Dace Žentiņa

**Bioķīmisko un onkoloģisko marķieru
diagnostiskā nozīme malignu pleiras
eksudātu diferencēšanā no citas
etioloģijas šķidruma pleiras dobumā**

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – medicīna
Apakšnozare – pneimonoloģija

Rīga, 2020

Dace Žentiņa

ORCID 0000-0002-5148-7010

Bioķīmisko un onkoloģisko marķieru
diagnostiskā nozīme malignu pleiras
eksudātu diferencēšanā no citas
etioloģijas šķidruma pleiras dobumā

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – medicīna
Apakšnozare – pneimonoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. med., LZA īstenais loceklis, profesors Aivars Lejnieks
Dr. med. asociētais profesors Alvils Krams

Rīga, 2020

ANOTĀCIJA

Šķidrums pleiras dobumā ir bieža dažādu slimību komplikācija. Atkarībā no patoģenētiskā mehānisma šķidrumus iedala transudātos un eksudātos. Biežākais transudāta cēlonis ir sirds mazspēja. Biežākie eksudātu veidi ir parapneimonisks pleirīts un maligns pleiras eksudāts. Dažādas etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā ārstēšana un prognoze būtiski atšķiras, tāpēc ir svarīga precīza diagnoze. Maligna pleiras eksudāta (MPE) diagnostika ne vienmēr ir vienkārša, tāpēc joprojām tiek meklēti papildu diagnostiskie marķieri.

Darba teorētiskajā daļā tika apkopoti un analizēti literatūras dati par šķidruma pleiras dobumā epidemioloģiju, diagnostiku un ārstēšanu. Oriģinālā pētījuma mērķis bija noskaidrot, vai iespējams uzlabot malignu pleiras eksudātu diagnostiku, izmantojot onkoloģiskos vai bioķīmiskos marķierus.

Lai noskaidrotu esošo situāciju un problēmas aktualitāti, retrospektīvi tika analizētas to pacientu medicīniskās kartes, kuri no 2010. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 31. decembrim ārstējušies un izrakstīti no Rīgas Austrumu Klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Gaiļezers” iekšējgo slimību profila nodaļām vai šajā slimnīcā miruši. Tika atlasītas un analizētas tās medicīniskās kartes, kurās izrakstīšanās diagnozē bija norādes par šķidrumu pleiras dobumā.

Lai noskaidrotu papildu bioķīmisko un onkoloģisko marķieru nozīmi maligna pleiras eksudāta (MPE) diagnostikā, prospektīvi tika analizēti no 2011. gada 8. augusta līdz 2014. gada 13. jūnijam Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Gaiļezers” Iekšējgo slimību klīnikas Pulmonoloģijas nodaļā secīgi stacionēti pacienti ar šķidrumu pleiras dobumā. Papildus rutīnas izmeklējumiem šiem pacientiem pleiras šķidrumā un serumā tika noteikti B tipa nātrijurētiskais faktors (BNP), plazminogēna aktivatora inhibitors 1 (PAI-1), karcinoembrionālais antigēns (CEA) un vēža karbohidrāta antigēns 125 (CA 125).

Retrospektīvi analizējot medicīniskās dokumentācijas datus, tika konstatēts, ka 741 (4,6 %) pacientam no gada laikā stacionārā “Gaiļezers” ārstētiem, izrakstītiem vai mirušiem pacientiem diagnozē minēts šķidrums pleiras dobumā. 47 % no tiem diagnosticēts maligns pleiras eksudāts, 29 % – kardiāls hidrotorakss un 19 % – parapneimonisks pleirīts. Mirstība pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā bija 3 reizes augstāka nekā visiem ārstētajiem pacientiem kopā (attiecīgi 14,1 % un 4,4 %). Tika konstatēts, ka aplūkotajā laika posmā izmeklēšanas metodes pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā bija nepietiekamas, salīdzinot ar medicīnas literatūrā rekomendētajām.

Prospektīvi tika analizēti 144 pacienti ar šķidrumu pleiras dobumā. Tika konstatēts, ka CA 125 pacientiem ar malignu pleiras eksudātu ir statistiski ticami augstāks gan pleiras punktātā, gan serumā. Tas liecina, ka CA 125 var kalpot kā papildu marķieris malignu pleiras eksudātu diagnostikā.

Būtiska nozīme dažādu pleiras šķidrumu patoģenēzē ir fibrinolītiskajai sistēmai. Parapneimonisku pleirītu gadījumā fibrinolīze ir kavēta un veidojas norobežotas šķidruma kolekcijas, savukārt malignu pleiras eksudātu gadījumā parasti norobežošanās nenotiek. Iespējams, ietekmējot fibrinolītisko sistēmu, varētu uzlabot dažādas etioloģijas pleiras eksudātu ārstēšanu. Tāpēc darbā pētīts viens no fibrinolītiskās sistēmas marķieriem – protrombīna aktivētāja inhibitors 1 (PAI-1). Tika konstatēts, ka PAI-1 līmenis malignos pleiras eksudātos bija statistiski ticami zemāks nekā parapneimonisku pleirītu gadījumā. Tas var liecināt par procesa tendenci izplatīties ļaundabīgu slimību gadījumā pretēji parapneimonisku pleirītu tendencei norobežoties ar fibrīna septām.

Darbā konstatēts, ka kardiāla hidrotoraksa diferencēšanai informatīvs marķieris ir BNP asins serumā, taču BNP pleiras punktātā papildu diagnostisku informāciju nesniedz.

SUMMARY

Pleural effusion is a frequent complication of different diseases. Depending on pathogenetic mechanism, the effusion is divided into transudates and exudates. The most often cause of transudate is cardiac failure. The most frequent forms of exudates are parapneumonic pleuritis and malignant pleural effusion (MPE). Treatment and prognosis in pleural effusion of different etiology is different so definitive diagnose is very important. Diagnostics of malignant pleural effusion is not always simple, so additional diagnostics markers are still searched for.

The theoretical part of the doctoral thesis summarizes and analyses the literature data in epidemiology, diagnostics and treatment of pleural effusion. The aim of the original study was to find out whether it is possible to improve the diagnostics of malignant pleural effusion by using of tumor or biochemical markers.

To clarify the current situation and significance of the problem, patients diagnosed with pleural effusion from 01.01.2010 to 31.12.2010 at Internal Diseases Departments of Riga East University Hospital were retrospectively reviewed.

To find out the importance of additional biochemical and tumor markers in the diagnostics of MPE, patients with pleural effusion sequentially stationed from 08.08.2011 to 13.06.2014 in the Pulmonology Department of Internal Diseases Clinic of Riga East Clinical University Hospital "Gaiļezers" were prospectively analysed. In addition to routine examinations, B type natriuretic peptide (BNP), plasminogen activator inhibitor – 1 (PAI-1), carcinoembryonic antigen (CEA) and cancer carbohydrate antigen 125 (CA 125) levels in the pleural effusion and serum were analysed.

Pleural effusion was diagnosed in 741 (4.6%) of retrospectively analysed patients. 47% of them were diagnosed with MPE, 29% - with cardiac hydrothorax and 19% - with parapneumonic pleuritis. The mortality rate of patients with pleural effusion was 3 times higher than mortality rate of all treated patients total (14.1% and 4.4% respectively). It was established that the examination methods for patients with pleural effusion were insufficient during the analysed period.

144 patients with pleural effusion were analysed prospectively. It was established that CA 125 level in patients with MPE is statistically higher both in pleural effusion and in serum hence CA 125 can serve as additional marker in diagnostics of MPE.

Fibrinolytic system has significant role in pathogenesis of different pleural effusions. In case of parapneumonic pleuritis, fibrinolysis is delayed and loculated effusions occur, but in case of MPE loculation commonly doesn't appear. Probably the treatment of pleural effusion of

different etiology could be improved by influencing the fibrinolytic system. It was established that the level of PAI-1 in malignant pleural effusion was statistically significant lower than in case of parapneumonic pleuritis. This may indicate the trend of process spread in case of malignant diseases unlike the trend to loculate in case of parapneumonic pleuritis.

An informative marker of cardiac hydrothorax is BNP in serum, but BNP in pleural effusion doesn't provide any additional diagnostic information.

SATURS

SAĪSINĀJUMI	8
IEVADS.....	9
Darba mērķis	10
Darba uzdevumi	10
Darba hipotēze	10
Darba novitāte	11
1. VĒSTURE UN TERMINOLOGĪJA	12
1.1. Vēsture	12
1.2. Terminoloģija.....	13
2. PLEIRAS DOBUMA ANATOMIJA UN FIZIOLOGĪJA	16
3. PATOLOĢISKS ŠĶIDRUMS PLEIRAS DOBUMĀ	19
3.1. Pleiras patoloģijas epidemioloģija un incidence	21
3.2. Transudāts	23
3.3. Eksudāts	23
3.3.1. Pleiras dobuma infekcija, parapneimonisks pleirīts un pleiras empiēma.....	23
3.3.2. Tuberkulozs pleirīts	25
3.3.3. Maligns pleiras eksudāts (MPE).....	25
3.3.4. Pleiras eksudāts plaušu artērijas trombembolijas (PATE) gadījumā	27
3.4. Pleiras šķidruma diagnostikas metodes.....	27
3.4.1. Simptomi	27
3.4.2. Objektīvā izmeklēšana	28
3.4.3. Attēldiagnostika.....	28
3.4.4. Invazīvas pleiras dobuma izmeklēšanas metodes	30
3.4.5. Laboratoras pleiras šķidruma izmeklēšanas metodes.....	34
3.5. Pleiras šķidruma ārstēšanas metodes	48
3.5.1. Transudāta ārstēšana.....	48
3.5.2. Parapneimoniska pleirīta ārstēšana	48
3.5.3. MPE ārstēšana	50
3.6. Maligna pleiras eksudāta aktualitāte no veselības aprūpes sistēmas viedokļa...	54
4. MATERIĀLS UN METODES	56
4.1. Statistiskās analīzes metodes	60
5. REZULTĀTI	61
5.1. Retrospektīvi iegūto datu analīze	61
5.1.2. Pacientu raksturojums	61
5.1.3. Izmeklējumu rezultāti un diagnozes	63
5.2. Prospektīvi iegūto datu analīze	69
5.2.1. Pacientu raksturojums	69
5.2.2. Pleiras šķidruma etioloģijas raksturojums.....	70
5.2.4. Leikocītu sastāvs	73
5.2.5. Citoloģiskā izmeklēšana	74
5.2.6. Bakterioloģiskā analīze	74
5.2.7. Audzēju marķieri.....	75
5.2.8. BNP	79
5.2.9. PAI-1	81
5.2.10. Talka pleiroduze	82
6. DISKUSIJA	83

6.1. Pleiras šķidruma epidemioloģija un etioloģija.....	83
6.2. Pleiras šķidruma diagnostikas metodes.....	86
6.2.1. Bioķīmiskās izmeklēšanas metodes	88
6.2.2. Leikocītu sastāvs	90
6.2.3. Citoloģija.....	91
6.2.4. Bakterioloģija	92
6.2.5. Audzēju marķieri.....	92
6.2.6. BNP	96
6.2.7. PAI-1	97
6.3. Pētījuma rezultātus ietekmējoši faktori.....	99
7. SECINĀJUMI.....	100
8. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	101
9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA	102
10. PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU	113
PATEICĪBAS	115
PIELIKUMI.....	116

SAĪSINĀJUMI

ADA	adenozīndezamināze
BNP	smadzeņu nātrijurētiskais peptīds (angl. <i>brain natriuretic peptide</i>)
CA 125	vēža karbohidrāta antigēns 125
CA 19-9	vēža karbohidrāta antigēns 19-9
CA 15-3	vēža karbohidrāta antigēns 15-3
CEA	karcinoembrionālais antigēns
DT	datortomogrāfija
HU	Hounsfielda vienības
LDH	laktātdehidrogenāze
MPE	maligns pleiras eksudāts
MMN	monomorfās nukleārās šūnas
NT-proBNP	N termināla pro-nātrijurētiskais peptīds (angl. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
NT-proBNP	N termināla pro-nātrijurētiskais peptīds (angl. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
PAI1	plazminogēna aktivatora inhibitors 1
PATE	plaušu artērijas trombembolija
PET	pozitronu emisijas tomogrāfija
PMN	polimorfonukleārās šūnas
RAKUS	Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca
ROC līkne	<i>receiving operating characteristics</i> līkne
US	ultrasonogrāfija
VATS	videoasistēta torakoskopija

IEVADS

Pleiras eksudāts – saturs pleiras dobumā, kas rodas iekaisuma, malignu šūnu proliferācijas un/vai patoloģiski izmainītas kapilāru caurlaidības dēļ, – ir bieža dažādu slimību komplikācija. Tā iemesli galvenokārt ir ļaundabīgi audzēji, pneimonija un tuberkuloze. Kaut gan plaši epidemioloģiskie pētījumi nav pieejami, tomēr pēc literatūras datiem var spriest, ka visbiežākie cēloņi tam, ka pleiras dobumā krājas šķidrums, ir kardiāls hidrotorakss un maligns pleiras eksudāts, bet trešais biežākais iemesls ir parapneimonisks pleirīts (*Marel et al.*, 1993; *Zablockis et al.*, 2002; *Valdes et al.*, 1996; *Broadus et al.*, 2016). Dažādas etioloģijas pleiras šķidrumu ārstēšana un prognoze būtiski atšķiras, tāpēc ir svarīgi katrā gadījumā precizēt etioloģiju. Kardiāla hidrotoraksa diagnostika klīniskajā praksē grūtības parasti nesagādā, bet malignu pleiras eksudātu (MPE) diagnosticēt var būt sarežģīti, īpaši tādēļ, ka ne visur ir pieejama torakoskopija patoloģisko audu materiāla iegūšanai un tālākai histoloģiskai analīzei. Tāpēc ne tikai pasaulē, bet arī Latvijā ir svarīgi meklēt citus pieejamus, relatīvi lētus marķierus šo pleiras eksudātu diagnostikai.

Visbiežāk ar malignu eksudātu komplicējas plaušu vēzis vīriešiem un krūts vēzis sievietēm (*Roberts et al.*, 2010). Latvijā precīzu datu par malignu pleiras eksudātu biežumu nav, bet pēc Slimību profilakses un kontroles centra datiem 2015. gadā reģistrēti 11 123 pacienti ar no jauna diagnosticētu vēzi, no kuriem 1001 konstatēts plaušu un bronhu vēzis un 1167 – krūts vēzis (Veselības ministrijas slimību profilakses un kontroles centrs, 2015). Plaušu slimību speciālistu klīniskajā praksē maligni pleiras eksudāti ir bieži sastopama un ne vienmēr viegli risināma problēma. Šobrīd pasaulē nav daudz rekomendāciju, kā rīkoties pleiras šķidruma gadījumā, – pēdējās ir 2014. gada spāņu vadlīnijas 2014. gada (*Villena Garrido et al.*, 2014) un 2010. gada Britu torakālās asociācijas publicētās vadlīnijas, ko izstrādājusi Pleiras slimību vadlīniju grupa (*Du Rand I., Hooper C., MuccDuff A., Roberts M. E., Davies H. E., Rahman N. M., Havelock T. et al.*, 2010). Latvijā vadlīnijas nav izstrādātas un, kaut arī ar šādu patoloģiju ikdienas praksē var saskarties ikviens ārsts, kas strādā slimnīcā un arī ambulatorā praksē, šī tēma dažādos tālākizglītības pasākumos tiek aktualizēta reti. Konvencionālās metodes – pleiras dobuma satura klīniska, bioķīmiska un citoloģiska izmeklēšana – ne vienmēr ir pietiekami informatīvas, lai ātri un ticami precizētu pleiras eksudāta etioloģiju un izvēlētos turpmākās diagnostiskas un ārstēšanas metodes, tāpēc Eiropas Respiratorās savienības (*European Respiratory Society*) un Amerikas Torakālās asociācijas (*American Thoracic Society*) 2001. gada ziņojumā par malignu pleiras eksudātu ārstēšanas taktiku kā viens no izpētes virzieniem šajā jomā tiek rekomendēta jaunu maligna eksudāta marķieru identifikācija

(Antony *et al.*, 2001). Pleiras eksudāta diferenciāldiagnostikā tiek piedāvātas citas bioloģiski aktīvas vielas – interferons gamma, interleikīns 6, vaskulārais endotēlija augšanas faktors, tumora nekrozes faktors alfa u. c. (Daniil *et al.*, 2007; Thomas *et al.*, 2016; Faflora *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2016), bet pagaidām nav noskaidrota intrapleirālās fibrinolītiskās sistēmas aktivitāte (Philip-Joet *et al.*, 1995; Chung *et al.*, 2003). Zināms, ka fibrinolītiskās sistēmas aktivitāte plazmā ir saistīta ar iekaisuma aktivitāti, turklāt plazminogēna inhibitora 1 (PAI-1) aktivitāte malignos eksudātos varētu būt augstāka nekā iekaisīga rakstura eksudātos (Chung *et al.*, 2003). Ir pētījumi par audzēju marķieru CA 125 un CEA koncentrāciju pleiras eksudātā un to atkarību no audzēja histoloģiskā tipa. Ņemot vērā visu iepriekš minēto, promocijas darbā meklēta atbilde uz jautājumiem, vai ar papildu bioķīmisko un onkoloģisko marķieru palīdzību varētu uzlabot MPE diagnostiku.

Darba mērķis

Noskaidrot, vai, izmantojot papildu bioķīmiskos un onkoloģiskos marķierus, ir iespējams uzlabot malignu pleiras eksudātu diagnostiku.

Darba uzdevumi

1. Izanalizēt pieejamo literatūru par šķidrumu pleiras dobumā, tā diagnostiku un diferenciāldiagnostiku.
2. Noskaidrot dažādas etioloģijas pleiras šķidruma, tostarp malignu pleiras eksudātu, pacientu skaitu SIA RAKUS “Gaīlezers” iekšķīgo slimību nodaļās viena gada laikā.
3. Izpētīt klīniskajā praksē lietotās pleiras eksudātu diagnostiskas metodes.
4. Noskaidrot, vai, izmantojot papildu bioķīmiskos (PAI-1, BNP) un onkoloģiskos (CEA un CA 125) marķierus, palielinās pleiras punktāta laboratoro izmeklēšanas metožu jutība malignu pleiras eksudātu diferencēšanā.
5. Formulēt rekomendācijas šķidruma pleiras dobumā diagnostikai.

Darba hipotēze

Papildus nosakot bioķīmisko un onkoloģisko marķieru koncentrāciju pleiras dobuma šķidrumā, var būtiski uzlabot malignu pleiras eksudātu diferencēšanu no citas etioloģijas šķidruma pleiras dobumā.

Darba novitāte

Līdz šim dati par pacientiem, kam stacionārā konstatēta pleiras patoloģija, analizēti reti. Darbā pētīta fibrinolītisko parametru (PAI-1) un audzēja marķieru koncentrācijas serumā un pleiras eksudātā līdz šim neskaidrā nozīme pleiras patoloģijas diagnostikas un ārstēšanas algoritmā.

1. VĒSTURE UN TERMINOLOĢIJA

1.1. Vēsture

Ļoti ilgi pleira kā anatomiska vienība nebija pazīstama. Senajiem grieķiem vārds *pleuron* apzīmēja sānu, bet to parasti neattiecināja uz cilvēkiem, bet gan lietoja mitoloģijā, zooloģijā, ģeometrijā un botānikā.

Pirmais membrānas jēdzienu ieviesa Aristotelis (384–322. g. p. m. ē.), kurš rakstīja, ka visiem dzīvniekiem, kuriem ir asinis, ir arī membrānas, kas aptver gan kaulus, gan orgānus. Līdzīgi domāja *Erasistratus* (310–250. g. p. m. ē.) no Aleksandrijas skolas, kurš atšķīra slimību, kas skar plaušu, no slimības, kas skar *hymen hypozocota*, kas apņem plaušu. Galēns (120.–200. g. m. ē.) turpināja šo uzskatu, aprakstot *membrana succingens*, kas pārklāj krūšu kurvja orgānus līdzīgi kā vēdera dobuma orgānus pārklāj peritonejs. Viņš uzskatīja, ka šī membrāna ir paredzēta plaušu aizsardzībai no berzēšanās pret ribām elpošanas laikā. Tikai renesanses laikā, kad plaši tika veiktas autopsijas, *Mondino de Liuzzi* (1274.–1326.) pleiras dobumu aprakstīja samērā precīzi, turklāt piebilstot, ka pleiras dobums aizkavē tajā radušos strutu izplatīšanos uz citiem orgāniem un membrānā, kas izklāj krūšu kurvja dobumu, ir daudz nervu struktūru, tāpēc tā ir ļoti jutīga un iekaisuma rezultātā cilvēkam ir stipras sāpes. Vistuvāk mūsdienu priekšstatam par pleiras dobumu nonāca *Fracois Xavier Bichat* (1771.–1802.), kurš aprakstīja ne tikai pleiras pārklājošo funkciju, bet arī konstatēja, ka pleira pastāvīgi izdala un reabsorbē serozu šķidrumu, turklāt piedalās orgānu kustības nodrošināšanā (*Tassi et al.*, 2008).

Pirmā pleiras slimība, kas tika aprakstīta, ir pleirīts. Hiopkrāts Aforismos (400. g. p. m. ē.) to piemin kā slimību, kuras simptomi ir klepus, sāpes sēnā, ortopnoe un drudzis. Pēc Hipokrāta vārdiem, pleirīts, kas neizzūd 14 dienās, kļūst par empiēmu. Empiēmas ārstēšanā Hipokrāts ieteica empiēmas drenēšanu caur muti, izraisot vemšanu, vai arī caur taisno zarnu, izraisot caureju, tomēr viņš arī pirmais aprakstījis atvērto drenāžu, kad jāizdara slīps grieziens zemākajā interkostālajā spraugā un jāperforē riba vai jāizņem tās fragments, lai strutas varētu drenēties uz āru. Prognozi Hipokrāts novērtēja pēc šķidruma, kas izdalās – ja tās ir strutas, tad pacients dzīvos, bet, ja strutas ir sajauktas ar asinīm, gļotām un ir smirdošas, cilvēks mirs. Mirstība no pleiras infekcijas tiešām bija ļoti augsta: tiek lēsts, ka no 400 g. p. m. ē. līdz 1500 g. m. ē. tā sasniedza 80 %, līdz pat 1900. gadam mirstība bija 50 % gadījumu, savukārt līdz 1950. gadam mirstība bija 30 % gadījumu un tikai pēc tam pakāpeniski samazinājās līdz mūsdienu līmenim (*Tassi et al.*, 2008).

