przeprowadzono u 37 chorych poddanych terapeutycznej toracentezie pod kontrolą manometrii opłucnowej. Celem badania była ocena związku między objętością usuniętego płynu i zmianami Ppl a wynikami gazometrii krwi tętniczej i wskaźników wentylacyjnych płuc mierzonych przy użyciu spirometru (FEV1, FVC, FEV1/VC) oraz pletyzmografu kabinowego (TLC, FRC, TLCO). Pomiarów podczas zabiegu toracentezy wykonywano w takiej samej sekwencji, jak opisano w poprzednim badaniu. Kolejne pomiary Ppl (T_T - zakończenie nakłucia, T_3 , T_{24}), jak również gazometria krwi tętniczej wykonywane były przed toracentezą (T_{24}) oraz po 1 (T_1), 3 (T_3) i 24 (T_{24}) godzinach od zakończenia ewakuacji płynu. Badania czynnościowe wykonano w trzech punktach czasowych (przed T_{24} , oraz po 3 i 24 godziny od zakończenia zabiegu). Część analiz prowadzono w grupach definiowanych na podstawie objętości ewakuowanego płynu: grupa M (*moderate*) –pacjenci, u których ewakuowano < 1000 ml płynu (IQR 500 - 950), grupa L (*large*) – ewakuowana objętość płynu 1000 - 1999 ml (IQR 1322 – 1780 ml) i grupa VL (*very large*) - chorzy, u których aspirowano \geq 2000 ml (IQR 2100 - 2655) płynu. W badaniu oceniano również nasilenie duszności w zmodyfikowanej skali Borga oraz zmiany w zakresie objętości oddechowej i częstości oddechów przy użyciu zaadoptowanego do pomiarów spirometru.

U 89% chorych płyn miał charakter wysięku nowotworowego. W całej grupie stwierdzono jedynie 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 stwierdzono 24 godziny po zakończeniu procedury (T_{24}). Wzrost objętości w badaniu spirometrycznym (FVC) i pojemności w pletyzmograficznym (TLC) był negatywnie skorelowany ze spadkiem Ppl podczas toracentezy oraz z P_{ei} tuż po zakończeniu ewakuacji płynu (T_T). W całej grupie chorych obserwowano zmniejszenie duszności wkrótce po zakończeniu ewakuacji ($p=0.013$), a efekt był najbardziej wyrażony u chorych z niższą P_{ei} . Statystycznie istotny efekt był widoczny jedynie u pacjentów z grupy VL.

W badaniu udokumentowano 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.

Stwierdzony wzrost $P_{pl_{amp}}$ po toracentezie mógłby świadczyć o zwiększonej efektywności pracy mięśni oddechowych po stronie płynu, a niekoniecznie o zwiększonej pracy oddechowej. Gdy badaną populację podzielono wg. objętości ewakuowanego płynu ujawniły się istotne różnice międzygrupowe. Pacjenci w grupie M w porównaniu z grupą L i VL mieli najwyższe wyjściowe wartości FVC (% wn.) i niemalże nie wykazywali wzrostu FVC w porównaniu do grupy VL po 3h (1 vs 18%) i 24h (-3 vs 13%) od zakończenia ewakuacji płynu. Podobnie było z TLC i FEV1. W grupie M obserwowano niewielki, stopniowy wzrost TLC w ciągu 24 godzin, natomiast w grupie L i VL stromy wzrost TLC w ciągu 3 godzin od toracentezy. Pacjentów z grupy M charakteryzowało niższa wartość P_{pl} na początku i końcu ewakuacji płynu, wyższa amplituda P_{pl} opłucnowego i P_{el} , a zatem właściwości typowe dla płuca nierozprężalnego. Największe różnice w zmianie P_{pl} obserwowano między grupą M i L ($p=0.01$) oraz M i VL ($p=0.004$) na koniec ewakuacji (T_T).

Zaobserwowano istotną negatywną korelację między objętością ewakuowanego płynu a P_{el} ($r= -0.57$, $p<0.001$). U chorych z prawidłową P_{el} (<14.5 cmH₂O/L) mediana objętości usuniętego płynu była wyższa niż u tych, u których P_{el} była podwyższona (odpowiednio 1950 ml, IQR 1630 - 2400 mL vs 1277 mL, IQR 900 - 2000 mL, $p=0.002$). Wynika to zapewne z wzajemnej zależności pomiędzy objętością a P_{el} , dla której objętość jest argumentem funkcji.

W zakresie wskaźników wymiany gazowej wykazano wzrost PaO_2 pomiędzy wartością wyjściową a pomiarem po godzinie i 3 godzinach (z jednoczesnym spadkiem gradientu pęcherzykowo-tętniczego). Wzrost ten był jednak niewielki i przejściowy. We wszystkich grupach odnotowano spadek PaO_2 w T_3 i T_{24} w stosunku do wartości w T_1 (pomiar po godzinie od punkcji). W podziale na podgrupy wzrost PaO_2 osiągnął istotność statystyczną jedynie w grupie L w T_1 (w godzinę po zakończeniu toracentezy w porównaniu do wartości wyjściowej, $p=0.003$). Był on istotnie większy niż w grupie M (mediana 6.6 vs 2.7 mmHg). Mając na uwadze jak wiele czynników wpływa na oksigenację krwi to efekt ewakuacji płynu z opłucnej wydaje się być bardziej złożony i trudny do prześledzenia nawet na wirtualnych modelach.

Wnioski

Przegląd światowej literatury dotyczącej manometrii opłucnej dowiódł, iż zastosowanie pomiaru P_{pl} podczas terapeutycznej toracentezy dostarcza wielu cennych dla zrozumienia procesów patofizjologicznych informacji, jak również pozwala na podjęcie ważnych klinicznie decyzji, odnośnie dalszego postępowania z chorym z nawracającym

wysiękiem opłucnowym. Własne badania pozwoliły na wyodrębnienie trzech głównych wzorców zmian $P_{pl_{amp}}$ podczas ewakuacji płynu z jamy opłucnej. Podobne, choć cechujące się większą zmiennością wzorce opisano dla liczby oddechów. Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, iż terapeutyczna toracenteza jedynie w umiarkowanym stopniu wpływa na funkcję układu oddechowego wyrażoną wskaźnikami spirometrycznymi, z medianą wzrostu FVC i TLC wynoszącą odpowiednio 300 oraz 600 ml i odpowiednio 18% oraz 38% objętości ewakuowanego płynu. Stopień tych zmian pozostaje w związku z objętością ewakuowanego płynu, P_{pl} oraz P_{ei} . Ewakuacja płynu z opłucnej skutkuje również niestałym i przejściowym wzrostem PaO_2 krótko po ewakuacji płynu z następczym pogorszeniem po 24h.