Pleiras audzēji rakstos pirmo reizi minēti 1767. gadā (*Joseph Lietaud*), savukārt *Laennec* 1819. gadā publicēja darbu *L'Auscultation Mediate*, kurā pirmo reizi pleirītu iedalīja

akūtā un hroniskā. Damuazo (*Damoiseau*) 1828. gadā un Eliss (*Ellis*) 1874. gadā aprakstīja, ka perkutoram pieslāpējumam ir lokveida robeža, ko mēs joprojām pazīstam kā Elisa–Damuazo līniju. Pamatus mūsdienu izpratnei par pleiras punkciju lika Bostonas iekšķīgo slimību ārsts *Henry Bowditch*, kurš 1852. gadā publicēja rezultātus par 65 viņa veiktajām paracentēzēm, pamatojot, ka punkcija ir viegli veicama invazīva procedūra un nav jāuzskata par ekstrēmi bīstamu manipulāciju, kā tika uzskatīts 2 gadu tūkstošus pirms viņa. 1882. gadā *Ehrlic* pirmo reizi konstatēja ļaundabīgas šūnas pleiras punktātā. Pirmo torakoskopiju *Samuel Gordon* aprakstīja 1866. gadā, tomēr sistemātiski torakoskopiju pleiras patoloģijas gadījumos sāka izmantot *Hans Christian Jacobaeus* 1910. gadā, bet pirmo torakoskopijas laikā diagnosticēto mezoteliomas gadījumu aprakstīja tikai 1939. gadā *Sergent* un *Kaurilsky*. Zemūdens drenāžas sistēmas ieviesa 19. gadsimtā – 1877. gadā, kad *Gothards Bīlavs* (*Gotthard Bülow*) to sāka izmantot empiēmas drenāžai. Zemūdens drenāžas sistēmas līdz šai dienai dažkārt dēvē par Bīlava sistēmām (*Tassi et al.*, 2008).

Ļoti strauji pleiras dobuma slimību ārstēšana sāka attīstīties 20. gadsimta otrajā pusē, attīstoties antibakteriālai terapijai un dažādām invazīvām manipulācijām.

1.2. Terminoloģija

Latviešu valodā dažādu zinātnē izmantojamo terminu lietošanu nosaka Latvijas Zinātņu akadēmijas terminoloģijas komisija, kuras Medicīnas Terminoloģijas apakškomisiju vada profesors Māris Baltiņš un kura nodarbojas ar medicīnas terminiem latviešu valodā. Termini tiek publicēti brīvpieejas Akadēmiskā Terminu datubāzē *AkadTerm*. Saistībā ar vārda sakni “pleir–” šajā datubāzē atrodami divi šķirķļi – “pleira” un “pleiras bojājums”, bet pleiras slimību termini pagaidām šeit nav atrodami.

Kristapa Rudzīša *Terminologia Medica* (Rudzītis, 2005.) latīņu termins *Pleuritis* tulkots kā pleirīts ar skaidrojumu “pleiras iekaisums”, turpat sīkāk izšķirot *pleuritis adhesiva* – adhezīvais pleirīts, kad veidojas saaugumi starp plaušu un parietālo pleiru; *pleuritis cholesterinica* – eksudatīvais pleirīts, kura šķidrumā ir holesterīns; *pleuritis chylosa* – hiloza pleirīts; *pleuritis circumscripta* – norobežotais pleirīts; *pleuritis costalis* – krūšu plēves iekaisums, *pleuritis diffusa* – pleirīts, kas skar visu pleiru; *pleuritis exudativa*, sinonīms *humida*, *serofibrinosa* – eksudatīvais jeb slapjais pleirīts, kas rada serofibrinoza šķidruma uzkrāšanos pleiras dobumā, tā cēlonis visbiežāk ir tuberkuloze vai akūts reimatisms; *pleuritis fibrinosa* – sausais pleirīts ar fibrinoziem aplikumiem uz pleiras, *pleuritis haemorrhagica* – eksudatīvais pleirīts ar asiņainu šķidrumu, *pleuritis metapneumonica* – pleirīts, kas radies pēc pneimonijas,

pleuritis parapneumonica – pleirīts, kas radies pneimonijas laikā, *pleuritis purulenta* vai *pleuritis suppurativa*, sinonīms *empyema pleurae*, *pleuritis seroza* – pleirīts ar serozu eksudātu.

Šķirklīm *Hydrothorax* (sinonīms *hydrops pleurae*) tulkojums ir hidrotorakss, serozs šķidrums pleiras dobumā. Šķirklīm *Hydrops* tulkojums ir ūdenssērga, šķidruma (transudāta) uzkrāšanās audos vai ķermeņa iekšējos dobumos. Izskaņa *-itis* norāda uz iekaisuma procesu (Rudzītis, 2005).

Latviešu valodā pleiras patoloģijas jomā šobrīd nav stingru norāžu, kādi termini kādos gadījumos jālieto. Praksē ļoti bieži tiek lietots jēdziens “pleiras izsvīdums”. Akadēmiskajā terminu datubāzē termins “izsvīdums” netiek saistīts ar terminu “pleira”, savukārt latviešu valodas skaidrojošajā brīvpieejas vārdnīcā “Tēzaurs” šim vārdam ir vairākas nozīmes: pirmā – kā rezultāts darbības vārdam “izsvīt” – izdalīt no organisma sviedrus vai izdalīties šķidruma veidā (par augiem). Otrā – pārklājuma atsevišķu sastāvdaļu (krāsvielu, pildvielu, plastifikatoru) migrācija uz pārklājuma virsmas, mainot tā vizuālo kvalitāti un ekspluatācijas īpašības. Jādomā, ka termins “pleiras izsvīdums” ir krievu valodas termina *плевральный выном* kalks latviešu valodā. Šobrīd šis termins tiek lietots tādā pašā nozīmē kā angļu termins *pleural effusion*, kas nozīmē jebkuras etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā. Ņemot vērā iepriekš aprakstīto, šajā darbā nolemts vārdu “izsvīdums” nelietot, aizstājot to ar vārdu “šķidrums”.

Attīstoties izpratnei par pleiras šķidruma veidošanās diviem dažādiem ļoti būtiski atšķirīgiem mehānismiem, kuru rezultātā rodas vai nu transudāts, vai arī eksudāts, arī terminoloģijā būtu nepieciešams atspoguļot šīs divas būtiski atšķirīgās slimības.

Latviešu valodā bieži nepamatoti tiek lietots termins “hidrotorakss”, apzīmējot jebkuras etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā. Rudzīša vārdnīcā *hydrothorax* ir sinonīms terminam *hydrops pleurae*, kas nozīmē transudāta uzkrāšanos pleiras dobumā. Jāatzīmē arī, ka termins “serozs” netiek lietots kā sinonīms vārdam “transudatīvs”. Tāpēc šo terminu vajadzētu lietot tikai tad, kad runa ir par transudāta uzkrāšanos pleiras dobumā (piemēram, kardiāls hidrotorakss, hepātisks hidrotorakss). Tāpat arī dažkārt nepamatoti tiek lietots termins “eksudāts”, ar to apzīmējot jebkuras izcelsmes šķidrumu. Termins “eksudāts” būtu jālieto gadījumos, kad šķidrums pleiras dobumā patiešām ir eksudāts pēc izcelsmes mehānisma un bioķīmiskajām īpašībām. Terminu “pleirīts” ir grūti attiecināt uz visiem eksudātu gadījumiem (piemēram, karcinomatozs pleirīts), tā kā iekaisīga procesa patoģenēza atšķiras no ļaundabīga procesa patoģenēzes. Tāpēc šajā darbā tiek izmantots termins “maligns pleiras eksudāts”, apzināti lietojot vārdu “maligns” (latīniski *malus* – ļauns, slikts), kas ir termins, kuru tradicionāli pieņemts lietot galvenokārt saistībā ar ļaundabīgiem audzējiem pretstatā latviešu vārdam “ļaundabīgs”, kuru var lietot arī tad, ja slimībai nav saistības ar ļaundabīgu šūnu

proliferāciju, piemēram “ļaundabīga hipertensija”. Ja eksudāts pleiras dobumā radies pneimonijas dēļ, tad to sauc par parapneimonisku pleirītu, kura sinonīms ir parapneimonisks eksudāts.

2. PLEIRAS DOBUMA ANATOMIJA UN FIZIOLOĢIJA

Pleiras dobums ir sprauga starp pleiras lapiņām un fizioloģiskos apstākļos ir vidēji 10–20 µm plats. To izklāj viscerālā pleira, kas pārklāj plaušu un parietālā pleira, kas pārklāj krūšu kurvja sienu no iekšpuses un diafragmu. Abas pleiras lapiņas savienojās pie plaušu saknes, bet pleiras dobumā viscerālā un parietālā pleira normālos apstākļos saskaras minimāli, tāpēc pleiras dobums ir reāls nevis potenciāls dobums (*Albertine et al.*, 1991). Pleiras dobumā ir neliels daudzums šķidruma – vidēji 0,1–0,2 ml/kg ķermeņa svara (*Lai-Fook et al.*, 2004). Šis šķidrums pārklāj visu pleiras virsmu apmēram 1000 cm² laukumā.

Histoloģiski pleiru veido 5 slāņi:

- 1) vienkārtains mezotēlija šūnu slānis;
- 2) plāns virspusējais saistaudu slānis, kas ietver arī bazālo plātnīti;
- 3) virspusējais elastīgais slānis;
- 4) irdens saistaudu slānis;
- 5) dziļais, fibroelastīgais slānis.

2.1. attēls. Viscerālās pleiras histoloģiskā uzbūve (Foto no Māra Spergas (RAKUS) arhīva)

Robeža starp virspusējo saistaudu slāni un elastīgo šķiedru slāni nav noteikta. Irdenajā saistaudu slānī atrodas taukaudi, fibroblasti, tuklās šūnas un citas mononukleāras šūnas,

asinsvadi, nervi un limfvadi. Dziļais fibroelastīgais slānis cieši saistīts un bieži vien saplūst ar plaušu parenhīmu, videni, diafragmu, krūšu kurvja muskuļiem un ribām (*Light et al.*, 2003).

Pleiru veido viens mezotēlija šūnu slānis. Mezotēlija šūnām ir 3–5 μm mikroskopstiņas (*Broaddus et al.*, 2016). Dažādām zīdītāju sugām viscerālās pleiras biezums ir dažāds. Cilvēkam, tāpat kā aitām, zirgiem, cūkām un govīm ir “bieza” viscerālā pleira (25–100 μm) (*Albertine et al.*, 1982, *McLaughlin et al.*, 1961), bet, piemēram, suņiem, trušiem, pelēm un žurkām ir “plāna” viscerālā pleira – no 5 līdz 20 μm (*Oldmixon et al.*, 1982). Pleiras biezums atkarīgs no saistaudu slāņa biezuma zem mezotēlija šūnām. Sugām ar “biezu” viscerālo pleiru tās asinsapgādi nodrošina lielais asinsrites loks caur bronhiālām artērijām, bet sugām ar “plānu” viscerālo pleiru asinsapgādi nodrošina mazais asinsrites loks caur plaušu artērijām. Šādu atšķirību iemesls pagaidām nav zināms (*Broaddus et al.*, 2016). Parietālai pleirai zem mezotēlija ar skropstiņām klātā šūnu slāņa visām zīdītāju sugām ir plāns saistaudu slānis, kas satur lielā asinsrites loka asinsvadus, nervus un limfvadus (*Albertine et al.*, 1984). Parietālās pleirā starp mezotēlija šūnām galvenokārt kaudālā rajonā daudzām zīdītāju sugām, t.sk., cilvēkam ir konstatētas atveres ar diametru 2–10 μm – stomas, kuras nodrošina limfvadu un pleiras dobuma savienojumu, caur kuru virzienā uz limfvadiem virzās šūnas un makromolekulas (*Agostoni et al.*, 2007).

Parietālās pleiras asinsapgāde notiek caur lielā loka artērijām un venozās asinis plūst uz lielā loka vēnām. Viscerālo pleiru arī apgādā lielā asinsrites loka artērijas, kas atdalās no bronhiālām artērijām, bet, atšķirībā no parietālās pleiras, venozās asinis aizplūst uz mazā loka venozo sistēmu. Limfa nonāk dažādos reģionālos limfmezglos, tomēr kopumā uz labo limfātisko vadu vai *d. thoracicus* (*Weinberger et al.*, 2013).

Parietālā pleira satur daudz sensoro nervgalu, kas ir interkostālo vai diafragmālo nervu zaru nobeigumi, tāpēc parietālā pleirā var veidoties spēcīgi sāpju impulsi. Sāpju lokalizācija interkostālo nervu kairinājuma gadījumā ir krūšu kurvja siena, bet diafragmālā nerva kairinājuma gadījumā sāpes var irradiēt arī uz plecu (*Broaddus et al.*, 2016). Arī viscerālā pleirā ir atklāti sensorie nervgali, kas arī var radīt sāpju vai elpas trūkuma sajūtas (*Pintelon*, 2007). Pleiras saaugumi var saturēt nervu šķiedras, kas izskaidro sāpes pēc torakotomijas un talka pleiroduēzes (*Montes et al.*, 2006).

Pēdējos 20 gados tiek uzskatīts, ka normā pleiras dobuma šķidrums drenējas no lielā asinsrites loka asinsvadiem abās pleiras lapiņās un aizplūst no pleiras caur parietālās pleiras limfātisko sistēmu (*Broaddus et al.*, 2016). Fizioloģiski pleiras dobuma šķidrums ir plazmas ultrafiltrāts. Tā filtrāciju ietekmē dažādi spēki – hidrostatiskais un osmotiskais spiediens

kapilāros un perikapilārā telpā. Šo spēku iedarbību pieņemts aprakstīt ar Stārlinga likumu, kas raksturo šķidruma kustību starp vaskulāro un ekstravaskulāro telpu visās ķermeņa daļās:

$$\text{Šķidruma kustība} = K[(P_c - P_{is}) - \sigma(COP_c - COP_{is})],$$

kur K = filtrācijas koeficients (pleiras virsmas permiabilitātes rādītājs), P = hidrostatiskais spiediens, COP – koloīdosmotiskais spiediens, σ – kapilāru olbaltumvielu caurlaidības lielums, c = kapilārā telpa, is = intersticiālā telpa.

Šinī gadījumā intersticiālā telpa ir pleiras dobums un koloīdosmotiskais spiediens – pleiras šķidruma spiediens. Hidrostatiskais spiediens pleiras dobumā ir negatīvs, t. i., - 5 mmH₂O, plaušām aizņemot funkcionālās reziduālās kapacitātes tilpumu un - 30 mmH₂O – totālas plaušu kapacitātes tilpumu. Galvenais faktors, kas ietekmē šķidruma filtrāciju no kapilāriem uz pleiras dobumu, ir spiedienu starpība starp pozitīvo hidrostatisko spiedienu asinsvados un negatīvo hidrostatisko spiedienu pleiras dobumā (*Broaddus et al.*, 2016; *Weinberger et al.*, 2013).

Pleiras šķidruma un tā sastāvā esošo šūnu un proteīnu resorbcija notiek caur parietālās pleiras stomām limfātiskajos vados. Tiek uzskatīts, ka šķidruma kustību caur limfvadu vārstuļiem nodrošina elpošanas kustības (*Broaddus et al.*, 2016).

3. PATOLOĢISKS ŠĶIDRUMS PLEIRAS DOBUMĀ

Fizioloģiski pleiras šķidruma filtrācija uz pleiras dobumu un resorbcija no pleiras dobuma ir līdzsvarā, tāpēc palielināts šķidruma daudzums neveidojas. Tomēr daudzu slimību gadījumos ir traucēta vai nu šķidruma filtrācija vai resorbcija, bet visbiežāk abi divi procesi, kā rezultātā pleiras dobumā uzkrājas lieks šķidrums. Pleiras dobumā dažādu patoloģiju rezultātā var nonākt arī cits šķidrums, piemēram, limfa, cerebrospinālais šķidrums, urīns, asinis. Pierādīts, ka resorbcijas traucējumi rodas limfvadu un stomu obstrukcijas rezultātā, galvenokārt tuberkulozes un malignu pleiras slimību gadījumos (*Broaddus et al.*, 2016).

Izmaiņas jebkurā no Stārlinga likuma lielumiem var izraisīt šķidruma apmaiņas traucējumus. Praksē šos traucējumus iedala divās grupās: pirmā – izmaiņas pleiras caurlaidībā, t.i., izmaiņas filtrācijas koeficients K un kapilāru olbaltumvielu caurlaidības koeficients σ . Šinī gadījumā caur pleiru izfiltrējas lielāks šķidruma daudzums un lielākas molekulas asins sastāvdaļas, tostarp olbaltumvielas. Otrā – izmaiņas hidrostatiskā un osmotiskā spiediena izmaiņas parietālās un viscerālās pleiras kapilāros bez pleiras caurlaidības izmaiņām. Pirmajā gadījumā patoloģiskais pleiras šķidrums satur daudz olbaltumvielu un to sauc par eksudātu. Otrajā gadījumā patoloģiskais šķidrums pleiras dobumā joprojām ir plazmas ultrafiltrāts un to pieņemts saukt par transudātu (*Broaddus et al.*, 2016).

Transudāti ir dažādi zemas olbaltumvielu koncentrācijas šķidrumi, lielākajā to daļā cēlonis ir sirds mazspēja. Šajos gadījumos šķidrums vispirms nokļūst plaušu interstīcijā un tālāk paaugstināta hidrostatiskā spiediena rezultātā pleiras dobumā (*Wiener-Kronish et al.*, 1993). Transudāts nefrotiskā sindroma gadījumā pleiras dobumā nokļūst samazināta osmotiskā spiediena rezultātā, bet transudāts aknu cirozes gadījumā vai peritoneālās dialīzes šķidrums no vēdera dobuma pleiras dobumā caur makroskopiskām diafragmas atverēm nokļūst subatmosfēriskā pleiras dobuma spiediena dēļ.

Transudāti novērojami šādu patoloģiju gadījumos (*Broaddus et al.*, 2016):

- sirds mazspēja;
- aknu mazspēja ar portālu hipertensiju un ascītu;
- nefrotisks sindroms;
- peritoneālā dialīze;
- urinotorakss;
- miksedēma;
- V.cava kompresijas sindroms;
- subarahnoidālapleirāla fistula.

Eksudāti rodas pleiras, plaušas vai citu blakus esošo audu kapilāru sienas caurlaidības paaugstināšanās rezultātā. Eksudāti, kas saistīti ar iekaisumu plaušas audos (pneimonija, plaušu artērijas trombembolija – PATE), iespējams, rodas no augstas olbaltumvielu koncentrācijas šķidruma tūskas plaušu audos. Eksudāti var rasties arī pleiras lapīnu bojājuma dēļ (iekaisums, infekcija, malignitāte). Eksudāts pleiras dobumā var nokļūt arī no videnes (barības vada ruptūra vai hilotorakss), retroperitoneālās telpas (aizkuņģa dziedzera pseidocista) vai no vēdera dobuma (ascīts ar spontānu bakteriālu peritonītu vai Meigsa sindroms). Tā kā šķidruma absorbcijas ātrums limfātiskajā sistēmā neizmaina olbaltumvielu koncentrāciju, tad tā dod informāciju tikai par šķidruma veidošanās nevis absorbcijas mehānismiem un limfvadu stāvokli (*Broadus et al.*, 2016).

Eksudāti novērojami šādu slimību gadījumos (*Broadus et al.*, 2016):

- Ļaundabīgas slimības:
 - Mezotelioma;
 - Metastātiski audzēji;
 - Limfomas;
- Infekcijas slimības:
 - Bakteriālas infekcijas (visbiežāk pneimonija);
 - Aktinomikoze un nokardioze;
 - Sēņu infekcijas;
 - Vīrusu infekcijas;
 - Tuberkuloze;
 - Parazītu invāzijas;
- Gastrointestinālas slimības:
 - Barības vada perforācija;
 - Intraabdomināls abscess;
 - Iekaisuma procesi vēdera dobuma orgānos;
- Saistaudu slimības:
 - Reimatoīdais artrīts;
 - Sistēmsikā sarkanā vilkēde;
 - Šegrēna sindroms;
 - Imunoblastiskā limfadenopātija;
 - Granulomatoze ar poliangītu (Vegenera sindroms);
 - Eozinofilā granulomatoze ar poliangītu (Čērdža–Strosas sindroms);
- Pleirīts pēc sirds operācijām;

- Azbestoze;
- Sarkoidoze;
- Urēmija;
- Meigsa sindroms;
- Olnīcu hiperstimulācijas sindroms;
- Dzelteno nagu sindroms;
- Medikamentu izraisīti pleirīti:
 - Nitrofurantoīns;
 - Dantrolēns;
 - Bromkriptīns;
 - Amiodarons;
- Staru terapija;
- Hemotorakss;
- Hilotorakss.

Primāra pleiras patoloģija ir tikai divas no minētajām slimībām – tuberkulozs pleirīts un mezotelioma, pārējos gadījumos šķidrums pleiras dobumā rodas kā komplikācija kāda cita orgāna patoloģijai.

Visbiežāk sastopamās etioloģijas šķidrums pleiras dobumā ir kardiāls hidrotorakss, parapneimonisks pleirīts un maligns pleiras eksudāts (MPE) (*Broaddus et al.*, 2016).

3.1. Pleiras patoloģijas epidemioloģija un incidence

Nemot vērā faktu, ka šķidrums pleiras dobumā visbiežāk nav primāra pleiras slimība, bet gan kādas citas slimības komplikācija vai izpausme, tad epidemioloģiskos datus par šīs patoloģijas incidenci savākt ir grūti. Pētījumos par šķidrumu pleiras dobumā vislielākā vērība parasti tiek pievērsta diagnostikas un ārstēšanas taktikai. Eksistē pavisam nedaudzi maza slimnieku skaita pētījumi, kuru mērķis ir noskaidrot pleiras patoloģijas incidenci.

Līdz šim vislabākā dizaina pētījumu publicējis *Marel* ar kolēģiem. Viņi 1993. gada laikā stingri definētā Bohēmijas reģionā, kurā ir 44 000 iedzīvotāju, identificēja visus pacientus ar šķidrumu pleiras dobumā un konstatēja, ka gada laikā šādu pacientu bija 142 (93 – dzīviem pacientiem, 49 – autopsijās), t. i., pleiras šķidruma incidence šajā reģionā bija 0,32 %. Visbiežāk šķidrums pleiras dobumā bija sirds mazspējas dēļ (46 %), 22 % konstatēja MPE, 17 % – parapneimonisku eksudātu, 5,6 % – PATE. Citas etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā bija mazāk – intraabdominālus procesus konstatēja 4 pacientiem, urēmiju – 2, miksedēmu – 1,

reimatoīdo pleirītu – 1 un citas etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā, tostarp hemotoraksu, – 6 pacientiem (*Marel et al.*, 1993).

Arī pētījumi par dažādu etioloģisko faktoru izraisīta pleiras dobuma šķidruma incidenci nav viegli veicami. Jādomā, ka etioloģiskie faktori dažādos reģionos atšķirās. Tā, piemēram, reģionos ar augstu tuberkulozes izplatību samērā lielu daļu no visiem šķidrumiem pleiras dobumā aizņem tuberkulozie pleirīti. *Valdes* un kolēģi 1996. gadā publicētajā rakstā ziņoja par 5 gadus ilgu prospektīvu daudzcentru pētījumu, kurā iekļauti 642 pacienti ar šķidrumu pleiras dobumā. Starp šiem pacientiem visbiežākais pleiras dobuma eksudāta iemesls bija tuberkuloze (25 %), MPE konstatēja 22,9 % pacientu, hronisku sirds mazspēju – 17,9 % pacientu. Sīkāk analizējot MPE grupu, konstatēja, ka visbiežākais cēlonis ir plaušu vēzis (32,6 %), krūts vēzis konstatēja 11,5 %, limfomu – 10,8 % un nezināmas lokalizācijas audzēji – 14,3% gadījumu no visiem MPE (*Valdes et al.*, 1996). *Liam* ar kolēģiem retrospektīvi pētīja eksudātu etioloģiskos faktorus 4 gadu ilgā laika posmā reģionā ar izplatītu tuberkulozi un konstatēja, ka starp 186 pacientiem 44,1% diagnosticēja tuberkulozu pleirītu, bet 29 % pacientu – MPE. Arī Ziemeļlībānā pētījumā ar 165 pacientiem ar dažādas etioloģijas pleiras eksudātu konstatēts, ka 43,7% pacientiem eksudātā cēlonis bija tuberkuloze, bet 32,1 – MPE (*Kalaajieh*, 2001). Savukārt Kauņā veiktā pētījumā analizēta 200 pacienti ar šķidrumu pleiras dobumā, no kuriem tuberkuloze bija tikai 6% paientu, MPE – 16 %, parpapneimonisks eksudāts – 13 %, PATE – 5,5 % pacientu, bet 24 % pacientu šķidrums bija transudāts.

Kaut gan nav pieejami epidemioloģiski pētījumi par malignu pleiras eksudātu incidenci, tomēr ir aplēsts, ka ASV katru gadu saslimst 150 000–200 000 cilvēku (*Antony et al.*, 2001), bet Lielbritānijā ir 50 000 jaunu gadījumu gadā (*Rahman et al.*, 2010). Apmēram 30 % pacientu tā ir pirmā malignitātes manifestācija. Maligni pleiras eksudāti sastāda lielāko daļu no visiem pleiras dobuma eksudātiem – 42 %–77 % (*Marel et al.*, 1993., *Valdes et al.*, 1996).

Vairāki pētījumi veikti par primārā pleiras audzēja mezoteliomas incidenci, kura ir atkarīga no azbesta ekspozīcijas intensitātes un ilguma uz iedzīvotājiem un tāpēc dažādās valstīs ir ļoti dažāda. Tā, piemēram, Islandē 2014. gadā mezoteliomas incidence bija 21,4 / 1 000 000 vīriešu un 5,6 / 1 000 000 sieviešu gadā (*Tomasson et al.*, 2016). Savukārt *Montanaro* un kolēģu 2003. gadā publicētie dati par mezoteliomas incidenci Eiropā, kas iegūti, apkopojot datus no lokāliem vēža reģistriem un datus par azbesta ekspozīcijas izmaiņām 1986. līdz 1995. gados, parāda, ka saslimstība ar mezoteliomu variē no 8 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju gadā Skotijā, Anglijā un Nīderlandē līdz mazāk nekā 1 gadījumu uz 100 000 Spānijā – incidence 0,96. Igaunijā mezoteliomas incidence bij 0,85, Polijā – 0,85, Dienvidslāvijā – 0,56.

3.2. Transudāts

Transudāts pleiras dobumā var izveidoties dažādu slimību gadījumos – sirds mazspējas, nieru mazspējas un aknu mazspējas pacientiem. Kaut arī neeksistē plaši pārliecinoši pētījumi par transudāta incidenci dažādu patoloģiju gadījumos, tomēr ir skaidrs, ka kardiāls hidrotorakss ir visbiežāk sastopamais transudātu veids. Lai gan piejāmu pētījumu šajā jomā ir maz, tomēr ir skaidrs, ka hroniskas dekompensētas sirds mazspējas pacientiem hidrotoraksa incidence ir augsta. Pētījumā ar 60 dekompensētas sirds mazspējas pacientiem ultrasonoskopiski konstatēja, ka 50 pacientiem (83 %) ir labās puses hidrotorakss, 46 pacientiem (77 %) ir kreisās puses hidrotorakss (*Kataoka et al.*, 2000).

Kardiāls hidrotorakss bieži ir abpusējs, bet, ja tas ir vienpusējs, tad lielākoties to konstatē labās puses pleiras dobumā, iespējams, tādēļ, ka labā plauša ir lielāka apjomā, līdz ar to šeit ir lielāks kopējais asinsvadu tilpums. Biežāk kardiālu hidrotoraksu novēro pacientiem, kuriem ir arī rentgenoloģiskas vai datortomogrāfiskas plaušu tūskas pazīmes (*Broaddus et al.*, 2016).

Kardiāla hidrotoraksa patoģenēzes pamatā ir paaugstināts spiediens kapilāru gultnē, kādēļ notiek šķidruma filtrācija caur asinsvadu sienām un mezotēliju. Kardiāls hidrotorakss ir transudāts ar zemu olbaltumvielu un šūnu saturu (*Broaddus et al.*, 2016).

3.3. Eksudāts

3.3.1. Pleiras dobuma infekcija, parapneimonisks pleirīts un pleiras empiēma

Iekaisīga rakstura šķidruma gadījumā asinsvadu sienas un mezotēlija membrānas caurlaidību palielina baktēriju, liposaharīdu, citokīnu un hemokīnu iedarbība. Baktēriju sieniņu ražotās vielas piesaistās pie mezotēlija šūnām un stimulē interleikīna 1, interleikīna 8, epitēlija neitrofilo aktivācijas proteīna, tumora nekrozes faktora α un trombocītu aktivētājfaktora produkciju, kā rezultātā asinsvadu sienas caurlaidība palielinās un uz pleiras dobumu migrē neitrofīlie leukocīti un makrofāgi. Parapneimoniskā pleirītā ir paaugstināta prokoagulantu un samazināta fibrinolītiskā aktivitāte, kas stimulē fibrīna izgulsnēšanos pleiras dobumā un paaugstinātu fibroblastu aktivitāti (*Septimus et al.*, 2015).

Parapneimoniska pleirīta attīstību mēdz iedalīt trīs stadijās. Pirmajā – eksudatīvajā stadijā raksturīga ātra sterila eksudāta uzkrāšanās pleiras dobumā paaugstinātas asinsvadu caurlaidības dēļ. Otrajā – fibrobpurulentā – stadijā eksudātā nokļūst baktērijas un sākas arī pastiprināta citokīnu izdalīšanās un šūnu migrācija pleiras dobumā, uz viscerālās un parietālās pleiras lapinām izgulsnējas fibrīns un sāk veidoties norobežoti, ar eksudātu pildīti dobumi.

Trešo stadiju sauc par organizācijas stadiju, tai raksturīga agresīva fibroblastu augšana, kā rezultātā uz pleiras lapiņām izveidojas neelastīga membrāna jeb aplikums. Eksudāts parasti ir biezs, duļķains vai arī ir izveidojušās noformētas strutas. Šinī gadījumā parapneimonisku pleirītu pieņemts saukt par pleiras empiēmu. Retāk iespējama arī baktēriju migrācija tieši no ārpusplaušu infekcijas perēkļa ar asinsplūsmu – šinī gadījumā ļoti ātri veidojas fibropurulentā stadija (Maskell et al., 2016).

Drošu epidemioloģisku datu arī par parapneimonisku pleirītu incidenci pasaulē pēdējos gados nav. Ir zināms, ka ASV gadā ar pneimoniju saslimst apmēram 1 000 000 cilvēku, 60 000 no tiem attīstās empiēma. ASV un Kanādā kopš 1996. gada empiēmu skaits ir pieaudzis pēdējo desmitgažu laikā, turklāt pieaug arī mirstība no empiēmas. Izskaidrojuma saslimstības un mirstības pieaugumam pagaidām nav (Maskell et al., 2016).

Ir zināms, ka ar parapneimonisku pleirītu un pleiras empiēmu divreiz biežāk slimo vīrieši nekā sievietes un riska faktors šīs komplikācijas attīstībai ir diabēts, alkoholisms, dentāla infekcija un aspirācija. Parapneimoniska pleirīta un pleiras empiēmas cēlonis var būt gan sadzīvē iegūtas pneimonijas, gan arī hospitālas pneimonijas. Tāpat infekcija pleiras dobumā var nokļūt no vēdera dobuma, barības vada plīsuma, krūšu kurvja traumas rezultātā, kā arī jatrogēnā ceļā (Maskell et al., 2016).

Vēsturiski pleiras empiēmas izraisītājs bija *Streptococcus pneumoniae* – līdz 60 % gadījumu. Šobrīd vērojama būtiska atšķirība starp sadzīvē iegūtu un intrahospitālu pleiras empiēmas izraisītājiem. Pētījumā ar 454 pleiras empiēmas pacientiem 60 % gadījumu bija iespējams noteikt mikrobioloģisku diagnozi un tika konstatēts, ka sadzīvē iegūtu empiēmu 30 % gadījumu izraisa *Streptococcus anginosus*, 13 % – *Streptococcus pneumoniae*, bet pārējo grupu streptokoki tikai 7 % gadījumu. Anareobi mikroorganismi sadzīvē iegūtu empiēmu izraisa 16 %, bet stafilokoki – 11 % gadījumu, savukārt intrahospitālo empiēmu stafilokoki izraisa 46 % gadījumu. Pārējos gadījumos intrahospitāli pneimoniju izraisa Gr- mikroorganismi (Maskell et al., 2005). Taivānā veiktā pētījumā ar 602 pleiras empiēmas pacientiem, no kuriem mikrobioloģiskā diagnoze tika noteikta 43 % gadījumu, konstatēts, ka 21 % parapneimoniskas pleiras empiēmas gadījumu izraisītājs bija *Klebsiella pneumoniae* (Chen et al., 2014).

Iespējamo izraisīto patogēnu bieži var prognozēt pēc dažādiem predispozīcijas faktoriem. Visbiežākā patoloģija, kas komplicējas ar pleiras empiēmu, ir pneimonija. Piemēram, sekundāru bakteriālu infekciju pēc pārslimotas gripas sevišķi vecākiem cilvēkiem ar citām slimībām, izraisa *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* un *Streptococcus pyogenes*, savukārt ārpus gripas epidēmijas laika un citādi veseliem pieaugušajiem stafilokoki ir maz ticami pneimonijas un pleiras empiēmas izraisītāji. Cilvēkiem ar apziņas traucējumiem,

alkoholismu un zobu infekcijām bieži pleiras empiēmu izraisa anaeroba un polimikrobiāla infekcija. Legionellu un mikoplazmu izraisīti parapneimoniski pleirīti parasti ir nelieli un tiem ir tieksme spontāni resorbēties. Pacientiem pēc ķirurģiskām manipulācijām vai traumām pleiras šķidrumā bieži atrodami *Staphylococcus aureus* un Gr- mikroorganismi. Imūnkompromitētiem pacientiem pleiras empiēmu var izraisīt arī sēnes (*Septimus*, 2015).

3.3.2. Tuberkulozs pleirīts

Tuberkulozs pleirīts tiek uzskatīts par ārpusplaušu tuberkulozes formu un tā sastopama biežāk vīriešiem kā sievietēm vecumā no 5 līdz 45 gadiem. HIV inficētiem pacientiem tuberkulozi pleirīti sastopami biežāk. Tuberkuloza pleirīta etioloģija var būt divejāda – tuberkulozes mikobaktērijas agrīnā inficēšanās fāzē var nokļūt pleiras dobumā un izraisīt hipersensitivitātes reakciju. Šādos gadījumos pleirīts izzūd spontāni un bieži paliek nediagnosticēts, tomēr šiem cilvēkiem ir lielāks risks saslimt ar tuberkulozi nākošo 2 gadu laikā. Citiem pacientiem tuberkulozes mikobaktērijas izraisa akūtu slimību ar sāpēm krūšu kurvī, drudzi un elpas trūkumu (*Hopwell et al.*, 2016). Pleiras šķidrumā izteikti dominē monomorfās nukleārās (MMN) šūnas un eozinofilo leukocītu klātbūtne padara tuberkuloza pleirīta diagnozi maz ticamu. Pleiras šķidruma mikroskopijā acidorezistentās baktērijas atrod ļoti reti, bet tā uzsējums ir pozitīvs 20–40 % gadījumu. Visaugstākā diagnostiskā vērtība ir pleiras biopsijai – torakoskopiska pleiras biopsija reti ir bez diagnostiskas vērtības, tomēr ne visur tā ir pieejama, bet slēgtā pleiras biopsijā diagnozi histoloģiski un mikrobioloģiski precizē 65–75 % gadījumu, atkārtotas slēgtas pleiraa biopsijas diagnostiskā vērtība ir 80–90 % (*Hopwell et al.*, 2016).

3.3.3. Maligns pleiras eksudāts (MPE)

Primārs pleiras audzējs ir vienīgi mezotelioma, pārējie MPE ir citas lokalizācijas audzēja diseminācijas rezultāts. Visbiežāk ar MPE komplicējas plaušu audzēji – 37,5 %, krūts dziedzera audzēji – 16,8 %, limfomas – 11,5 %, gastrointestinālā trakta audzēji – 6,9 %, uroģenitālā trakta audzēji – 9,4 % un citas zināmas lokalizācijas audzēji – 7,8 % no visiem MPE. 10,7 % MPE primāro lokalizācija nav zināma (*Roberts et al.*, 2010).

Maligni pleiras eksudāti dažkārt tiek iedalīti malignos un paramalignos eksudātos. Par paramaligniem var tikt uzskatīti pleiras eksudāti, kas rodas nevis pleiras metastāžu dēļ, bet audzēja lokālas (postobstruktīva pneimonija, atelektāze, limfvadu obstrukcija) un sistēmiskas (PATE, hipoalbuminēmija) iedarbības rezultātā (*Sahn, 1997 Antunes et al.*, 2003). Tomēr pēdējā laikā šāds iedalījums vairs netiek aktualizēts.

Audzēja šūnas var nokļūt pleirā gan caur asinsriti, gan limfātiskā ceļā gan arī tieši ieaugot no blakus esošām struktūrām (piemēram, plaušas, krūšu kurvja sienas, diafragmas). Audzēja invāzijas patoģenēze pleirā līdz šim ir maz pētīta. Malignā pleiras eksudātā ir daudz citokīnu, kas inhibē imunoloģiskās atbildes reakcijas, tajā ir daudz imunosupresīvo CD4⁺ limfocītu, bet CD8⁺ limfocītu, kuriem ir citotoksisks potenciāls, ir maz. Makrofāgi, kuri atrodas malignā pleiras eksudātā, ne tikai uzrāda samazinātu citotoksisko aktivitāti, bet arī inhibē audzēja šūnu apoptozi (*Psallidas et al.*, 2016).

Tiek uzskatīts, ka pleiras dobuma šķidruma drenāža notiek caur parietālās pleiras stomām un limfvadiem. Ja šīs struktūras infitrē audzēja audi, tad šķidruma drenāža no pleiras dobuma ir apgrūtināta un tas ir viens no galvenajiem malignu pleiras eksudātu formēšanās mehānismiem. Tomēr, pēc dažu autoru domām (*Psallidas et al.*, 2016; *Stathopoulos et al.*, 2012; *Sakr et al.*, 2011), parasti maligna pleiras eksudāta daudzums ir daudz lielāks nekā varētu sagaidīt, ja tā cēlonis būtu tikai resorbcijas traucējumi. Turklāt, lielākajā daļā malignu pleiras eksudātu olbaltumvielu līmenis ir augstāks nekā transudātos, kas liecina par pleiras filtrācijas spēju izmaiņām, tāpat malignu pleiras eksudātu novēro pacientiem, kuriem patoloģiskajā procesā parietālā pleira nav iesaistīta, turklāt tikai 55–60 % pacientu ar pleiras metastāzēm ir arī eksudāts pleiras dobumā (*Light et al.*, 1997). Tāpēc domā, ka malignu pleiras eksudātu gadījumos patoģenētiskais mehānisms ir arī šķidruma ekstravazācija caur palielinātas caurlaidības viscerālās vai parietālās pleiras un/vai audzēja asinsvadiem (*Psallidas et al.*, 2016).

Nav līdz galam skaidrs mehānisms, kāpēc pacientiem ar malignu pleiras eksudātu palielinās asinsvadu sieniņas caurlaidība. Sākotnēji uzskatīja, ka asinsvadu sieniņu caurlaidības paaugstināšanās cēlonis ir vazoaktīvās vielas (vaskulārais endotēlija augšanas faktors), kuras izdala audzējs. Pēdējā laikā arvien biežāk tiek rakstīts par to, ka pastiprinātu šķidruma izdalīšanos pleiras dobumā nosaka ne tikai audzēja, bet arī saimnieka šūnas, respektīvi, iekaisuma, mezotēlija, mieolīdās, limfoīdās un endotēlija šūnas ar vazoaktīviem mediatoriem (vaskulārais endotēlija augšanas faktors, tumora nekrozes faktors, hemokīna ligands 2, osteopontīns u.c.) mijiedarbojas ar audzēja šūnām. Šīs mijiedarbības rezultātā aktivējas onkogēno signālu transkripcija audzēja šūnās, kas, savukārt, rada pastiprinātu saimnieka šūnu migrāciju uz pleiras dobumu. Tādejādi gan saimnieka, gan audzēja šūnu izdalītie vazoaktīvie mediatori prevalē pār iespējamām protektīvajām molekulām (piemēram, endostatīnu) un rada asinsvadu sieniņas palielinātu caurlaidību, iekaisumu un angioneoģenēzi, kā rezultātā veidojas MPE (*Psallidas et al.*, 2016, *Stathopoulos et al.*, 2012). 50–65 % gadījumu MPE ir plaušu vai krūts adenokarcinomas komplikācija. Pacientiem, kuriem ir plaušu vēzis, MPE attīstās

apmēram 30 % gadījumu, bet pacientēm ar krūts vēzi – 7–11 % gadījumu. 7–11 procentos primārā vēža lokalizācija netiek konstatēta (*Penz et al.*, 2017).

MPE ir slimība vai slimības komplikācija ar sliktu prognozi – vidējā dzīvildze pēc diagnozes noteikšanas ir 3–18 mēneši (*Psallidas et al.* 2015; *Sakr et al.* 2011; *Jimenez et al.* 2005). Prognoze ir atkarīga no primārā audzēja lokalizācijas – krūts dziedzerā un dzemdes kakla vēzi tā ir lielāka nekā pacientiem ar citām primārā audzēja lokalizācijām (*Zamboni et al.*, 2015).

3.3.4. Pleiras eksudāts plaušu artērijas trombembolijas (PATE) gadījumā

Pleiras eksudāts PATE gadījumā, pēc dažu autoru domām, ir vissliktāk diagnosticētais eksudāta veids. Tā, piemēram, pēc *Stein* aprēķiniem, 30% plaušu emboliju viens no simptomiem ir pleiras eksudāts (*Stein et al.*, 1998). Ņemot vērā, ka ASV katru gadu ar PATE saslimst 500 000 cilvēku, būtu jābūt diagnosticētiem 150 000 pleiras eksudātu PATE dēļ, tomēr šie eksudāti tiek aprakstīti mazāk kā MPE plaušu vēža gadījumos (*Broadbudd et al.*, 2016). Šķidrums PATE gadījumos pleiras dobumā visticamāk nokļūst paaugstinātas kapilāru ceurlaidības dēļ, ko izraisa iekaisuma mediatoru (piemēram, asinsvadu endotēlija augšanas faktors), kurus savukārt izdala trombocīti (*Cheng et al.*, 1999). PATE pleiras eksudāta gadījumos simptomi parasti ir sāpes krūtīs un asinsspļaušana. un tas var būt gan abpusējs, gan vienpusējs. Pleiras punktāta analīzei parasti nav lielas diagnostiskas nozīmes – pleiras punktāts gandrīz vienmēr ir eksudāts un tā šūnu sastāvā var dominēt gan polimorfnukleāras, gan monomorfās nukleāras šūnas, gan eozinofilie leukocīti. Galvenā diagnostikas metode šādos gadījumos ir plaušu asrtēriju datortomogrāfiska angiogrāfija (*Porcel*, 2007).

3.4. Pleiras šķidruma diagnostikas metodes

3.4.1. Simptomi

Kopumā šķidrumam pleiras dobumā nav specifisku simptomu. Simptomi visbiežāk ir atkarīgi no pamatslimības un šķidruma daudzuma. Vadošais simptoms ir elpas trūkums fiziskas slodzes laikā un/vai miera stāvoklī. Tomēr konstatēts, ka elpas trūkuma izteiktība slikti korelē ar šķidruma daudzumu pleiras dobumā, tāpēc tiek uzskatīts, ka elpas trūkumu izraisa dažādi mehānismi, ne tikai mehāniska plaušas saspiešana šķidruma ietekmē. Par to liecina arī dati, ka apmēram 15% pacientu pēc pleiras dobuma punkcijas elpas trūkums nemazinās (*Mishra et al.*, 2015).

Samērā bieža sūdzība ir dažāda rakstura sāpes. Iekaisīgu procesu gadījumā sāpes sākas pēkšņi, mēdz būt durošas, dedzinošas, plēsošas. Krājoties šķidrumam pleiras dobumā, sāpju

intensitāte parasti mazinās. Sāpes pastiprinās, dziļi elpojot, klepojot, šķaudot. Nereti tās ir mazāk intensīvas, guļot uz slimā sāna. Ļaundabīga procesa gadījumā sāpes ir trulas, spiedošas vai velkošas, to raksturs var mainīties pēc pleiras punkcijas. Diafragmas sāpes izstaro uz plecu, dažkārt uz vēderu (*Light et al.*, 2013).

Kā viens no pavadošiem simptomiem pleiras šķidruma gadījumā ir klepus, kas parasti ir sauss, biežāk saistīts ar augšējo vai dziļāko elpceļu iekaisumu. Asins piejaukums krēpās ir būtisks bronhokarcinomas simptoms maligna pleirīta gadījumā, bet var būt arī destruktīvas pneimonijas gadījumā vai sirds mazspējas pacientiem (*Light et al.*, 2003).

3.4.2. Objektīvā izmeklēšana

Krūšu kurvja apskate pleiras šķidruma gadījumā parasti ir mazinformatīva. Masīva šķidruma daudzuma gadījumos var novērot bojātās puses ribstarpu paplašināšanos un izspīlēšanos, var būt arī samazinātas elpošanas kustības bojātajā pusē.

Ja šķidruma daudzums ir pietiekami liels, lai radītu pleiras dobumā pozitīvu spiedienu, var sapalpēt palielinātu ādas pretestību ribstarpās. Uzliekot roku uz krūšu kurvja un liekot pacientam izteikt vārdus ar zemiem toņiem (“trīs reiz trīs” vai “trīsdesmit trīs”), jūtama vibrācija – *fremitus pectoralis*. Ja pleiras dobumā ir šķidrums, *fremitus* ir novājināts slimajā pusē.

Perkusija ir svarīgākā un informatīvākā fizikālās izmeklēšanas metode pleiras dobuma šķidruma gadījumos. Šī metode balstīta uz parastās plaušu perkutorās skaņas sāīsināšanos, ja zem perkutējamās vietas nav gaisu saturošas, rezonējošas telpas, bet gan, piemēram, šķidrums pleiras dobumā vai plaušu infitrāts. Ar perkusijas metodi var samērā precīzi noteikt šķidruma augšējo robežu.

Auskultatīvi virs šķidruma pleiras dobumā elpošana ir novājināta vai nav izklausāma vispār (*Mccool*, 2015).

3.4.3. Attēldiagnostika

Krūšu kurvja rentgenogrāfija parasti ir pirmā izmeklēšanas metode, ar kuru diagnosticē šķidrumu pleiras dobumā. Frontālā rentgenogrammā, pacientam stāvot, 75 ml brīva šķidruma aizēno mugurējo kostodiafragmālo sinus, 150 ml – laterālo kostodiafragmālo sinus, 500 ml – diafragmu un ir redzami arī guļus rentgenogrammās, 1000 ml sasniedz 4. ribas līmeni priekšpusē. Mazākais brīva šķidruma daudzums, ko var redzēt rentgenogrammā, pacientam atrodoties guļus uz sāna, ir 10 ml. Šķidrums var izvietoties arī subpulmonāli un tādā gadījumā var konstatēt augstāku diafragmas kupolu slimajā pusē – diaframgas kupols ir novirzīts laterāli

un veido asi konturētu virsotni, t.s. “Gibraltāra” simptomu. Šķidrums pleiras dobumā var veidot arī norobežotas kolekcijas sakarā ar fibrīna septu veidošanos. Šādas patoloģiskas kolekcijas parasti veido platus leņķus ar krūšu kurvja sienu un asu izliektu robežu ar plaušu (*Stark, 2015*). Šķidrums var sakrāties arī starpdaivu spraugās un tad to var redzēt kā abpusēji izliektu lēcu, kas var simulēt audzējus (*Mccool, 2015*).

Datorotmogrāfiskā (DT) izmeklēšana ir izvēles metode gadījumos, kad jādiferencē plaušu perifērus aizēnojumus no pleiras patoloģijas. Brīvs šķidrums pleiras dobumā redzams kā sirpjveida aizēnojums zemākajā (parasti mugurējā) krūšu kurvja daļā, bet norobežots šķidrums – kā labi norobežots lēcveida aizēnojums. Datortomogrāfiski var izmērīt šķidruma densitāti – parasti tā ir 10–20 Hounsfielda vienības (HU). Salīdzinoši ūdenim ir 0 HU, bet mīkstajiem audiem – 100 HU. Datortomogrāfija pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā jāveic ar kontrastvielu, jo tādejādi var diagnosticēt arī pleiras sabiezējumus, mezglus un gūt vairāk informācijas par norobežotu šķidrumu pleiras dobumā (*Seely et al., 2008*).

Ultrasonogrāfija (US) ir būtiska metode pleiras dobuma šķidruma diagnostikā. Lielākā daļa šķidrumu pleiras dobumā ir hipoehogēni, labi norobežoti ar ehogēnu viscerālās pleiras līniju. Fibrīna septas ir labāk vizualizējamas ultrasonoskopski nekā datortomogrāfiski (*Seely et al., 2008*). Arī saaugumi pleiras dobumā (piemēram, pēc talka pleiroduzes) kuri rentgenoloģiski var simulēt šķidrumu, ir labi atpazīstami, izmantojot US. Ultrasonoskopija ir relatīvi lēta un vienkārša metode, ko iespējams veikt gan sēdošam, gan guļošam pacientam (*Sely et al., 2008*). Guļoša pacienta krūšu kurvja rentgenogramma ir metode ar zemāku precizitāti nekā US (47 % vs 93 %), tā kā guļus rentgenogrammā šķidrumu pleiras dobumā konstatēt var, ja tā daudzums ir lielāks par 200 ml, bet US var konstatēt arī 20 ml lielu šķidruma daudzumu. Izšķir divas dažādas US tehnikas, kuras tiek izmantotas klīniskajā praksē: US izmantošana labākās punkcijas vietas konstatēšanai tieši pirms procedūras (tālāk tekstā – pirmsprocedūras US) un punkcijas veikšana US kontrolē, kad punkcijas laikā vizualizē adatu un seko tās gaitai (*Prina et al., 2016*). Tā kā pirmā tehnika ir salīdzinoši vienkāršāka un ātrāka, tad tā tiek izmantota biežāk. Pirmsprocedūras US, veicot jebkuru invazīvu manipulāciju pleiras dobumā, ievērojami samazina komplikāciju risku, tāpēc tā ir stingri rekomendējama. Netiek ieteikta iepriekšēja ultrasonoskopiska punkcijas vietas atzīmēšana, piemēram, attēldiagnostikas nodaļā (*Havelock et al., 2010*). Ir veikti pētījumi, salīdzinot komplikāciju biežumu ar pirmsprocedūras US un bez tās. Tā piemēram, *Raptopoulos et al. (1991)* retrospektīvā pētījumā iekļāva 324 pacientus, no kuriem 154 pleiras dobuma punkcija tika izdarīta vadoties pēc iepriekš veiktajiem izmeklējumiem, bet bez pirmsprocedūras US un 188 – ar pirmsprocedūras US. Pneimotorakss pēc punkcijas tika konstatēts 18 % pirmās grupas pacientu un 3 % otrās grupas pacientu.

Savukārt *Barnes et al.* (2005) retrospektīvi izanalizēja 450 pacientu, kuriem bija veikta pleiras dobuma punkcija, medicīnisko dokumentāciju un konstatēja, ka 305 pacientiem punkcija tika izdarīta, veicot pirmsprocedūras US, bet 145 pacientiem šāda US netika veikta. Pirmās grupas pacientiem pneimotorakss tika konstatēts 4,9% gadījumu, bet otrās grupas pacientiem – 10,3% gadījumu. Arī punkcijas neizdošanās risks, veicot pirmsprocedūras US, ir mazāks nekā to veicot. Tomēr US izmantošana nemazina starpribu asinsvadu bojājuma risku – US šos asinsvadus nevar vizualizēt (*Havelock et al.*, 2010).

Pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) izmantojot fluordeoksiglikozi ir metode, ar kuras palīdzību var labi diferencēt malignus un ne-malignus pleiras šķidrumus ar jutību 88–100 % un specifiskumu 67–94 % (*Seely et al.*, 2008).

3.4.4. Invazīvas pleiras dobuma izmeklēšanas metodes

Pleiras dobuma punkcija

Pleiras dobuma punkcija jeb torakocentēze ir metode, ar kuru no pleiras dobuma aspirētajā esošo šķidrumu un/vai gaisu.

Pleiras punkcijas atkarībā no to mērķa dažkārt iedala diagnostiskās (tiek aspirēts tikai neliels šķidruma daudzums laboratorai diagnostikai) un terapeitiskās – šķidrums tiek aspirēts, lai mazinātu pacienta sūdzības un evakuētu iekaisuma produktu.

Pleiras dobuma punkcijas indikācijas ir diezgan skaidras:

- neskaidras etioloģijas šķidrums pleiras dobumā;
- liels šķidruma daudzums, kas rada elpošanas nepietiekamību;
- iespējams infekciozas dabas eksudāts;
- iespējams hemotorakss (*Huggins et al.*, 2011).

Par kontrindikācijām ir dažādi viedokļi. *Huggins* un kolēģi uzskata, ka absolūtas kontrindikācijas pleiras ir ārsta pieredzes trūkums, smaga koagulopātija (trombocīti < 25 000/μl; INR > 2,0), azotēmija > 530 μmol/l, nelīdzestīgs pacients, bet relatīva kontrindikācija ir attēldiagnostikas kontroles trūkums, lai noteiktu drošu punkcijas vietu. Savukārt 2010. gada Britu Torakālās asociācijas pleiras slimību vadlīnijas par invazīvām pleiras manipulācijām un ultrasonoskopiju nosaka, ka INR līmenim pirms plāveida procedūrām jābūt < 1,5 un trombocītu skaitam > 50 000 μl, turklāt visiem pacientiem jāparaksta informētā piekrišana procedūrai (*Havelock et al.*, 2010). Relatīvas kontrindikācijas ir infekciozi ādas bojājumi punkcijas vietā, hemodinamiska nestabilitāte, tāpat mākslīgā plaušu ventilācija un bullozas plaušu slimības saistītas ar paaugstinātu komplikāciju risku (*Ruhl et al.*, 2011).

Pleiras dobuma punkcijas visbiežākā komplikācija ir pneimotorakss, kā arī procedūras neizdošanās, sāpes un asiņošana. Visnopietnākā komplikācija ir orgāna bojājums. Komplikāciju risks ir atkarīgs no ārsta pieredzes un ultrasonoskopijas pieejamības – visaugstākais pneimotoraksa risks ir tad, ja punkciju veic nepieredzējis ārsts bez pirmsprocedūras ultrasonoskopijas – 15%, turklāt pleiras dobuma drenāža šajos gadījumos ir nepieciešama 4,7%, šajos gadījumos ir arī visaugstākais punkcijas neizdošanās risks – 12,9%. Vismazākais pneimotoraksa risks – 2,7% – ir tad, ja procedūru veic radiologs (*Havelock et al.*, 2010). Interesantu pētījumu veikuši *John* un kolēģi (2016), apsekojot slimnīcas, kurās notiek ārstu apmācība un slimnīcas, kurās tā nenotiek, konstatējot, ka apmācītiesīgajās slimnīcās komplikāciju prevalence pēc pleiras dobuma punkcijām bija augstāka nekā slimnīcās, kuras apmācību neveica.

Pēcaspīrācijas pneimotoraksam ir dažādi iemesli – daļa no tiem noteikti ir saistīti ar plaušas bojājumu, tomēr iespējams arī cits mehānisms – t.s. “*ex vacuo*” pneimotorakss, kurš izveidojas spiediena samazināšanās ietekmē pacientiem, kuriem pariatālā pleira ir invadēta ar audzēja šūnām – un nav reeksponējama (*trapped lung*) (*Havelock et al.*, 2010).

Pirms procedūras jābūt veiktam krūšu kurvja rentgenuzņēmumam. Pēdējās desmitgadēs arvien vairāk tiek uzsvērtā pleiras dobuma ultrasonoskopijas nozīme komplikāciju skaita samazināšanā – 2010. gada Britu Torakālās asociācijas pleiras slimību vadlīnijas par invazīvām pleiras manipulācijām un ultrasonoskopiju, balstoties uz B pierādījumu līmeni, stingri rekomendē veikt pirmspunkcijas US vai arī pleiras punkciju veikt US kontrolē, nerekomendējot iepriekšēju “vietas atzīmēšanu” citā telpā vai nodaļā. Svarīgi arī neveikt pleiras dobuma punkcijas vai citas invazīvas manipulācijas pēc darba laika, izņemot gadījumus, kad šķidrums pleiras dobumā nosaka elpošanas nepietiekamību, jo ārpus darba laika, it sevišķi, naktīs veiktas manipulācijas ievērojami paaugstina komplikāciju risku (*Havelock et al.*, 2010).

Pleiras punkcijas tehnika

Pleiras punkcija jāveic sterilos apstākļos, lai izvairītos no pleiras dobuma infekcijas, kas ir nopietna un novēršama komplikācija. Diagnostiskiem nolūkiem pietiek ar 21 G adatu un 50 ml šļirci parauga savākšanai. Lielāka apjoma satura evakuācijai ir pieejamas dažāda veida punkcijas sistēmas, kas sastāv no adatas, katetra, 50 ml šļirces, trīsvirzienu vārsta un slēgta konteīnera šķidruma savākšanai. Pēdējās desmitgadēs liela izmēra adatas tiek aizstātas ar dažādu veidu katetriem, kurus var ievadīt caur troakāru vai arī izmantot adatu kā stileti, pārvelkot tam pāri katetru un adatu pēc tam evakuējot (Seldingera tehnika). Pleiras punkcija,

izmantojot katetru, samazina komplikāciju risku un rada mazāku audu bojājumu (*Havelock et al.*, 2010).

Ja vien tas ir iespējams, pacienta stāvoklis punkcijas laikā ir sēdus, rokām atbalstoties pret galdu vai krēsla atzveltni. Pirms punkcijas jāveic US pleiras dobumam un jānosaka vieta, kur ir šķidrums, vislabāk divas ribstarpas zem šķidruma augšējās līmeņa un 5-10 cm laterāli no mugurkaula. Āda jāapstrādā ar dezinfekcijas līdzekli. Punkciju sāk ar maza izmēra – 21 G adatu un šļirci ar lidokaīnu (vai citu lokālās anestēzijas līdzekli, ja pacientam ir alerģija pret lidokaīnu). Punkcija jāveic pa apakšējās ribas augšējo virsmu, adatas ceļā infiltrējot audus ar lidokaīnu. Adata jāvirza uz priekšu, kamēr iespējams iegūt pleiras dobuma saturu. Lai iegūtu pleiras šķidruma paraugu diagnostiskos nolūkos, šļirces ir jānomaina, lai paraugā nebūtu lidokaīna atliekas, bet, ja plānots veikt lielāka daudzuma šķidruma aspirāciju, tad adata jāevakuē un pleiras dobumā anestezētā vietā jāievada aspirācijas sistēma (*Ruhl et al.* 2011; *Havelock et al.*, 2010).

Joprojām tiek diskutēts par to, cik daudz šķidruma vienā reizē evakuēt ir droši. Kopumā tiek rekomendēts, ka punkcija jāpārtrauc, ja šķidrums vairāk neizdalās, pacientam sākas klepus vai diskomforts aiz krūšu kaula, vai arī ja ir evakuēts 1,5 l šķidruma (*Haveloc et al.*, 2010). Evakuējot vairāk nekā vienu litru, palielinās simptomātiskas reekspansijas plaušu tūskas risks un evakuējot vairāk kā 1,5 l šķidruma – pneimotoraksa risks (*Ault et al.*, 2015).

Krūšu kurvja rentgenogrāfija pēc vienkāršas pleiras dobuma punkcijas, kuras laikā nav bijušas komplikācijas vai grūtības, nav indicēta, bet tā noteikti jāveic, ja aspirētajam šķidrumam ir pievienojies gaiss, bijuši vairāki neveiksmīgi mēģinājumi punktēt pleiras dobumu vai ja pacientam pēc punkcijas parādās sūdzības par elpas trūkuma pieaugumu, sāpēm un ja novēro hemodinamisku nestabilitāti (*Havelock et al.*, 2010).

Torakoskopija

Torakoskopija ir minimāli invazīva metode, ar kuras palīdzību redzes kontrolē var veikt gan diagnostiskas (pleiras un plaušas biopisjas), gan ārstnieciskas (talka pleirodēze, plaušu daļu rezekcija, pleiras dobuma sanācija) manipulācijas. Torakoskopija nav jauna metode, pirmo reizi 1910. gadā to veica zviedru internists *H.C. Jacobeus* pacientam ar eksudatīvu pleirītu, bet ļoti strauji šī metode kopā ar laparoskopijas metodi sāka attīstīties pēc 1990. gada (*Rodriguez-Panadero et al.*, 2006).

Literatūrā tiek izšķirtas divu veidu torakoskopijas. Pirmā ir t.s. videoasistētā torakoskopija (VATS), kuru veic torakālie ķirurgi, manipulācijai notiekot vispārējā anestēzijā. Šīs manipulācijas laikā iespējams veikt daudzas dažādas diagnostiskas un ārstnieciskas

torakālās ķirurģijas manipulācijas, t.sk., limfmezglu biopsijas, pleiras dekortikācijas, lobektomijas u.c. operācijas. Otrs torakoskopijas veids ir medicīniskā torakoskopija jeb pleiroskopija, kuru var veikt ne tikai ķirurgi, bet arī pneimonologi endoskopiju nodaļā vietējā anestēzijā ar eventuālu vieglu vispārēju sedāciju galvenokārt diagnostiskos nolūkos (pleiras biopsijas). Medicīniskās torakoskopijas laikā iespējams veikt arī talka pleiroduzi. Tomēr šis iedalījums kļūst arvien nosacītāks – pneimonologi pēdējos gados arvien vairāk uzlabo savas invazīvo manipulāciju prasmes un veic torakoskopijas ne tikai lokālā anestēzijā un endoskopiju nodaļā, bet arī vispārējā intubācijas narkozē operāciju zālē. Arī manipulāciju skaits, ko veic pneimonologi, ir paplašinājies (pleiras dobuma sanācija pleiras empiēmas gadījumos, simpatektomijas u.tml.). Videoasistētās torakālās ķirurģijas manipulācijas gan joprojām ir torakālā ķirurga kompetence (*Loddenkemper et al.*, 2016; *Rodriguez-Panadero et al.*, 2006).

Medicīniskās torakoskopijas indikācijas:

- Neskaidras etioloģijas šķidrums pleiras dobumā;
- Plaušu vēža stadijas precizēšana;
- Mezoteliomas stadijas precizēšana;
- Talka pleiroduze.

Pirmais neskaidras etioloģijas pleiras šķidruma diagnostiskais solis ir pleiras punkcija ar sekojošu bioķīmisku pleiras punktāta analīzi. Ja šķidrums ir eksudāts, 20 – 25% gadījumu tā cēlonis pēc pleiras dobuma punkcijas nekļūst skaidrs, bet torakoskopijas diagnostiskā precizitāte pēc dažādiem pētījumiem ir augsta: 60 – 96%, turklāt pēc biopsijām uzreiz ir iespējams veikt talka pleiroduzi pacientiem ar MPE (*Loddenkemper et al.*, 2016).

Torakoskopijas kontrindikācijas pārsvarā ir relatīvas – stiprs klepus, drudzis, hipoksēmija, koagulācijas traucējumi, nestabila kardiāla patoloģija – šie taucējumi iespēju robežās pirms torakoskopijas jānovērš. Absolūta kontrindikācija torakoskopijai varētu būt hroniska obstruktīva plaušu slimība ar elpošanas nepietiekamību un hiperkapniju – šie pacienti netolerē torakoskopijas veikšanai nepieciešamo plaušas kolapsu. Tāpat ļoti uzmanīgi jāizsver riska un ieguvuma attiecība pacientiem ar pilnīgi obturētu pleiras dobumu, kā arī pacientiem ar intersticiālu plaušu fibrozi ar “bišu šūnu plaušām”. Ja šajos gadījumos izveidojas pneimotorakss pēc plaušas biopsijas, plaušas reekspansijas prognoze ir slikta (*Loddenkemper et al.*, 2016; *Rodriguez-Panadero et al.*, 2006).

Torakoskopijas kopumā ir droša procedūra. Mirstība torakoskopijas rezultātā ir līdzīga mirstībai pēc transbronhiālām plaušu biopsijām – 0,01–0,09%. Komplikācijas ir retas (vidēji 7,5% gadījumu) – persistējoša bronhopleirāla fistula, neliela asiņošana, zemādas emfizēma,

temperatūra, infekcija un malignu šūnu invāzija brūcē. Dzīvību apdraudošas asiņošanas torakoskopijas laikā vai pēc tās nav aprakstītas (Loddenkemper *et al.*, 2016).

Torakoskopiju var veikt gan ar rigīdu, gan arī ar semifleksiblu torakoskoku caur vienu vai caur divām atverēm krūšu kurvja sienā. Pacienta pozīcija parasti ir guļus uz sāna. Pirms torakoskopijas pacientam jāizveido arteficiāls pneimotorakss, lai atbrīvotu telpu pleiras dobumā, kurā veikt vajadzīgās manipulācijas – galvenokārt, biopsijas no izmainītiem audiem un talka izsmidzināšanu (Loddenkemper *et al.*, 2016).

Slēgtā pleiras biopsija (closed pleural biopsy) *

Slēgta pleiras biopsija ir metode, kad transtorakāli tiek iegūts parietālās pleiras audu materiāls histoloģiskai izmeklēšanai. To var veikt ar dažāda veida adatām, piemēram, t.s., Abramsa adatām vai giljotīnas tipa adatām. Slēgta pleiras biopsija dažkārt tiek rekomendēta gadījumos, kad pirmā citoloģiskā izmeklēšana ir negatīva (malignas šūnas netiek atrastas) un ir būtiska patoloģiskā procesa histoloģiskā diagnoze, t.i., MPE un tuberkulozu pleirītu gadījumos (Antunes *et al.*, 2003). Pēc Britu Torakālās asociācijas 2010. gada vienpusēja pleiras šķidruma izmeklēšanas un ārstēšanas vadlīnijām, Abramsa adatas biopsijas rekomendē tikai reģionos ar augstu tuberkulozes incidenci, bet giljotīnas tipa adatas biopsijai, it sevišķi, kombinācijā ar DT ar kontrastvielu izmeklēšanu ir dodama priekšroka sakarā ar augstāko diagnostisko precizitāti (Hooper *et al.*, 2010). Tomēr pēdējā laikā slēgtās adatas biopsijas tiek rekomendētas tikai slimnīcās, kur nav iespējama torakoskopija. Slēgtām adatas biopsijām ir lielāks komplikāciju (asiņošana, pneimotorakss) risks un torakoskopiskai biopsijai salīdzinot ar slēgto adatas biopsiju, ir augstāka diagnostiskā vērtība. Piemēram, histoloģiskā diagnoze pēc torakoskopijas tiek noteikta 80% gadījumu (Valsecchi *et al.*, 2016), bet acidorezistentās baktērijas slēgtās pleiras biopsijas materiālā izdodas izolēt 48% gadījumu, savukārt torakoskopijas biopsijas materiālā – 76% gadījumu (Broaddus *et al.*, 2016).

3.4.5. Laboratoras pleiras šķidruma izmeklēšanas metodes

Veiksmīgas pleiras dobuma punkcijas laikā iegūto saturu var novērtēt makroskopiski – dzeltens, dzidrs šķidrums var liecināt par transudātu, bet, ja šķidrums ir duļķains un tam ir brūna, tumši dzeltena, sarkana, zaļa vai kāda cita krāsa, tas nozīmē, ka pleiras punktāts noteikti ir eksudāts. Tomēr tikai uz makroskopisko novērtējumu paļauties nedrīkst. Ja tiek veikta pirmreizēja pleiras dobuma punkcija, punktāts vienmēr ir jānosūta uz laboratoro izmeklēšanu, turklāt precīzākai diagnostikai ļoti vēlams ir vienlaicīgi ar pleiras punkciju paņemt arī venozo asiņu paraugu tālākai seruma izmeklēšanai. Primārais laboratoro izmeklējumu mērķis ir atšķirt

transudātu no eksudāta pēc Laita kritērijiem, tādejādi sašaurinot tālāko diferenciāldiagnostiku un atvieglojot visprecīzāko metožu izvēli.

Laboratoro izmeklējumu minimums ir:

- Laktātdehidrogenāze (LDH) un olbaltumvielas pleiras punktātā (tās jānosaka arī serumā);
- klīniskā izmeklēšana (šūnu skaits un procentuālā attiecība);
- citoloģiskā izmeklēšana.

Papildus laboratorie testi:

- mikrobioloģiskā izmeklēšana;
- pH;
- glikoze;
- amilāze, lipāze;
- triglicerīdi un holesterīns;
- hematokrīts;
- NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) vai BNP (*brain natriuretic peptide*)
- adenoīndezamināze;
- polimerāzes ķēdes reakcija *Mycobacterium tuberculosis* DNS identificēšanai (*Broaddus et al.*, 2016; *Hooper et al.*, 2010).

Olbaltumvielas

Olbaltumvielu koncentrācija pleiras šķidrumā atkarīga no asinsvadu sienas un mezotēlija slāņa caurlaidības – ja caurlaidība ir normāla, olbaltumvielu koncentrācija ir zema, ja tā ir paaugstināta, caurlaidība ir paaugstināta. Klasiski tiek uzskatīts, ka olbaltuma līmenis < 30 g/L liecina par transudātu, bet > 30 g/L – par eksudātu. Tomēr jāatceras, ka olbaltumvielu koncentrācija pleiras šķidrumā ir atkarīga no tā koncentrācijas serumā – ja pacientam ir hipoproteinēmija, tad šis skaitlis vairs nav informatīvs. Tāpat olbaltumvielu koncentrāciju pleiras šķidrumā var ietekmēt diurētisko līdzekļu lietošana – šinī gadījumā koncentrācija paaugstinās, tādejādi maldīgi liekot uzskatīt šķidrumu par eksudātu (*Hooper et al.*, 2010). Olbaltumvielu koncentrācija pleiras šķidrumā arī precīzi nenorāda uz konkrētām patoloģijām, tomēr, ja tā ir ļoti zema < 5 g/L, tad ir liela iespēja, ka šķidrums ir urinotorakss, peritoneālais dialīzes šķidrums vai cerebrospinālais šķidrums (*Broaddus et al.*, 2016). Atšķirībā no LDH, olbaltumvielu līmenis neko neliecina par procesiem, kas norit pleiras dobumā, tas liecina tikai par to, cik caurlaidīgas ir asinsvadu sienas (*Light R.W.*, 2013).

LDH

LDH ir lielmolekulāra olbaltumviela – oksidoreduktāzes enzīms, kurš katalizē ūdeņraža pārveidošanos ūdeņraža jonā. Tas satur cinku un piedalās glikolīzes procesā. LDH atrodams visu cilvēka organisma šūnu citoplazmā. Atkarībā no audu un šūnu veida, tajos var atrast dažādus LDH izoenzīmus. Lielākoties LDH aktivitāte audos ir 500–1000 reizes augstāka nekā serumā, bet LDH līmenis serumā būtiski paaugstinās pat neliela audu vai orgānu bojājuma gadījumā.

LDH līmenis serumā visaugstākais ir jaundzimušajiem un bērniem, pieaugušajiem tas nemainās atkarībā no vecuma un dzimuma.

Kopumā LDH ir nespecifisks tests, tā paaugstināts līmenis serumā nenorāda uz kāda konkrēta orgāna bojājumu un nevar kalpot par diagnostisku rīku (*Carty et al.*, 2016), tomēr tā paaugstināts līmenis serumā jau zināmu slimību gadījumos var norādīt uz sliktāku prognozi. Tā piemēram, paaugstināts LDH līmenis serumā tiek minēts kā sliktas prognozes rādītājs ne-sīkšūnu plaušu vēža (*Tuna et al.*, 2004; *Wang et al.*, 2016), sīkšūnu plaušu vēža (*Miao et al.*, 2016), dzemdes kakla vēža (*Li et al.*, 2016), augšējo urīnceļu uroepiteliāla vēža (*Zhang et al.*, 2016), un aizkuņģa dziedzera vēža (*Faloppi et al.*, 2015) gadījumos.

LDH seruma līmeņa izmaiņas izmanto arī kā ārstēšanas efektivitātes rādītāju pacientiem ar melanomu (*Diem et al.*, 2016) un ne-sīkšūnu plaušu vēzi (*Fiala et al.*, 2016), kā arī kolorektālu vēzi (*Passardi et al.*, 2015).

LDH pleiras dobuma šķidrumā nonāk no seruma filtrācijas ceļā caur asinsvadu sienīņu, tās līmenis tādejādi liecina par asinsvadu sienīņas caurlaidību. Tā kā LDH ir intracellulārs enzīms, tad tas var nonākt pleiras dobumā arī no šūnām, tādejādi liecinot par šūnu bojājumu (*Broaddus et al.*, 2016). LDH pleiras šķidrumā šobrīd ir neaizstājams diagnostisks rādītājs pleiras eksudātu un transudātu diferenciāldiagnostikā, tomēr eksudātu etioloģiskajā diferenciācijā tam ir maza nozīme. Tāpat arī LDH izoenzīmu noteikšanai ir maza nozīme eksudātu etioloģijas noteikšanā. LDH līmenis atspoguļo iekaisuma aktivitāti pleiras dobumā, tāpēc LDH pleiras punktātā iesaka noteikt katru reizi, kad tiek veikta pleiras dobuma punkcija. Ja LDH līmenis paaugstinās, tad iekaisums palielinās un nepieciešams izmantot agresīvākas ārstēšanas taktikas, savukārt LDH līmeņa samazināšanās ir pacienta stāvokļa uzlabošanās rādītājs (*Broaddus V.C. et al.*, 2016).

LDH līmenis pleiras dobumā tiek izmantots arī kā prognostisks marķieris malignu pleiras eksudātu diagnostikā – jo augstāks LDH, jo sliktāka prognoze. LDH augstāks par 1500 U/L ir īsākas dzīvildzes rādītājs un šiem pacientiem piemērota simptomātiska ārstēšana, savukārt, ja LDH ir zemāks par 1500 U/L, tad dažādu palliatīvu taktiku (pleirotēze, tuneļa

katetrs) efektivitāte ir lielāka (Verma et al, 2006). Bielsa et al. (2007) retrospektīvā pētījumā ar 284 iekļautiem pacientiem konstatējuši, ka, ja LDH bija 140 U/L un 358 U/L robežās, vidējā dzīvildze pacientiem ar malignu pleiras eksudātu bija 11,3 mēneši, bet, ja LDH līmenis bija virs 1025 U/L, vidējā dzīvildze bija vairs tikai 2,8 mēneši.

Laita kritēriji

Ja pleiras punktātā un serumā ir noteikta LDH un olbaltumvielu koncentrācija, ir iespējams aprēķināt 3 Laita kritērijus:

1. Olbaltums pleiras punktātā / olbaltums serumā $> 0,5$;
2. LDH pleiras punktātā / LDH serumā $> 0,6$;
3. LDH pleiras punktātā ir augstāks par 2/3 seruma LDH lokālās laboratorijas normas augšējās robežas.

Ja kaut viens no šiem kritērijiem ir pozitīvs, pleiras šķidrums uzskatāms par eksudātu.

Laita kritēriji pirmo reizi tika publicēti 1972. gadā (Light et al., 2007) un ir pleiras šķidrumu diagnostikas stūrakmens līdz šim brīdim. Pēc Laita kritērijiem diferencē transudātu no eksudāta. Līdz Laita kritēriju atzīšanai transudātu no eksudāta atšķīra, izmantojot tikai olbaltumvielu koncentrāciju pleiras punktātā – 30 g/L, bet, kā jau minēts, šis līmenis ir atkarīgs no daudziem faktoriem un nevar būt izšķirošais diferenciāldiagnostikā. Oriģinālajos Laita kritērijos kā trešais kritērijs sākotnēji bija pleiras šķidruma LDH > 200 U/L, tomēr sakarā ar to, ka pastāvēja atšķirības starp dažādām laboratorijām un LDH normālajām vērtībām, 3. kritērijs tika modificēts uz LDH līmeni $2/3$ no laboratorijas augšējās LDH normas (Light et al., 2003).

Laita kritēriji ir viltus pozitīvi apmēram 25% transudātu, tos maldinoši klasificējot kā eksudātus. Lielākoties viltus pozitīvi rezultāti ir pacientiem, kuri saņem diurētiskos līdzekļus. Ja pacientam tomēr ir zināma slimība, kuras komplikācija var būt transudāts pleiras dobumā un Laita kritēriji uz eksudāta pusi ir pārsniegti tikai nedomā, tad jāaprēķina seruma – pleiras šķidruma olbaltumvielu gradients: seruma olbaltumvielu līmenis mīnus pleiras šķidruma olbaltumvielu līmenis. Ja šis gradients ir lielāks par 31 g/L, šķidrums ar lielāko varbūtību ir transudāts. Ja gradients ir mazāks par 31 g/L, jānosaka vai nu NT-proBNP serumā vai punktātā vai arī albumīna seruma – pleiras punktāta albumīna gradients. Ja Nt-proBNP ir lielāks par 1300 pg/L vai, ja albumīna gradients ir lielāks par 12 g/L, šķidrums ir transudāts (Porcel et al., 2004; Bielsa et al., 2012; Light R.W., 2013).

Pleiras šķidruma leukocītu sastāvs

Pleiras šķidruma šūnu sastāva diferencēšanai veic klīnisko punktāta analīzi, kurai materiāls jānosūta stobriņā ar antikoagulantu, lai novērstu šūnu salipšanu. Normāli pleiras šķidrumā šūnu skaits ir apmēram 1700/ μ L, bet patoloģiska šķidruma absolūtais šūnu skaits nav diagnostisks kritērijs. Normālā pleiras šķidrumā atrodas makrofāgi (75 %) un limfocīti (25 %) (*Noppen et al.*, 2010), bet patoloģiskā pleiras šķidrumā šūnu attiecības izmainās un tam ir klīniska nozīme diagnozes precizēšanā. Parasti dominē vai nu polimorfnukleārās šūnas (neitrofilie leukocīti) vai monomorfas nukleārās šūnas (limfocīti). Pirmajā gadījumā vairāk jādomā par akūtu procesu, visbiežāk par parapneimonisku eksudātu, bet otrajā gadījumā parasti process ir hroniskāks (MPE, reimatoīds pleirīts, tuberkulozs pleirīts). Ja ir ļoti augsts monomorfo nukleāro šūnu procents jauniem cilvēkiem, jādomā par tuberkuloza pleirīta diagnozi (*Hooper et al.*, 2010). Eozinofilijai pleiras šķidrumā parasti nav lielas diagnostiskas nozīmes, un parasti tā ir saistīta ar asiņu vai gaisa (t.sk., jatrogēnas izcelsmes) klātbūtni pleiras šķidrumā (*Broaddus et al.*, 2016).

Citoloģiskā pleiras šķidruma izmeklēšana

Citoloģiskā izmeklēšana ir ātra un samērā lēta metode, ar kuras palīdzību salīdzinoši mazinvazīvi var konstatēt MPE, tāpēc visiem pacientiem, kuriem pirmo reizi punktēta pleira, pleiras punktāta paraugs jānosūta citoloģiskai izmeklēšanai. Pēc pētījumu datiem, vidēji 60% (40–85%) malignu pleirītu citoloģiskā izmeklēšanā izdodas atrast malignas šūnas (*Hooper et al.*, 2010). Sākotnēji bija pieņemts, ka, ja pirmais paraugs ir negatīvs, tad citoloģiskai izmeklēšanai jānosūta vēl 2 paraugi no atkārtotām punkcijām (*Jarvi et al.*, 1972), bet pēdējā laikā tiek uzskatīts, ka vairāki paraugi nepalielina metodes jutību (*Hooper et al.*, 2010). Citoloģiskās izmeklēšanas jutība ir atkarīga no paraugu lieluma, sagatavošanas un citologa pieredzes – metodes jutība uzlabojas, ja izmeklējamu preparātu sagatavošanai tiek nosūtīti > 60 ml šķidruma (*Swiderek et al.*, 2010), bet metodes jutību vēl vairāk uzlabo imūncitokīmiskās metodes, kas palīdz arī diferencēt dažādus audzēju veidus (*Fetsch et al.*, 2001).

Mikrobioloģiskā izmeklēšana

Neskaidras etioloģijas pleiras šķidrumu iesaka izmeklēt mikrobioloģiski – gan uz anaerobo, gan anaerobo floru. Vērtīgs izmeklējums ir arī pleiras šķidruma sedimenta krāsošana pēc Grama, kas ir lēts un ātrs, bet ar kura palīdzību var ātri iegūt informāciju par, piemēram, Gr- baktēriju klātbūtni, kas eventuāli varētu mainīt antibakteriālo terapiju. Pleiras šķidruma

uzsējumu jutība paaugstinās, papildus parastajiem uzsējumiem paredzētiem paraugiem izmantojot asins uzsējumiem domātās barotnes gan aerobiem, gan anaeroiem mikrobiem, tomēr kopumā mikrobioloģiskās izmeklēšanas jutība ir samērā zema (*Broadbuss et al.*, 2016). Pētījumā, kurā tika iekļauti 259 pacienti ar parapneimonisku pleiras eksudātu, tikai 19,3% (50 pacientiem) bija pozitīvs mikrobioloģiskās izmeklēšanas rezultāts. Parauga krāsošana pēc Grama bija pozitīva tikai 14 pacientiem (5,4%), turklāt 9 no tiem uzsējumā baktērijas neauga. Uzsējums bija pozitīvs 41 pacientam (15,8%). Šie dati ir salīdzināmi arī ar citiem veiktajiem pētījumiem (*Jiménez et al.*, 2006). Ņemot vērā augstās izmaksas un zemo jutību, mikrobioloģisko izmeklēšanu nevajadzētu rutīnas veidā veikt visiem pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā, it sevišķi, ja pacientam nav norādes par infekciozu procesu. Nākotnes virziens ir polimerāzes ķēdes reakcijas izmantošana baktēriju identificēšanai pleiras punktātā (*Broadbuss et al.*, 2016).

pH

pH samazināšanās pleiras dobuma šķidrumā, visticamāk, ir saistīta ar pienskābes un ogļskābās gāzes līmeņa paaugstināšanos.

pH < 7,20 var būt dažādu patoloģiju gadījumā:

- komplikēts parapneimonisks eksudāts;
- barības vada ruptūra;
- reimatoīds pleirīts;
- tuberkulozs pleirīts;
- maligns pleiras eksudāts;
- hemotorakss;
- sistēmiska acidoze;
- sistēmas vilkēde;
- urinotorakss (*Broadbuss et al.*, 2016).

Tomēr ar pH mērījumu palīdzību nav iespējams diferencēt šīs slimības savā starpā. pH rekomendē lietot tikai infekciozu nepurulentu pleiras eksudātu gadījumos, lai monitorētu iekaisuma aktivitāti – jo zemāks pH, jo augstāka iekaisuma aktivitāte, turklāt pH < 7,2 ir indikācija pleiras dobuma drenāžas uzsākšanai (*Hooper et al.*, 2010).

MPE gadījumos zems pH parasti ir sliktas prognozes rādītājs. 417 MPE pacientu metaanalīzē konstatēts, ka vidējā dzīvildze bija 4,0 mēneši un pH ir neatkarīgs prognostisks rādītājs – ja pH ≤ 7,28, vidējā dzīvildze bija 2,5 mēneši, bet, ja pH ≥ 7,28, vidējā dzīvildze bija 4,5 mēneši (*Heffner et al.*, 2000).

pH noteikšanai ir ierobežojumi: pirmkārt, jābūt pieejamam arteriālo asiņu gāzu analizatoram tuvu punkcijas telpai, jo materiāls nekavējoties ir jānogādā analīzei. Otrkārt, analizējamais pleiras šķidrums nedrīkst saskarties nedz ar gaisu, nedz arī ar anestezējošo vielu (*Hooper et al.*, 2010), ko ne vienmēr ir vienkārši nodrošināt. Ir konstatēts, ka pleiras šķidruma pH līmenis korelē ar glikozes līmeni – ja pH ir zems, tad arī glikozes līmenis ir zems, līdz ar to, ja nav iespējams nodrošināt kvalitatīvu paraugu paņemšanu un analīzi, tad pH vietā iesaka lietot glikozi (*Broaddus et al.*, 2016).

Glikoze

Normāli glikoze brīvi šķērso asinsvadu sienīņu un mezotēlija membrānu, līdz ar to glikozes līmenis pleiras šķidrumā ir tāds pats kā asinīs. Zems glikozes līmenis pleiras šķidrumā ir saistīts ar diviem faktoriem – pleiras iekaisuma infiltrātiem, kas neļauj glikozei brīvi difundēt pleiras šķidrumā un paaugstinātu metabolo procesu (t.sk., baktērijās), kuram nepieciešama glikoze, pleiras šķidrumā (*Broaddus et al.*, 2016).

Zems glikozes līmenis ($\leq 3,5$ mmol/l) raksturīgs komplikētiem parapneimoniskiem eksudātiem, empiēmai, reimatoīdam pleirītam, tuberkulozam pleirītam, malignam pleiras eksudātam un barības vada ruptūrai. Reimatoīdā artrīta un pleiras empiēmas gadījumos novēro ļoti zemu glikozes līmeni $\leq 1,6$ mmol/l (*Hooper et al.*, 2010). Parapneimonisku eksudātu gadījumā glikoze $\geq 2,2$ mmol/l norāda uz pleiras dobuma drenāžas nepieciešamību. Pacientiem ar maligniem pleiras eksudātiem ar pozitīvu pleiras citoloģisko analīzi parasti ir arī zema glikoze (*Broaddus et al.*, 2016).

Amilāze, lipāze

Amilāze pleiras šķidrumā mēdz būt paaugstināta pacientiem ar barības vada perforāciju, aizkuņģa dziedzera slimībām, kā arī MPE gadījumos. Barības vada perforācijas gadījumā amilāze izdalās no siekalu dziedzeriem un caur barības vada plīsumu nonāk pleiras dobumā, savukārt aizkuņģa dziedzera slimību gadījumos amilāze izdalās no aizkuņģa dziedzera. Apmēram 10% MPE arī ir vidēji paaugstināts amilāzes līmenis, kaut gan primārais audzējs neatrodas aizkuņģa dziedzerī (*Broaddus et al.*, 2016). Tā kā aizkuņģa dziedzera slimības un barības vada ruptūra ir samērā reti pleiras eksudāta cēloņi, tad rutīnas amilāzes izmeklējumi netiek rekomendēti. Lipāze pleiras eksudātā parasti nonāk tikai aizkuņģa dziedzera slimību gadījumos, tāpēc tās noteikšana var palīdzēt diagnosticēt šo patoloģiju (*Hooper et al.*, 2010).

Triglicerīdi un holesterīns

Neskatoties uz to, ka bijuši mēģinājumi ar holesterīns un triglicerīdu palīdzību diferencēt transudātu no eksudāta, tomēr ir pierādījies, ka lielas nozīmes šo lipīdu noteikšanai nav. Holesterīna līmenis pleiras šķidrumā ir atkarīgs no tā līmeņa serumā nevis no asinsvadu caurlaidības izmaiņām, turklāt lipīdi, difundējot caur asinsvadu sienīņu, maina struktūru, līdz ar to precīza to noteikšana ir sarežģīta (Vaz *et al.*, 2001; Light, 2013). Holesterīna noteikšana tiek izmantota hilotoraksa apstiprināšanai *ductus thoracicus* plīsuma gadījumā, bet ir dati, ka lipīdu elektroforēze ir labāka diagnostikas metode šajos retajos gadījumos

Hematokrīts

Hematokrītu ir nozīme noteikt gadījumos, ja pleiras eksudāts ir sangvinozs. Par hemotoraksu liecina pleiras šķidruma hematokrīts, kas lielāks nekā 50% perifēro asiņu hematokrīta. Hematokrītam, kas mazāks par 1 % , nav klīniskas nozīmes. Hematokrīts ir 1–50 % mēdz būt MPE, parapneimoniskiem eksudātiem vai pēctraumatiskiem eksudātiem.

NT-proBNP vai BNP

BNP (*brain natriuretic peptide*) veidojas miokarda šūnās no prehormona proBNP, tam sadaloties aktīvā BNP un inertā NT-proBNP (NT – *N terminal*) ekvimolārās koncentrācijas, kas nokļūst cirkulācijā. BNP un NT-proBNP atbrīvošanos veicina kambaru pildīšanās spiediena paaugstināšanās un sienīņu iestiepums (Iwanaga *et al.*, 2006; Kinnunen *et al.*, 1993; Brunner-La Rocca *et al.*, 2001). Laboratoriski iespējams noteikt gan BNP, gan NT-proBNP gan serumā, gan pleiras šķidrumā, tomēr NT-proBNP noteikšana ir dārgāka (Long *et al.*, 2010), bet pētījuma datu par to ir mazāk. Gan NT-proBNP, gan BNP ņemot vērā to rašanās mehānismu, ir jutīgs marķieris transudātu diagnostikā, it sevišķi gadījumos, kad Laita kritēriji ir viltus pozitīvi par labu eksudātam, tāpat šiem marķieriem ir augsta jutība kardiālu hidrotoraksu diferencēšanā no citas etioloģijas hidrotoraksiem (Broadus *et al.*, 2016; Light *et al.*, 2013).

Adenozīndeamināze (ADA)

ADA ir aktivētu limfocītu produkts, kas katalizē adenozīna konversiju inozīnā. ADA līmenis pleiras šķidrumā ir paaugstināts tuberkuloza pleirīta gadījumos, bet nav paaugstināts citu limfocitāru pleiras eksudātu gadījumos (Broadus *et al.*, 2016). Porcel un kolēģu 2010. gada pētījumā konstatēja, ka ADA > 35 U/L ir 93% jutība, 90% specifiskums un 10,05 pozitīvās izredzes tuberkuloza pleirīta diagnozei limfocitāru eksudātu gadījumos. Tomēr arī vairāk kā

pusē limfomas izraisītu un 40% parapneimonisku eksudātu ADA līmenis arī bija augstāks par 35 U/L. Autori konstatēja, ka negatīvā paredzošā vērtība ADA līmeņa noteikšanai ir 99,9%, kamēr pozitīvā paredzošā vērtība – tikai 7%, kas nozīmē, ka ADA var izmantot kā jutīgu marķieri tuberkuloza pleirīta izslēgšanai nevis apstiprināšanai (*Porcel et al.*, 2010).

Polimerāzes ķēdes reakcija *Mycobacterium tuberculosis* DNS identificēšanai

Šobrīd ir pieejamas vairākas molekulāras metodes un visizplatītākā no tām ir polimerāzes ķēdes reakcija mikobaktēriju DNS sekvenču identificēšanai pleiras šķidrumā vai pleiras biopsijas materiālā. Polimerāzes ķēdes reakciju klīniskajos paraugos tomēr limitē zema jutība, kuras izskaidrojums varētu būt DNS degradācija paraugu sagatavošanas gaitā, bet polimerāzes ķēdes reakcijas specifiskums ir ļoti augsts (98 %), tāpēc, izmantojot šo metodi, negatīvs rezultāts gan neizslēdz *M. tuberculosis* infekciju, bet pozitīvs rezultāts droši apstiprina *M. tuberculosis* klātbūtni (*Pai et al.*, 2004).

Audzēja marķieri

Audzēja marķieri ir bioķīmiskas, šūnu, molekulāras vai ģenētiskas novirzes no normas, kuras izraisa audzēja augšana. Informācija, ko šie marķieri var sniegt, var būt diagnostiska (sevišķi klīniski nemanifestantiem audzējiem), kas ļauj diferencēt ļaundabīgu procesu no labdabīga. Audzēja marķieri var korelēt ar audzēja masu un būt kā prognostiski rādītāji, ļaujot vadīt un novērtēt ārstēšanu. Dažiem audzēja marķieriem svarīga ir koncentrācija, savukārt citiem – to klātesamība dažādos audos vai šķidrumos.

Ideālam audzēja marķierim vajadzētu atbilst trīs priekšnosacījumiem:

- marķieri būtu jāizdala tikai vienam konkrētam audzēja tipam;
- jābūt vienkāršai tā audu vai šķidruma parauga iegūšanai, kurā konkrēto marķieri var noteikt;
- marķiera noteikšanai jābūt ātrai, atkārtojamai un lētai.

Diemžēl, šobrīd nav marķiera, kas atbilstu visām trīs prasībām (*Sanford et al.*, 2016).

Audzēja marķieri var būt jebkuras cirkulējošas vielas, t.sk., DNS, RNS, olbaltumvielas (enzīmi, seruma olbaltumvielas, metabolīti, receptori, karcinoembrionālās olbaltumvielas, audzēja olbaltumvielas, supresoru gēnu kodētas olbaltumvielas), audzēja šūnas. Audzēja marķiera koncentrāciju dažādos šķidrumos nosaka audzēja proliferācija, lielums, proteolītiskās aktivitātes audzēja šūnās un nekrotisko šūnu daudzums (*Jain et al.*, 2016).

Audzēja marķieru klasifikācijas var būt dažādas – atkarībā no izcelsmes, struktūras, bioloģiskās funkcijas un sakarības ar audzēja attīstību vai augšanu (*Sharma*, 2009). Tā

piemēram, var izdalīt onkofetālos antigēnus, kuri normāli atrodami augļa attīstības stadijā, bet nav konstatējami bērnu vai pieaugušo audos vai šķidrumos (alfafetoproteīns, karcinoembrionālais antigēns (CEA); proteīnus, kas rodas epitēlija šūnās un kuri paaugstinās adenomu vai plakanšūnu audzēju gadījumos (CA 19-9; CA 125; CA 15-3), polipeptīdu hormonus, piemēram, horiongonadotropo hormonu un specifiskus enzīmus, piemēram, sārmaino fosfatāzi, kas paaugstinās specifisku audzēju gadījumos (*Jain et al.*, 2016). Bet par audzēja marķieriem var tikt uzskatītas arī jebkuras citas olbaltumvielas, kas saistītas ar audzēja augšanu, piemēram, laktātdehidrogenāze, C reaktīvais olbaltums, ferritīns, vimentīns u.c. (*Sharma*, 2009).

Audzēja marķierus var noteikt dažādās vidēs – audos, asinīs, urīnā un serozo dobumu šķidrumos. Pleiras šķidrums, kurš ir iegūstams un izmeklējams tikai patoloģijas gadījumā, ir piemērota vide audzēja marķieru noteikšanai, turklāt tieši serozā dobuma šķidrumā marķiera koncentrācija var būt augstāka nekā serumā vai citā vidē. Audzēja marķieriem dažādos pētījumos ir augsta jutība citoloģiski negatīvu MPE gadījumos, turklāt bieži tiek veidoti audzēja marķieru paneli, kuru noteikšana jutību paaugstina līdz 90 % (*Pamies et al.*, 1996). Pēdējos gados gan audzēja marķieru diagnostiskā nozīme MPE gadījumos mazinās (*Feller-Kopman et al.*, 2018).

Karcinoembrionālais antigēns

Karcinoembrionālais antigēns (CEA) ir šūnu adhēzijā iesaistīts glikoproteīns, kas tiek izstrādāts embrionālās attīstības laikā. Līdz ar dzimšanu CEA sintēze izzūd, tomēr paaugstinātu tā līmeni konstatē pacientiem ar kolorektālu, aizkuņģa dziedzera, plaušu un krūts dziedzera vēzi, smēķētājiem, cirozes slimniekiem, ka arī citos gadījumos. CEA līmenis var paaugstināties 4-8 reizes pirms klīnisko simptomu parādīšanās (*Nicholson et al.*, 2014). CEA samērā precīzi tiek noteikts ar imunoloģiskām izmeklēšanas metodēm. Seruma normālais līmenis ir $\leq 2,5$ ng/mL; 2,5–5 ng/mL ir robežlīmenis, bet $\geq 5,0$ ng/mL – paaugstināts līmenis.

Audzēju skrīningam CEA nav izmantojams sakarā ar zemo metodes jutību agrīnās stadijās. Monitorējot audzēju, tā līmenis korelē ar audzēja masu un izplatību. CEA ir neatkarīgs dzīvildzes rādītājs pirms audzēju operācijām – jo augstāks līmenis, jo īsāka dzīvildze un lielāks recidīvu risks (*Sanford et al.*, 2016).

Vēža karbohidrāta antigēns 125

Vēža karbohidrāta antigēns 125 (CA 125) ir lielas molekulmasas glikoproteīns. Tas ir atrodamams embrijā un mezotēlija audos – vēderplēvē, pleirā, perikardā un amnija apvalkā. Normāli ne augļa, ne pieaugušā olnīcu epitēlijs neizdala CA 125.

CA 125 nosaka ar imunoloģiskām metodēm. Augšējā normas robeža ir 35 U/ml. 80 % olnīcu vēža pacientu ir paaugstināts CA 125 līmenis. Tāpat CA 125 līmenis ir paaugstināts pacientiem ar endometriju, dzemdes kakla, plaušu, zarnu un aknu vēzi (*Sanford et al.*, 2016).

CA 125 ir paaugstināts arī labdabīgu slimību gadījumos, piemēram, ascīts un endometrioze, iespējams, tāpēc, ka iesaistīti serozie apvalki un kairinātas mezotēlija šūnas (*How et al.*, 2006).

Ir konstatēts, ka CA 125 līmenis ir atkarīgs arī no hroniskas sirds mazspējas izteiktības. Piemēram, pētījumā ar 529 stacionētiem sirds mazspējas pacientiem un kontroles grupu – 181 ambulatoru pacientu ar kardiālu patoloģiju, bet bez sirds mazspējas visiem pacientiem tika veikta ehokardiogrāfija ar kreisā kambara izsviedes frakcijas noteikšanu un noteikts CA 125 līmenis serumā, turklāt pēc 6 mēnešiem pacienti tika atkārtoti apsekoti. Pacientiem ar sirds mazspēju vidējais CA 125 līmenis serumā bija 7 reizes augstāks nekā pacientiem bez sirds mazspējas (105,2 U/L vs 14,9 U/L). 6 mēnešu laikā nomira 89 pacienti un autori konstatēja, ka nāves risks starp 25 un 75 CA 125 līmeņa percentili pieaug 3 reizes (*Núñez et al.*, 2013).

CA 125 ir zems specifiskums, tāpēc to nevar pilnvērtīgi izmantot olnīcu vēža skrīningam. Pacientiem ar augstāku CA 125 līmeni diagnozes atklāšanas brīdī ir sliktāka prognoze, bet absolūtie CA 125 līmeņi nekorelē ar audzēja stadiju. CA 125 var veiksmīgi izmantot ārstēšanas kontrolei – daļēja vai pilnīga ārstēšanas efektivitāte 95 % gadījumu ir saistīta ar CA 125 līmeņa pazemināšanos. CA 125 visbiežāk tiek mērīts asins serumā, bet serozo dobumu šķidrumu līmeņi mēdz būt informatīvāki. Normāls vēdera dobuma šķidruma CA 125 līmenis ir ≤ 200 U/L (*Korczynski et al.*, 2009; *Sanford et al.*, 2016;).

Kalantri un kolēģi (*Kalantri et al.*, 2007) analizēja CA 125 nespecifisku paaugstināšanos 38 pacientiem ar pleiras šķidrumu un 46 pacientiem ar ascītu (gan eksudātu, gan transudātu). Tika konstatēts, ka CA 125 bija statistiski nozīmīgi augstāks pacientiem ar jebkuras etioloģijas ascītu, kas ļauj izdarīt secinājumus, ka vēdera dobuma mezotēlija šūnām ir lielāka kapacitāte producēt šo vielu.

Literatūrā aprakstītas CEA mediānās vērtības serumā MPE no 3,26–24,9 mg/L, punktātā – 7,71–129 mg/L, bet CA 125 mediānās vērtības punktātā – 642–1642 U/mL (*Choi et al.*, 2013; *Li et al.*, 2015; *Antonangelo et al.*, 2015, *Son et al.*, 2015)

Plazminogēna aktivatora inhibitors 1(PAI-1)

Lai nodrošinātu hemostāzi un nepieļautu ne pārāk aktīvu koagulāciju, kas noved pie trombu veidošanās, nedz arī asiņošanu, cilvēka organismā koagulācijas un fibrinolīzes sistēmām jābūt līdzsvarā. Fibrinolīze ir fibrīna koagulu enzimatiska degradācija un tās galvenais enzīms ir plazmīns. Fibrinolīzi nosaka lokāla audu plazminogēna aktivatora produkcija endotēlija šūnās bojājuma vietā un plazmā cirkulējošie inhibitori. Fibrinolīzi kavē:

- 1) PAI-1;
- 2) α_2 antiplazmīns;
- 3) trombīna aktivizējamā fibrinolīzes inhibīcija (TAFI) (3.1. attēls).

3.1. att. Fibrinolīzes shematisks attēlojums

PAI-1 sekretē endotēlija, asinsvadu gludās muskulatūras šūnas, trombocīti, hepatocīti, adipocīti, kā arī audzēja šūnas, tas neatgriezeniski saistās ar audu plazminogēna aktivatoru (tPA), to inaktivējot. α_2 antiplazmīns ir konstatēts gan brīvā veidā cirkulējošā plazmā, gan arī saistīts ar fibrīnu XIII a faktora darbības rezultātā. α_2 antiplazmīns arī piesaistās plazmīnam un sašķēļ to, veidojot inaktivētu plazmīna / α_2 antiplazmīna kompleksu. Cirkulējošais plazmīns tiek neitralizēts daudz ātrāk nekā pie fibrīna saistītais plazmīns, kurš darbojas fibrinolīzes vietā.

TAFI regulē koagulāzi un fibrinolīzi. Trombomodulīna klātbūtnē trombīns konvertē

TAFI par TAFI a, kas savukārt sadala fibrīna C termināla lizīnu potenciālajā plazminogēna piesaistīšanās vietā. Rezultātā plazminogēns ir mazāks pieejams plazmīna veidošanai, tādējādi aizkavējot fibrinolīzi.

Fibrinolīzes novērtēšanai tiek izmantoti vairāki testi: trombīna laiks, fibrīna degradācijas produktu, D-dimēru, PAI-1, α_2 antiplazmīna un plazminogēna noteikšana (*Higgins et al.*, 2013).

Tiek uzskatīts, ka PAI-1 ir ne tikai molekula, kas piedalās fibrinolīzes procesa kavēšanā, bet tam ir arī nozīmīga loma šūnu proliferācijas, adhēzijas, migrācijas regulācijā un signālu transdukcijā, kā arī šūnu proliferācijā un endotēlija un gludās muskulatūras šūnu apoptozē.

Asinsvadu endotēlija šūnu apoptoze ir svarīgs priekšnosacījums asinsvadu remodulācijai – gan fizioloģiskai, gan patoloģiskai, t.sk., audzēja angioneoģenēzei. Šobrīd ir pretrunīgi dati par PAI-1 lomu šajā procesā. Literatūrā minēti gan dati par to, ka tā ir angioģenēzi sekmējoša, gan kavējoša. Iespējams, PAI-1 darbība angioneoģenēzē atkarīga no tā koncentrācijas – zemas PAI-1 koncentrācijas sekmē angioneoģenēzi antiproteolītiskās aktivitātes dēļ, bet augsta koncentrācija ir antiangioģenēna.

Plazmīns, kuru inhibē PAI-1, katalizē bazālās membrānas un ekstracelulārās matricas degradāciju, potenciāli atvieglojot vēža šūnu iekļūšanu apkārtējos veselajos audos (*Mignatti et Rifkin*, 1993), tāpēc varētu sagaidīt, ka plazmīna inhibitors limitēs audzēja augšanu, invāziju un metastāzes, tomēr šobrīd augsts PAI-1 līmenis primāros audzējos ir zināms kā viens no visinformatīvākajiem sliktas prognozes bioķīmiskajiem marķieriem it sevišķi krūts vēža pacientiem, līdz ar to proteāžu inhibitoriem nav sagaidāmā antiinvazīvā efekta, tie pat veicina tumora augšanu. Pastāv versijas, ka PAI-1 iesaistās neoangioģenēzē, saistoties ar olbaltumvielu vitronektīnu, kā arī kavē apoptozi (*Rashna et al.*, 2008). Šobrīd to skaidro ar to, ka ir PAI-1 iedarbība ir atšķirīga atkarībā no to producējošām šūnām – ja PAI-1 producē audzēja šūnas, tās aizsargā audzēju no apoptozes, tā olbaltumvielas no degradācijas un sekmē tā augšanu (*Jānicke et al.*, 2001). Iespējams arī, ka dažādām PAI-1 koncentrācijām ir pretējs efekts, tāpēc varētu sagaidīt, ka iekaisīga un maligna rakstura eksudātos un transudātos būtu dažādi PAI-1 līmeņi (*Andreasen*, 2007).

Konstatēts arī, ka citu patoloģisku stāvokļu gadījumos (diabēts, ateroskleroze, smaga adipozitāte) PAI-1 līmenis plazmā ir ļoti augsts (*Balsara et al.*, 2008).

PAI-1 prognostiskā nozīme galvenokārt pētīta krūts vēža gadījumos. Pētījumā ar 128 pacienti ar krūts vēzi audzēja audos noteica PAI-1 līmeni, un konstatēja, ka pacientēm, kuru audzēja audos konstatēja PAI-1, bija daudz sliktāka prognoze (*Eljuga et al.*, 2011).

18 pētījumu metaanalīze ar 8377 krūts vēža pacientēm pierādīja, ka uPA un PAI-1 ir neatkarīgi prognostiski faktori gan pacientēm ar pozitīviem, gan arī pacientēm ar negatīviem reģionāliem limfmezgliem (*Duffy et al.*, 2016).

Prospektīvā randomizētā multicentru pētījumā *Chemo-NO* no 1993. līdz 1998. gadam tika iekļautas 674 krūts vēža patientes ar negatīviem reģionāliem limfmezgliem. Patientes tika regulāri apsekotas 5–167 mēnešus. 283 patientes, kurām audzēja audos bija zems uPA un PAI-1 līmenis, tikai novēroja. No 364 pacientēm, kurām audzēja audos bija augsts uPA un PAI-1 līmenis, 242 piekrita randomizācijai – ķīmijterapija ($n = 117$) vs novērošana ($n = 125$). 10 gadu recidīva risks pacientēm bez ķīmijterapijas ar augstu uPA un PAI-1 līmeni gan randomizētā, gan nerandomizētā grupā bija 23 %, bet pacientēm ar zemu uPA un PAI-1 līmeni – tikai 12,9 %. Pacientēm ar augstu uPA un PAI-1, kas saņēma ķīmijterapiju, bija par 26 % zemāka iespēja slimības recidīvam nekā tām pacientēm, kuras tikai novēroja. Autori secināja, ka izmantojot uPA un PAI-1 pacientēm ar krūts vēzi un negatīviem reģionāliem limfmezgliem, var atklāt riska grupu, kurai nepieciešama adjuvanta ķīmijterapija, vienlaicīgi patientes ar zemu risku nepakļaut nevajadzīgai ķīmijterapijai.

1995. gada pētījumā 75 patientiem ar šķidrumu pleiras dobumā, kuriem bija paredzēta torakoskopija, 54 ar MPE un 5 ar labdabīgu šķidrumu pleiras dobumā veica talka pleirotēzi un pirms torakoskopijas, torakoskopijas laikā 3 un 24 stundas pēc torakoskopijas pleiras punktātā noteica D dimērus un PAI-1. 50 patientiem pleirotēze bija efektīva un 9 patientiem tā neizdevās. Tika konstatēts, ka PAI-1 līmenis bija augsts visās patientu grupās, t.sk. tajā grupā, kurā talka pleirotēzi neveica, bet D dimēru līmenis veiksmīgās pleirotēzes grupā būtiski samazinājās, savukārt neveiksmīgās talka pleirotēzes patientiem D-dimēru līmenis saglabājās augsts. Autori secina, ka paaugstināta fibrinolītiskā aktivitāte, par kuru liecina D-dimēru līmenis, neskatoties uz augsto fibrinolīzes inhibitora līmeni, ir saistīta ar pleirotēzes neizdošanos (*Rodriguez-Panadero et al.*, 1995).

Jaunāko audzēja biomarkieru noteikšana pleiras punktātā

Pēdējos gados medicīnas literatūrā parādās arī ziņojumi par jaunām molekulām, kuras mēģina izmantot MPE diagnostikā. Piemēram, imūno šūnu virsmas receptori, ekstracellulārās matricas olbaltumvielas, mesotelīns (*Skok K, et al.*, 2019), kā arī brīvas DNS sekvences pleiras šķidrumā (*Husain H et al.*, 2019). Tomēr pagaidām šo iespējamo molekulu plašāku izmantošanu diagnostikā kavē metožu validācijas trūkums. Katrā ziņā jaunas molekulas ir plašs jaunu pētījumu lauks.

3.5. Pleiras šķidruma ārstēšanas metodes

Pleiras patoloģijas diagnostikas un ārstēšanas jomā nav daudz pieejamu vadlīniju – pēdējā laikā vienīgās ir Amerikas Torakālās Biedrības (*American Thoracic Society*) 2018. gada Maligna pleiras eksudāta vadības klīniskās prakses vadlīnijas (*Feller-Kopman et al.*, 2018.), pirms tam – Britu Torakālās Biedrības (*British Thoracic Society*) 2010. gadā izdotās Pleiras slimību vadlīnijas (*Du Rand I., Hooper C., MuccDuff A., Roberts M.E., Davies H.E., Rahman N.M., Havelock T. et al.*). Vēl literatūrā tiek pieminētas arī 2014. gada spāņu Pleiras šķidruma diagnostikas un ārstēšanas rekomendācijas (*Villena Garrido et al.*, 2014).

3.5.1. Transudāta ārstēšana

Jebkura pleiras šķidruma diagnostikas pamatā ir transudāta un eksudāta diferencācija. Visbiežāk transudāts pleiras dobumā ir hroniskas sirds mazspējas dekompensācijas pazīme un pacientam novēro sirds mazspējas dekompensācijas simptomus – elpas trūkumu, ortopnoji, perifēras tūskas, sastrēgumu mazajā asinsrites lokā rentgenoloģiski un samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju ehokardiogrāfiski (*Broaddus et al.*, 2016). Precīzi kritēriji, kad pēc klīniskās ainas var noteikt, vai šķidrums pleiras dobumā ir transudāts, nav formulēti, tomēr ja ir zināma sirds slimība un novērojami iepriekš minētie simptomi, tad pleiras punkcija nav nepieciešama un jāuzsāk sirds mazspējas dekompensācijas ārstēšana. Izņēmumi ir gadījumi, ja pacientam ir sāpes pleiras šķidruma pusē vai ja pacientam ir paaugstināta temperatūra. Ja pēc dažām dienām šķidrums pleiras dobumā ir mazinājies vai izzudis, jāturpina sirds mazspējas ārstēšana un tālāka iespējamās pleiras dobuma patoloģijas izmeklēšana un ārstēšana nav nepieciešama (*Broaddus et al.*, 2016; *Villena Garrido et al.*, 2014; *Hooper et al.*, 2010). Līdzīgi ir ar citas ģeneēzes transudātiem – pirmā izvēle ir konservatīva pamatslimības (aknu maspējas dekompensācijas, nieru mazspējas dekompensācijas) ārstēšana (*Broaddus et al.*, 2016).

3.5.2. Parapneimoniska pleirīta ārstēšana

Par parapneimoniska pleirīta ārstēšanu ir pieejami daudz plašāki pētījumi kā par transudātu ārstēšanu.

Parapneimoniska pleirīta ārstēšanas galvenie uzdevumi ir uzsākt adekvātu antibakteriālu terapiju un evakuēt eksudātu no pleiras dobuma. Tāpat jānodrošina adekvāta pacienta barošana, lai izvairītos no hipoalbuminēmijas un jārūpējas par dziļo vēnu trombozes profilaksi (*Villena Garrido et al.*, 2014; *Hooper et al.*, 2010).

Antibakteriālā terapija jāsaņem visiem pacientiem, ņemot vērā lokālās antibakteriālās terapijas vadlīnijas (pierādījumu līmenis B). Antibakteriālie līdzekļi, kas ir efektīvi pret anaerobo floru, jānodod visiem pacientiem, izņemot tos, kuriem pleiras punktāta uzskrējumā pierādīta *Streptococcus pneumoniae* infekcija (pierādījumu līmenis B). Makrolīdi parapneimoniskiem pleirītiem netiek rekomendēti, izņemot gadījumus, kad ir pamatotas norādes par atipiskas floras iesaisti patoloģiskajā procesā (pierādījumu līmenis B). Ja vien iespējams, antibakteriālā terapija jākorrigē pēc mikrobioloģiskās atbildes saņemšanas (pierādījumu līmenis B). Penicilīni, penicilīni plus klavulānskābe, metronidazols un cefalosporīni labi penetrē pleiras dobumā, bet jāizvairās no aminoglikozīdiem (pierādījumu līmenis B). Sākotnēji antibiotikas jāievada intravenozi, bet, kad sasniegta stabila uzlabošanās, var pāriet uz perorālu antibiotiku lietošanu, kas var būt ilgstoša arī pēc pacienta izrakstīšanās no slimnīcas (Hooper et al., 2010). Antibakteriālās terapijas izvēlē jāņem vērā tas, vai parapneimonisks pleirīts ir sadzīvē iegūts vai hospitāls, pacienta vispārējais stāvoklis un blakusslimības (pierādījumu līmenis B) (Villena Garrido et al., 2014).

Pleiras eksudāta evakuācija jāveic visiem pacientiem ar pneimonijas vai sepses klīniku un šķidrumu pleiras dobumā (pierādījumu līmenis B) (Hooper et al., 2010). Svarīgi veikt ultrasonogrāfiju pirms pleiras dobuma punkcijas, lai noteiktu, vai šķidrums pleiras dobumā ir brīvs vai norobežots. Ja pleiras dobumā redzams septēts šķidrums, vai arī ja šķidruma pH > 7,2 (vai glikoze < 6 mmol/l vai LDH > 1000 U/L), indicēta pleiras dobuma drenāža. Pārējos gadījumos pietiekama ir pleiras satura vienreizēja vai atkārtota aspirācija (Villena Garrido et al., 2014). Pleiras dobuma drenāžas indikācijas ir arī strutas pleiras dobumā (B pierādījumu līmenis), mikrobioloģiski identificētas baktērijas pleiras dobuma šķidrumā (pierādījumu līmenis B). Pleiras dobuma drenas izmērs var būt arī neliels (10-14 G), var tikt izmantoti arī neliela diametra fleksībie katetri, ja tos regulāri skalo (pierādījumu līmenis C) (Hooper et al., 2010).

Britu vadlīnijas neiesaka fibrinolītisko līdzekļu instillāciju pleiras dobumā (pierādījumu līmenis A) pierādījumu trūkuma dēļ (Hooper et al., 2010), bet spāņu vadlīnijas atzīmē, ka fibrinolītisko līdzekļu ievadīšana ir droša procedūra ar mazu komplikāciju risku un vienīgo kontrindikāciju – bronhopleirālu fistulu (Villena Garrido et al., 2014). Pēdējā laikā arvien vairāk parādās publikācijas, kas atbalsta intrapleirālo fibrinolītisko līdzekļu lietošanu komplikēta (norobežota) parapneimoniska pleirīta gadījumos. Tā piemēram, Aleman ar kolēģiem veica prospektīvu pētījumu 99 pacientiem ar komplikētu parapneimonisku pleirītu vai pleiras empiēmu, randomizējot visus 3 grupās, no kurām 1 grupa saņēma 20 mg alteplāzes vidēji 3 reizes, otra – 10 mg alteplāzes vidēji 3 reizes un trešā – 100 000 D/V urokināzes vidēji

3 reizes. Autori konstatēja, ka ķirurģiska iejaukšanās bija nepieciešama tikai 1 (3 %) pacientam no alteplāzes grupām un 2 (4 %) no urokināzes grupas. Nopietna asiņošana tika novērota 5 (28 %) pacientiem no 20 mg alteplāzes grupas un 4 (12 %) pacientiem no 10 mg alteplāzes grupas, bet nevienam pacientam no urokināzes grupas (Aleman *et al.*, 2015). Arī pediatrijas praksē *Shirota* un *Uchida*, apkopojot 4 pētījumus, kuros salīdzināta intrapleirāla fibrinolīze ar VATS, konstatējuši, ka fibrinolīze ir mazinvazīvāka, drošāka un lētāka procedūra komplikētu parapneimonisku pleirītu un pleiras empiēmas ārstēšanai kā VATS (*Shirota et al.*, 2015). Tāpat veiktas 2 metaanalīzes (7 pētījumi, kuros tika iesaistīts 801 pacients, un 10 pētījumi, kuros tika iesaistīti 977 pacienti), kurās tika secināts, ka intrapleirāla fibrinolīze samazina nepieciešamību pēc ķirurģiskas ārstēšanas, kā arī nav novērotas nopietnas blaknes (*Janda et al.*, 2012; *Nie et al.*, 2014). Pēdējā laikā tiek pētīti arī citi aģenti, ko lietot fibrinolītisko enzīmu vietā. Prospektīvā dubultklā placebokontrolētā pētījumā 220 pacientiem ar inficētu pleiras dobuma šķidrumu pleiras dobumā ievadīja dezoksiribonukleāzi vai audu plazminogēna aktivatoru vai dezoksiribonukleāzi un audu plazminogēna aktivatoru vai placebo, un konstatēja, ka dezoksiribonukleāze un audu plazminogēna aktivators uzlaboja šķidruma drenāžu un samazināja nepieciešamību pēc ķirurģiskas iejaukšanās (*Rahman et al.*, 2011).

Torakoskopija ir metode, kuras laikā minimāli invazīvi var atdalīt saaugumus, evakuēt šķidrumu, ievietot pleiras dobuma drenu redzes kontrolē, tomēr nav lielu randomizētu pētījumu, lai precizētu torakoskopijas vietu parapneimoniska pleirīta ārstēšanā. Ja pleiras drenāžu nevar panākt ar torakoskopijas palīdzību, nepieciešama torakotomija ar atvērto pleiras drenāžu vai bez tās (*Girdhard et al.*, 2012).

3.5.3. MPE ārstēšana

MPE parasti nozīmē audzēja disemināciju un šajos gadījumos radikāla ārstēšana nav iespējama. Tomēr, ņemot vērā to, ka parasti MPE ir recidivējošs un tā daudzums ir liels, kas pacientam izraisa grūti tolerējamu elpas trūkumu, nepieciešama pēc iespējas efektīvāka paliatīva un simptomātiska ārstēšana, lai maksimāli uzlabotu pacienta dzīves kvalitāti un mazinātu vai likvidētu simptomus.

MPE gadījumā ir iespējamās dažādas taktikas:

- novērošana;
- pleiras dobuma punkcija (terapeitiskos nolūkos);
- drenas ievadīšana ar sekojošu sklerozanta instilāciju pleiras dobumā;
- torakoskopija ar pleirotēzi;
- pastāvīga tunelkatetra ievietošana;

- ķīmijterapija jutīgiem audzējiem pēc indikācijām.

Novērošana iespējama pacientiem, kuriem nav simptomu un kuru audzēja veids ir zināms. Tomēr parasti simptomi parādās samērā īsā laikā un ir nepieciešama kāda no tālākām tehnikām.

Terapeitiska pleiras dobuma punkcija – parasti pēc tās pirmā mēneša laikā atkal uzkrājas šķidrums pleiras dobumā, tāpēc šāda metode ieteicama tikai tad, ja prognozējamā dzīvildze ir mazāk kā viens mēnesis. Pirmajā aspirācijas reizē nerekomendē evakuēt vairāk kā 1,5 l šķidruma (*Hooper et al., 2010*).

Ja prognozējamā dzīvildze ir lielāka par mēnesi, tālākā taktika atkarīga no tā, vai plauša ir sarukusi, t.i., vai uz viscerālās pleiras ir izveidojušies audzēja un fibrīna sakopojumi, kas neļauj plaušai izplesties. Sarukušas plaušas gadījumā pleiroduze ir neefektīva sakarā ar to, ka plauša nesaskaras ar krūšu kurvja dobuma sienu un nepieciešams ievadīt pastāvīgu tuneļveida katetru, ar kuru pacients var doties arī mājās un kura aprūpi var iemācīt pacientam vai piederīgajiem. Ja ir skaidrs, ka plauša nav sarukusi (pēc punkcijas vai drenāžas novērojama pilnīga izplešanās), ir apsverama pleiroduze (*Hooper et al., 2010; Feller-Kopman et al., 2018*).

Pleiroduze ir manipulācija, kuras laikā rada apstākļus saaugumiem starp viscerālo un parietālo pleiru, tādējādi obliterējot dobumu, kurā uzkrājas šķidrums. Pleiroduzi var veikt dažādos veidos – ar ķīmiskiem sklerozantiem (piemēram, bleomicīns vai tetraciklīns) vai arī veicot pleiras abrāziju torakoskopijas laikā.

Izvēles medikaments pleiroduzei ir sterils talka (4–5 g). Eksistē divi dažādi veidi, kā ievadīt talku. Talku var ievadīt suspensijas veidā caur drenu un to var insuflēt sausā veidā torakoskopijas laikā caur torakoskopu (t. s. talka “pūderēšana”) (*Hooper et al., 2010*).

Talka pleiroduzi caur drenu (rekomendē maza izmēra drenas – 10–14 F) parasti veic pēc tam, kad no pleiras dobuma ir evakuēts viss saturs un rentgenoloģiski ir konstatēts, ka plauša ir izpletusies. Pirms procedūras pacients ir jāatsāpina (rekomendē izvairīties no nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, jo tie var kavēt aseptiskā iekaisuma veidošanos un līdz ar to fibrīna izgulsnēšanos), pleiras dobumā caur drenu ievada lidokaīnu – 3 mg/kg, maksimāli 250 mg, pēc tam 4 līdz 5 gramu sterila talka, kas sajaukts ar 50 ml sterila fizioloģiskā šķidruma. Drenu uz 2 stundām slēdz, pēc tam atver, ļauj izdalīties eksudātam un evakuē pēc 24–48 stundām. Talka pleiroduzei caur drenu ir vairākas priekšrocības, kā arī vairāki trūkumi – nav nepieciešama pacienta sedācija torakoskopijas laikā, un to var izdarīt nodaļā nevis operāciju zālē caur drenu, kas ievadīta, lai evakuētu maligno eksudātu, turklāt tā ir lētāka. Tomēr talka izgulsnēšanās pleiras dobumā ir nevienmērīga, kā arī nav iespējams vienlaicīgi paņemt biopsiju, lai verificētu diagnozi.

Talka pleirotēzi torakoskopijas laikā veic operāciju zālē vai endoskopiju nodaļā vispārējā sedācijā, retāk – lokālā anestēzijā pēc pilnīgas šķidruma evakuācijas redzes kontrolē pleiras dobumā izsmidzinot sausu talku. Pirms tam, ja nepieciešams, iespējams paņemt biopsijas no izmainītajām pleiras zonām diagnozes apstiprināšanai. Torakoskopiskas talka pleirotēzes priekšrocības ir vienmērīgāka talka izgulsnēšanās pleiras dobumā, iespēja paņemt biopsijas un atdalīt iespējamus saaugumus labākai talka ievadīšanai. Tomēr šai metodei lielākoties nepieciešama vispārēja sedācija, pacientam jābūt spējīgam nodrošināt adekvātu oksigenāciju ar vienu plaušu, tā kā torakoskopijas laikā nepieciešams izveidot arteficiālu pneimotoraksu. turklāt ne visur torakoskopija ir pieejama. Tāpat šī metode ir arī dārgāka.

Viedokļi par to, kāda metode ir labāka, ir pretrunīgi. Britu un Amerikas torakālās biedrības vadlīnijās teikts, ka talka pleirotēze caur drenu ir tikpat efektīva kā talka pleirotēze torakoskopijas laikā. Spāņu vadlīnijas uzskata, ka, ja pieejama torakoskopija, tad pleirotēze būtu jāveic tās laikā, pleirotēzi caur drenu atstājot gadījumiem, kad pacienta vispārējais stāvoklis nav piemērots torakoskopijai (*Villena Garrido et al.*, 2014; *Hooper et al.*, 2010; *Dresler et al.*, 2005; *Feller-Kopman et al.*, 2018).

2005. gadā veiktajā prospektīvā randomizētā pētījumā ar 501 randomizētu pacientu par talka pleirotēzi caur drenu vs. talka pleirotēzi torakoskopijas laikā pacientus randomizēja 2 vienlīdzīgās grupās. Pēc tam, kad pārliecinājās par plaušas pilnvērtīgu izplešanos, torakoskopiju veica 177 pacientiem, bet pleirotēzi caur drenu – 163 pacientam. 25 pacienti (14 %) nomira 30 dienu laikā pēc torakoskopijas, bet 33 pacienti (20 %) – pēc pleirotēzes caur drenu. Izdzīvojušie pacienti pēc 30 dienām tika atkārtoti apsekoti. Efektivitātē nebija statistiski ticamas atšķirības starp abām grupām – sekmīga torakoskopiska pleirotēze bez šķidruma atkārtotas uzkrāšanās tika konstatēta 64% pacientu, bet pēc pleirotēzes caur drenu – 57 % ($p = 0,177$) (*Dresler et al.*, 2005).

Divdesmit pētījumu metaanalīzē tika apkopoti salīdzinoši pētījumi par talka pleirotēzi gan caur drenu, gan arī torakoskopiski, kas tika salīdzināta ar dažādiem citiemsclerozējošiem aģentiem: povidonjodu, mustīnu, tetraciklīnu, bleomicīnu, doksiciklīnu, sudraba nitrātu, dažos pētījumos salīdzinājumam tika izmantota arī mehāniskā pleirotēze un pastāvīgais tuneļveida katetrs vai arī salīdzināta talka pleirotēze caur drenu ar talka pleirotēzi torakoskopijas laikā. Novērošanas laiks bija no 1 līdz vairākiem mēnešiem. Pētījumi tika sadalīti grupās atkarībā no talka ievadīšanas veida un tika konstatēts, ka torakoskopiska talka pleirotēze bija efektīvāka salīdzinot ar visām citām lokālām terapijām (RR 1,74; 95 % CI, 1,11–2,73; $p = 0,015$), savukārt talka ievadīšanai caur drenu nebija statistiski būtiskas priekšrocības salīdzinājumā ar citām pleirotēzes metodēm (RR 1,05, 95 % CI, 0,87–1,27; $p = 0,588$). Tika salīdzināts arī talks ar

citiem sklerozējošiem aģentiem un metodēm un noskaidrots, ka talka pleiroduze bija efektīvāka par bleomicīna pleiroduzi, bet salīdzinot ar citām metodēm statistiski būtiskas atšķirības nebija. Tāpat tika konstatēts, ka vislabākie rezultāti tika sasniegti pacientēm krūts vēzi. Kā blakus parādības minētas drudzis, sāpes, brūces infekcija (Xia *et al.*, 2014).

Pleiroduzes indikācijas nav strikti definētas, tā ir indicēta pacientiem, kuriem ir MPE un prognozējamā dzīvildze > 1 mēnesi pie nosacījuma, ka nav sarukusi plauša. Spāņu vadlīnijas iesaka izmantot Karnofsky indeksu (Timmerman, 2013), lai izšķirtu, kuriem pacientiem veikt torakoskopiju, kuriem talka pleiroduzi caur drenu (Villena Garrido *et al.*, 2014; Hooper *et al.*, 2010).

2014. gadā publicēts lielākais prospektīvais pētījums par MPE pacientu prognozi. Šinī pētījumā validēta riska stratifikācijas sistēma, kas piemērota izmantošanai klīniskajā praksē, izvēloties ārstēšanas taktiku, t.sk., izvērtējot pleiroduzes indikācijas. Autori izmantojoši 3 lielas starptautiskas MPE pacientu kohortas (kopā 789 pacienti no Austrālijas, Nīderlandes un Lielbritānijas datu bāzēm) un apkopojuši 14 riska faktorus prognostiskā punktu skalā un nosaukuši to par LENT prognostisko skalu (abreviācija veidota no šādiem vārdiem: pleiras šķidruma Laktātdehidrogenāze; Austrumu (Eastern) kooperatīvā onkoloģijas grupas funkcionālā stāvokļa skala (ECOG PS), Neutrofilo leikocītu/limfocītu attiecība asinīs un audzēja (Tumor) tips) (3.1. tabula). Skala tika validēta, analizējot 76 pacientus no Lielbritānijas kohortas, kuriem bija visi nepieciešamie dati. Izmantojot šo skalu, pacientus var iedalīt zema riska, vidēja riska un augsta riska grupā ar vidējo dzīvildzi attiecīgi 319; 130 un 44 dienas.

Pastāvīgo tuneļa katetru ievieto pacientiem, kuriem ir īsa prognozējamā dzīvildze vai augsts risks, neizdevusies pleiroduze, kā arī pacientiem, kuriem ir sarukusi plauša un pleiroduze nav iespējama. Ir dati, ka ilgstoša katetra atrašanās pleiras dobumā stimulē pleiras iekaisumu un vakuumu pudeles, kas tiek pievienotas šīm sistēmām, sekmē plaušas izplešanos, līdz ar to notiek pleiras dobuma obliterācija, t. i., spontāna pleiroduze līdz pat 42 % pacientu. Arī slimnīcā pavadīto dienu skaits ir daudz mazāks salīdzinot ar pleiroduzes veikšanai nepieciešamo (Villena Garrido *et al.*, 2014; Hooper *et al.*, 2010).

LENT skala (Clive et al., 2014)

Rādītājs	Novērtējums	Punkti
LDH pleiras punktātā	< 1500 U/L	0
	> 1500 U/L	1
ECOG PS (<i>Oke net al., 1982</i>)	0	0
	1	1
	2	2
	3–4	3
Neitrofilo leikocītu / limfocītu attiecība	< 9	0
	> 9	1
Audzēja tips	Zemāka riska audzēji - Mezotelioma - Hematoloģiska slimība	0
	Vidēja riska audzēji - Krūts audzējs - Ginekoloģisks audzējs - Nieru audzējs	1
	Augsta riska audzējs - Plaušu vēzis - Citi audzēji	2

LENT skalas riska sadalījums:

- zems risks: 0–1 punkti;
- vidējs risks: 2–4 punkti;
- augsts risks: 5–7 punkti.

ECOG PS skala

0	Pilnībā aktīvs, var nodarboties ar visām aktivitātēm kā pirms slimības
1	Ierobežots augstas slodzes aktivitātēs, bet ambulators un spējīgs darīt darbu, kas prasa mazu piepūli (mājas darbi, biroja darbs)
2	Ambulators, ir saglabātas pašaprūpes spējas, bet nevar strādāt. Kustās vairāk apmēram 50 % nomoda stundu.
3	Spējīgs uz ierobežotu pašaprūpi, gulī vai sēž vairāk nekā 50 % nomoda stundu.
4	Nav pašaprūpes spēju. Piesaistīts gultai vai krēslam pilnībā.
5	Miris

3.6. Maligna pleiras eksudāta aktualitāte no veselības aprūpes sistēmas viedokļa

Neskatoties uz precīzu epidemioloģisko datu neesamību, visā pasaulē MPE novērtēts kā būtisks saslimstības un mirstības cēlonis, turklāt lielākā daļa pacientu palīdzības sniegšanai tiek hospitalizēti atkārtoti, kas saistīts ar pacienta dzīves kvalitātes būtisku pasliktināšanos un veselības aprūpes izmaksu pieaugumu (*Taghizadeh N et al., 2016*). Kaut gan ārstēšanas iespējas ir ierobežotas un parasti tiek veikta pacienta paliatīvā aprūpe, pēdējos 15 gados arvien vairāk

pētījumos tiek analizēta audzēju molekulārā bioloģija un biomarkieru nozīme ātras, izmaksu ziņā efektīvas un minimāli invazīvas diagnostikas nodrošināšanā, kas sekmētu savlaicīgu MPE diagnostiku un ļautu izmantot iespējamās ārstēšanas metodes agrīni, līdz ar to uzlabojot pacienta dzīves kvalitāti un mazinātu veselības aprūpes izmaksas, kas saistītas ar pacientu atkārtotu stacionēšanu (*Penz E et al.*, 2017; *Psallidas et al.*, 2016; *Feller-Kopman et al.*, 2018).

4. MATERIĀLS UN METODES

Pētījuma protokols apstiprināts RSU Ētikas komitejā. Pētījums veikts SIA Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers”.

Lai noskaidrotu, cik pacientu ar šķidrumu pleiras dobumā gada laikā tiek ārstēti SIA RAKUS Stacionārā “Gaiļezers” iekšķīgo slimību nodaļās, retrospektīvi analizētas to pacientu medicīniskās kartes, kuri no 2010. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 31. decembrim ārstējušies un izrakstīti vai miruši no RAKUS slimnīcas “Gaiļezers” iekšķīgo slimību profila nodaļām – Gastroenteroloģijas, Pulmonoloģijas, Kardioloģijas, Endokrinoloģijas, Iekšķīgo slimību, Nefroloģijas, Aritmoloģijas, Nieru aizstājterapijas nodaļām. Atlasītas medicīniskās kartes, kurās izrakstīšanās diagnozē bija norādes par šķidrumu pleiras dobumā. Atlasītās medicīniskās kartes analizētas pēc oriģināli izveidotas shēmas (sk. 4.1. tabulu).

Lai noskaidrotu papildus bioķīmisko un onkoloģisko marķieru nozīmi MPE diagnostikā, prospektīvi tika analizēti no 08.08.2011. līdz 13.06.2014. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” Iekšķīgo slimību klīnikas Pulmonoloģijas nodaļā secīgi stacionēti pacienti ar šķidrumu pleiras dobumā.

4.1. tabula.

Slimības vēsturi izvērtēšanas shēma

Nr. p.k.	Parametrs
1.	Nodaļas profils
2.	Gultasdienu skaits
3.	Stacionēšanas mēnesis
4.	Dzimums
5.	Vecums
6.	Vai pacients izrakstīts dzīvs vai miris?
7.	Kurā krūšu kurvja pusē konstatēts šķidrums?
8.	Vai veikta krūšu kurvja rentgenogramma?
9.	Krūšu kurvja rentgenogrammas atrade
10.	Vai veikta datortomogrāfija plaušām?
11.	Vai veikta US pleiras dobumam?
12.	Vai veikta pleiras dobuma punkcija?
13.	Kurā dienā pēc iestāšanās veikta pleiras dobuma punkcija?
14.	Cik reizes veikta pleiras dobuma punkcija?
15.	Vai veikta klīniskā pleiras dobuma šķidruma analīze?
16.	Ja jā, kāds ir leukocītu sastāvs?
17.	Vai noteikts pleiras dobuma LDH?
18.	Ja jā, kāds ir rezultāts?
19.	Vai noteikts olbaltumvielu līmenis pleiras punktātā?
20.	Ja jā, kāds ir rezultāts?
21.	Vai pleiras dobuma šķidrums nosūtīts uz citoloģisko analīzi?
22.	Ja jā, vai konstatēta malignitāte?
23.	Vai pleiras šķidrums izmeklēts bakterioloģiski?
24.	Ja jā, kāds ir rezultāts?
25.	Kādi papildizmeklējumi ir veikti?

Nr. p.k.	Parametrs
26.	Kāda ir pamatdiagnoze izrakstīšanās brīdī?
27.	Kāda ir pleiras šķidruma etioloģija pēc diagnozes izrakstīšanās brīdī?
28.	Kādi ir primārie audzēji MPE gadījumā?

Iekļaušanas kritēriji:

- rentgenoloģiski un ultrasonoskopiski konstatēts šķidrums pleiras dobumā;
- diagnostiskas un/vai terapeitiskas indikācijas pleiras dobuma punkcijai;
- parakstīta informētā piekrišana iegūto datu iekļaušanai pētījumā.

Par pleiras dobuma punkcijas indikācijām tika uzskatītas šādas pazīmes:

- 1) neskaidras etioloģijas šķidrums pleiras dobumā, tostarp aizdomas par MPE;
- 2) parapneimonisks pleirīts, tostarp aizdomas par empiēmu pacientiem ar akūtu slimību, febrilu temperatūru, paaugstinātiem iekaisuma rādītājiem (CRO līmenis) un pneimonijas rengenoloģisko ainu;
- 3) liela apjoma šķidrums pleiras dobumā elpas trūkuma mazināšanai (*Huggins et al.*, 2011; *Roberts et al.*, 2010; *Havelock et al.*, 2010).

Pētījumā netika iekļauti:

- atkārtoti stacionēti pacienti ar šķidrumu pleiras dobumā;
- pacienti ar dekompensētu sirds mazspēju (iepriekš diagnosticēta sirds slimība anamnēzē, progresējošs elpas trūkums, perifēras tūskas, sirds mazspējas pazīmes ehokardiogrammā (ehoKG), sastrēgums mazajā asinsrites lokā krūšu kurvja rentgenogrammā) un kardiālu hidrotoraksu, kuriem nebija ne diagnostisku, nedz arī terapeitisku indikāciju pleiras dobuma punkcijai.

Pleiras dobuma punkcija tika izdarīta pēc pacienta informētās piekrišanas pleiras dobuma punkcijai saņemšanas lokālā anestēzijā ar *Sol. Lidocaini 2 %*, izmantojot *Pleurocan (Braun)* pleiras dobuma katetrus. Visu pacientu pleiras dobuma šķidruma paraugi tika nosūtīti uz laboratoriju, lai analizētu šādus parametrus:

- Citoloģiskās punktāta analīzes:
 - o Leikocītu sastāvs (neitrofilo leikocītu un limfocītu procentuālais sastāvs, hematokrīts);
 - o citoloģiskā analīze (ļaudabīgu šūnu esamība);
- Bioķīmiskās analīzes:
 - o LDH;
 - o olbaltumvielas;

- BNP;
- PAI 1.
- Onkoloģisko marķieru analīze:
 - CEA;
 - CA 125;

Visiem pacientiem vienlaicīgi ar pleiras dobuma punkciju tika veikta perifērās vēnas punkcija un paņemti venozie asins paraugi sekojošu parametru noteikšanai:

- LDH;
- olbaltumvielas;
- BNP;
- PAI-1.
- onkoloģisko marķieri;
 - CEA;
 - CA 12;

LDH un olbaltumvielu noteikšanai pleiras šķidrums un venozās asinis tika savāktas stobriņos bez antikoagulanta un nosūtītas uz RAKUS Laboratoriskās medicīnas centru Stacionārā “Gaīlezers”. Olbaltumvielas noteiktas ar kolorimetrisko metodi. LDH noteikta ar kinētisko ultravioleto metodi. Pēc rezultātu saņemšanas ar mērķi iedalīt pleiras šķidrumus transudātos un eksudātos tika aprēķināti Laita kritēriji (*Light et al, 2007*):

- 1) olbaltums pleiras punktātā / olbaltums serumā $> 0,5$;
- 2) LDH pleiras punktātā / LDH serumā $> 0,6$;
- 3) LDH pleiras punktātā ir $>$ par $2/3$ seruma LDH lokālās laboratorijas normas (LDH normas augšējā robeža RAKUS Laboratorijas centrā = 240 U/L) – $>160 \text{ U/L}$.

Pleiras punktāta klīniskā analīze tika savākta EDTA stobriņā un nosūtīta uz RAKUS Laboratorijas centru klīniskai analīzei (manuāli šūnu skaitīšana zem mikroskopa un automatizētā metode):

- gaismas mikroskopā saskaitot 200 šūnas un nosakot limfocītu un neitrofilo leukocītu (granulocītu un agranulocītu) procentuālo attiecību;
- ar automatizētām metodēm nosakot polimorfo nukleāro un monomorfo nukleāro leukocītu procentuālo sastāvu, kā arī hematokrītu un hemoglobīna līmeni.

Citoloģiskai analīzei 30 ml pleiras šķidrums sterilā traukā tika nosūtīts uz RAKUS Laboratoriskās medicīnas centru citoloģiskai izmeklēšanai.

Pacientiem ar akūta slimību, febrilu temperatūru, paaugstinātiem iekaisuma rādītājiem (CRO līmenis) un pneimonijas rengenoloģisko ainu tika veikts pleiras punktāta uzsējums.

Audzēja marķieru noteikšanai pleiras šķidrums un venozās asinis tika savāktas stobriņos bez antikoagulanta, 35 minūtes nostādināti un centrifugēti 10 minūtes ar 3000 rpm, no pleiras šķidruma atdalīts supernatants un no asinīm – serums, tie sasaldēti -80 °C temperatūrā līdz analīzes veikšanai. CA 125 un CEA tika noteikti ar ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) metodi ar *Abbot Architect* analizatoru saskaņā ar ražotāja protokolu.

BNP noteikšanai pleiras punktāts un asinis tika savāktas EDTA stobriņā un nosūtītas uz RAKUS Laboratorijas centru. BNP līmenis tika noteikts ar hemiluminiscences mikrodaliņu imūnķīmisko analīzi (CMIA).

PAI-1 noteikšanai venozās asinis un pleiras šķidrums tika savākts stobriņos bez antikoagulanta, 45 minūtes nostādināti un centrifugēti 10 min. ar 1000 rpm. Supernatants un serums tika atdalīts un sasaldēts -80° C temperatūrā līdz analīzes veikšanai. PAI-1 tika noteikts ar citometrisko xMAP tehnoloģiju (Luminex iekārta) Rīgas Stradiņa universitātes Cilvēka bioķīmijas un fizioloģijas katedrā.

Kardiāls hidrotorakss tika diagnosticēts pacientiem ar iepriekš diagnosticētu sirds slimību, sirds mazspējas pazīmēm (perifēra tūska, zināma sirds slimība anamnēzē, sirds mazspējas pazīmes ehoKG vai venozs sastrēgums krūšu kurvja rentgenogrammā) un hipoksēmiju zem 93 % SpO₂, kura būtiski nelabojās pēc papildus skābekļa pievades. Parapneimonisks pleirīts tika diagnosticēts pēc šādiem kritērijiem: akūta slimība ar klepu, febrilu temperatūru, paaugstinātiem iekaisuma rādītājiem (CRO līmenis) un atbilstošu rentgenoloģisko atradi. Maligns pleiras eksudāts (MPE) tika diagnosticēts, pamatojoties uz citoloģisko pleiras punktāta izmeklēšanu. Ja citoloģiskā izmeklēšana bija negatīva, eksudāts tika uzskatīts par MPE arī gadījumos, ja pacientam bija jau iepriekš pierādīta maligna slimība un netika konstatēts cits eksudāta cēlonis (*Sahn*, 1998). Pacientiem, kuriem klīniskajā pleiras šķidruma analīzē monomorfo nukleāro šūnu skaits bija > 95 %, tika veikta slēgtā pleiras biopsija. Tuberkuloza pleirīta diagnoze sākotnēji tika pierādīta ar pleiras biopsijas histoloģisko izmeklēšanu, atrodot specifiskas izmaiņas – epiteloīdšūnu granulomas ar kazeozu nekrozi, apstiprinot tās ar bioptāta bakterioloģisko izmeklēšanu (uzsējumu acidorezistentu baktēriju pierādīšanai). Pleirīts, saistīts ar pankreatītu, tika diagnosticēts pēc paaugstināta lipāzes līmeņa pleiras šķidrumā.

Pacientiem ar MPE, kuriem bija indicēta talka pleiroduze un kuri parakstīja informētās piekrišanas veidlapu pirms tās veikšanas, tika veikta talka pleiroduze caur drenu ar 4 g talka suspensijas un 40 ml 0,9 % NaCl šķīdumu, pievienojot 10 ml 2 % Lidokaīna šķīdumu. Drena tika slēgta uz 2 stundām un evakuēta pēc tam, kad 2 dienas izdalījās mazāk nekā 100 ml šķidruma.

4.1. Statistiskās analīzes metodes

Visu datu statistiskie aprēķini tika veikti ar SPSS (abreviatūra no angļu valodas – *Statistical Package for the Social Sciences*) for Windows programmas 23.0 versiju un MS Excel 2007. Atbilstoši vispārpieņemtajiem principiem medicīnas statistikā p vērtība 0,05 tiek uzskatīta par divpusējo testu rezultātu statistiskās ticamības sliekšni. Personu grupu raksturošanai tika izmantotas vispārpieņemtās statistikas metodes (Teibe, 2007; Dawson, 2001; Altman, 1997). Kvantitatīvo datu sadalījuma atbilstība normālajam pārbaudīta, izmantojot histogrammas un Kolmogorova-Smirnova testu. Tā kā datu sadalījums neatbilda normālajam sadalījumam, vidējo rādītāju raksturošanai tika izmantota mediāna, 25. un 75. percentile. Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti ar procentuālo proporciju. Lai iegūtos rezultātus varētu vispārināt pētāmajai populācijai, tika aprēķinātas 95 % ticamības intervāla robežas. Divu neatkarīgu grupu salīdzināšanai izmantots Manna–Vitnija (*Mann–Whitney*) testu, jo mainīgie neatbilda normālajam sadalījumam. Kategorisko mainīgo salīdzināšanai dažādās grupās izmantots Pīrsona (*Pearson*) χ^2 tests, veikta arī kontinuitātes korekcija pēc Jeitsa (*Yates*) metodes un aprēķinātas arī izredžu attiecības (*odds ratio*, OR). Lai noteiktu dažādu testu jutību un specifitāti, tika izmantotas ROC (abreviatūra no angļu valodas – *receiver operating characteristic*) līkne, aprēķinot zemlīknes laukumu.

5. REZULTĀTI

5.1. Retrospektīvi iegūto datu analīze

5.1.2. Pacientu raksturojums

Retrospektīvi analizējot medicīniskās kartes, konstatēts, ka no RAKUS Stacionāra “Gaiļezers” iekšķīgo slimību profila laika posmā no 2010. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 31. decembrim izrakstīti 14 838 pacienti, un šajās nodaļās miris 741 pacients.

No visu pacientu stacionāra medicīniskām kartēm atlasītas 716 (4,6 %) ar izrakstīšanās diagnozē minētu jebkuras etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā. No šiem pacientiem 615 (85,9 %) izrakstīti, 101 (14,1 %) – miris. Kopējā mirstība stacionārā bija 4,4 %.

No analizētajiem pacientiem 337 (47 %) bija vīrieši un 379 (53 %) sievietes vecumā no 18 līdz 98 gadiem (5.1. attēls). Apsekoto pacientu sadalījums pēc vecuma ir unimodāls, modālais vecums 71 līdz 80 gadi. Saslimušo skaita palielināšanās notiek vecumā virs 40 gadiem – vecuma grupās līdz 41 gadam ir tikai 4,2% no izlasē iekļautajiem pacientiem, bet pārējās vecuma grupās ir 95,8 % pacientu. Vidējais pacientu vecums analizētajā gadā stacionārā kopā bija 58,3 gadi.

Nav konstatētas statistiski nozīmīgas saslimušo sieviešu un vīriešu skaita atšķirības ($\chi^2 = 2,464$; $p = 0,117$).

Miruši 41 vīrietis un 60 sievietes. Visvairāk mirušo ir vecuma grupā no 71 līdz 90 gadiem – 59 (58,4 % no visiem mirušajiem).

5.1. att. Pacientu (n = 716) ar šķidrumu pleiras dobumā sadalījums pēc vecuma

Visvairāk pacientu stacionēti janvārī (66–9,2 % no visiem pētījuma pacientiem), martā (77–10,8 % no visiem pētījuma pacientiem), septembrī (74–10,3 % no visiem pētījuma pacientiem) un oktobrī (72–10,1 % no visiem pētījuma pacientiem). Savukārt jūlijā stacionēto pacientu skaits ir vismazākais – 39 (5,4 % no visiem pētījuma pacientiem). Jūlijā stacionēto pacientu skaita atšķirības no jūnijā stacionēto pacientu skaita ir statistiski nozīmīgas ($\chi^2 = 53,824$; $p = 0,000$), bet atšķirības no augustā stacionēto pacientu skaita nav statistiski nozīmīgas ($\chi^2 = 2,723$; $p = 0,099$) (5.2. attēls).

Pacienti stacionārā pavadījuši vidēji 13 dienas. 1 dienu stacionārā pavadījuši 10 pacienti, savukārt 18 pacienti slimnīcā atradušies vairāk par 30 dienām.

5.2. att. Pacientu (n = 761) iedalījums atkarībā no stacionēšanas mēneša

5.1.3. Izmeklējumu rezultāti un diagnozes

Izvērtējot izrakstīšanās diagnozes, 312 (43,6 %) pacientiem šķidrums bija labās puses pleiras dobumā, 110 (15,4 %) – kreisās puses, 224 (31,3 %) – abpusējs un 70 (9,8 %) pacientiem pleiras dobuma šķidruma lokalizācija nebija precizēta.

Analizējot medicīniskajās kartēs dokumentētos izmeklējumus pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā, 651 (90,9 %) pacientam stacionārā bija veikta krūšu kurvja rentgenogrāfija, 11 pacientiem (1,5 %) tā bija veikta ambulatori, bet 54 pacientiem (7,5 %) – netika veikta. 167 (23,3 %) pacientiem bija veikta krūšu kurvja datortomogrāfija. Analizējot abus šos izmeklējumus kopā, 155 pacientiem (21,6 %) bija veikta gan rentgenogrāfija, gan datortomogrāfija. 494 pacientiem (68,9%) bija veikta tikai rentgenogrāfiska izmeklēšana, 11 pacientiem (1,5 %) – tikai datortomogrāfija, 42 pacientiem (5,9 %) netika veikta ne rentgenogrāfija, ne datortomogrāfija. 141 gadījumā (19,7 % no visiem pētījuma pacientiem) medicīniskajā kartē bija dokumentēta pleiras dobuma ultrasonogrāfija (5.3. attēls). No šiem

pacienti 104 bija veikta pleiras dobuma punkcija, 37 pleiras dobuma punkcija netika veikta. 407 pacientiem (56,8 % no visiem pētījuma pacientiem) medicīniskajā kartē nebija norādes par pleiras dobuma ultrasonogrāfijas veikšanu un nebija veikta pleiras dobuma punkcija. 168 pacientiem (23,5 % no visiem pacientiem) bija veikta pleiras dobuma punkcija, bet nebija minēta pleiras dobuma ultrasonogrāfija (5.1. un 5.2. tabula).

5.3. att. Attēldiagnostikas izmeklējumi pacientiem ar

5.1. tabula

Pacienti, kuriem veikta US pleiras dobumam un pleiras dobuma punkcija

Vai veikta pleiras US?	Vai veikta pleiras dobuma punkcija?		Kopā
	Jā	Nē	
Jā	104 (14,5 %)	37 (5,2 %)	141 (19,7 %)
Nē	0	407 (56,8 %)	407 (56,8 %)
Nav precizēts	168 (23,5 %)	0	168 (23,5 %)
Kopā	272 (38 %)	444 (62 %)	716 (100 %)

Izrakstītie un mirušie pacienti, kuriem tika veikta pleiras dobuma punkcija

Pacienti	Vai veikta pleiras dobuma punkcija?		Kopā
	Jā	Nē	
Miris	23 (3,2 %)	78 (10,9 %)	101 (14,1 %)
Izrakstīts	249 (34,8 %)	366 (51,1 %)	615 (85,9 %)
Kopā	272 (38 %)	444 (62 %)	716 (100 %)

71 pacientam (26,1 % no punktētajiem) pirmā pleiras punkcija veikta pirmajā – t. i., iestāšanās dienā, 53 (19,5 % no punktētajiem) – 2. dienā, 26 (9,6 % no punktētajiem) – 3. dienā, 25 (9,2 % no punktētajiem) – 4. dienā, 20 pacientiem (7,4 % no punktētajiem) pleiras punkcija veikta 7. dienā. Jāatzīmē, ka bija arī pacienti, kuriem pirmā pleiras punkcija bija veikta 14.–30. dienā pēc iestāšanās (5.4. attēls). 169 (23,6 %) pacientiem bija veikta viena pleiras dobuma punkcija. 76 (10,6 %) pacientiem – 2 punkcijas. Trīs punkcijas bija veiktas 16 pacientiem (2,2 %). Četras un vairāk punkcijas bija veiktas 11 pacientiem.

5.4. att. Pleiras dobuma punkcijas veikšanas diena

Apkopojot dokumentēto pleiras punktāta laboratoro izmeklēšanu, visbiežāk – 130 gadījumos (47,8 % pacientu, kuriem veikta punkcija) – bija noteikta klīniskā analīze, LDH, olbaltumvielas un citoloģija. 29 gadījumos (10,7 % pacientu, kuriem veikta punkcija) nebija veiktas nekādas pleiras punktāta analīzes (5.5. attēls, 5.3. tabula).

5.5. att. Procentuālais veikto un neveikto laboratoro pleiras punktāta analīžu sadalījums

**Stacionāra medicīniskajās kartēs fiksētās pleiras punktāta laboratorās izmeklēšanas
metodes**

Izmeklēšanas veids	Frekvence	
	Skaitis	% no kopējā punktēto pacientu skaita
Klīniskā analīze, LDH, olbaltumvielas, citoloģija	130	47,7
Tikai citoloģija	26	9,6
Klīniskā analīze, olbaltumvielas, citoloģija	24	8,8
Klīniskā analīze, LDH, olbaltumvielas	15	5,5
Tikai bakterioloģija	9	3,3
Klīniskā analīze, LDH, olbaltumvielas, citoloģija, bakterioloģija	7	2,6
Tikai LDH	5	1,8
LDH, citoloģija	5	1,8
Klīniskā analīze, LDH, citoloģija	4	1,5
LDH, bakterioloģija	3	1,1
Klīniskā analīze, LDH, olbaltumvielas, bakterioloģija	3	1,1
Klīniskā analīze, olbaltumvielas, citoloģija, bakterioloģija	3	1,1
Klīniskā analīze, olbaltumvielas	2	0,7
Klīniskā analīze, olbaltumvielas, bakterioloģija	2	0,7
Klīniskā analīze, citoloģija	1	0,4
LDH, olbaltumvielas, citoloģija	1	0,4
LDH, olbaltumvielas, citoloģija, bakterioloģija	1	0,4
Olbaltumvielas, citoloģija, bakterioloģija	1	0,4
Klīniskā analīze, citoloģija, bakterioloģija	1	0,4
Nav veiktas analīzes	29	10,7
Kopā	272	100

Izvērtējot noteiktās izrakstīšanās diagnozes, 426 (59,5 %) pacientiem šķidrums pleiras dobumā tika traktēts kā kardiālas hidrotrakss, 103 (14,4 %) pacientiem MPE, 71 (9,9 %) – parapneimonsisks pleirīts, 30 (4,2 %) pacientiem izrakstīšanās diagnozē bija minēta pleiras empiēma, 11 (1,5 %) – hemotorakss, 6 (0,8 %) – tuberkulozs pleirīts. Citas ģenēzes šķidrums tika minēts 36 pacientiem (5 %): nefrotisks sindroms 9 gadījumos, aknu ciroze – 6, plaušu artērijas tromboembolija – 7, hiperhidratācija hroniskas nieru mazspējas slimniekiem – 6, pēctraumatisks pleirīts – 2, Meigsa sindroms – 1, sistēmas sarkanā vilkēde – 1, jātrogēns hidropneimotorakss – 1, neskaidri formulēta diagnoze – 3 gadījumos. 33 pacientiem (4,6 %) šķidruma veids izrakstīšanās diagnozē nebija precizēts (5.6. attēls).

5.6.att. Pacientu (n = 716) procentuālais iedalījums pēc izrakstīšanās diagnozes

Sīkāk analizējot izrakstīšanās diagnozes un pleiras punktāta izmeklējumus, konstatēts, ka 426 (59,5 % no visiem) pacientiem izrakstīšanās diagnozē pleiras šķidrums tika saistīts ar sirds mazspēju, no tiem punkcija tika veikta 98 (23 % pacientu ar kardiālu hidrotoraksu). 51 (11,9 %) punktētām pacientam diagnoze apstiprināta arī laboratorī – LDH līmenis punktātā liecina par transudātu, turpretim 13 (3,1 %) punktētajiem pacientiem LDH līmenis liecina par eksudātu. 34 (23 %) pacientiem laboratorie izmeklējumi bija nepietiekami, lai precizētu šķidruma raksturu un etioloģiju.

103 (14,4 %) no visiem pacientiem izrakstīšanās diagnozē minēts MPE, no tiem 62 (60,2%) pacientiem veikta pleiras dobuma punkcija un tikai 37 (36 %) pacientiem diagnoze apstiprināta arī citoloģiski. 8 (7,8 %) pacientiem bija noteikts LDH līmenis, 5 (4,9 %) no tiem tas atbilda transudātam. 17 (16,5 %) pacientiem laboratoriskie izmeklējumi nav bijuši pietiekami, lai noteiktu šķidruma raksturu un etioloģiju.

71 (9,9 %) no visiem pacientam izrakstīšanās diagnozē minēts parapneimonisks pleirīts, no tiem 37 (52,1 %) pacientiem veikta pleiras dobuma punkcija. 23 (32,3 %) pacientiem apstiprināts eksudāts, 7 (9,9 %) pacientiem LDH līmenis liecina par transudātu un 7 (9,9 %) nav bijuši pietiekami laboratorie izmeklējumi šķidruma rakstura un etioloģijas precizēšanai.

Atsevišķi izdalīta pacientu grupa (30 pacienti – 4,2 %), kam izrakstīšanās diagnozē minēta pleiras empiēma. No šīs grupas 12 (40 %) pacientiem empiēma konstatēta bakterioloģiski, 15 (50 %) pacientiem bijis eksudāts un 2 gadījumos laboratoriskā izmeklēšana bijusi nepilnīga.

33 (4,6 %) gadījumos diagnozē nebija precizēts šķidruma veids, 16 no tiem (48,5 %) pacientiem bija veikta pleiras dobuma punkcija.

5.2. Prospektīvi iegūto datu analīze

5.2.1. Pacientu raksturojums

No 2011. gada 8. augusta līdz 2014. gada 13. jūnijam SIA RAKUS stacionāra “Gaiļezers” Iekšējgo slimību klīnikas Pulmonoloģijas nodaļā secīgi tika stacionēti 144 pacienti, kuriem rentgenoloģiski un ultrasonoskospiski tika konstatēts šķidrums pleiras dobumā, kuriem bija nepieciešama pleiras dobuma punkcija diagnostiskos un terapeitiskos nolūkos un kuri parakstīja piekrišanu pētījumam un pleiras dobuma punkcijai. 69 (47,9 %) no tiem bija vīrieši. Pacientu vecums bija no 22 līdz 97 gadiem (5.6. attēls). 136 (94,4 %) pacienti no stacionārā izrakstīti, bet 8 – miruši (5,5 %).

5.6. att. Pacientu (n = 144) iedalījums pēc vecuma

5.2.2. Pleiras šķidruma etioloģijas raksturojums

Tika konstatēts, ka apsekotos pacientus pēc pleiras šķidruma etioloģijas var iedalīt: kardiālā hidrotoraksa grupā – 42 (29,2%), 22 (52,3%) no tiem vīrieši; pacienti; MPE grupā – 67 (46,5%) pacienti, 21 (31,3%) no tiem vīrietis; parapneimoniska pleirīta grupā – 27 (18,8%) pacienti, 19 (70,3%) no tiem vīrieši. 6 (4,1%) pacientiem konstatēja tuberkulozu pleirītu, 1 (0,7%) pacientam pankreatogēnu pleirītu un 1 (0,7%) pacientam PATE ar pleirītu (5.7. attēls). Ņemot vērā mazo tuberkuloza pleirīta, pankreatogēna pleirīta un PATE pacientu skaitu, šie pacienti tālāk analizēti netika.

MPE grupā 24 (35,8%) pacientiem bija plaušu vēzis, 14 (20,9%) pacientēm – olnīcu vēzis, 13 (19,4%) pacientēm – krūts vēzis, 2 pacientiem – nieru vēzis, 2 pacientēm – dzemdes kakla vēzis, 2 pacientiem – kuņģa vēzis, 1 pacientam – aizkuņģa dziedzera vēzis, 1 pacientei – sarkoma, 1 pacientam – mezotelioma, 1 pacientam – melanoma, 1 pacientam – prostatas vēzis. 5 pacientiem primāro audzēja lokalizāciju noskaidrot nebija iespējams (5.8. attēls).

5.7. att. Pleiras šķidruma etioloģija (n = 144)

* Pleiras mezoteliomas, prostatas vēzis, aizkuņģa dziedzera vēzis, melanoma, sarkoma

5.8. att. MPE sadalījums atkarībā no primārās audzēja lokalizācijas (n = 67)

5.2.3. Laita kritēriji

Kardiāla hidrotoraksa grupa

Kardiāla hidrotoraksa grupā tika iedalīti 42 (29,2%) pacienti ar zināmu sirds slimību, vecumā no 50 līdz 92 gadiem, kuriem anamnēzē zināma sirds slimība un klīniski vērojamas hroniskas sirds mazspējas dekompensācijas pazīmes.

34 (81%) pacientiem Laita kritēriji atbilda transudātam, bet 8 (19%) pacientiem Laita kritēriji atbilda eksudātam (2 pacientiem olbaltumvielas punktātā/olbaltumvielām serumā bija $> 0,5$; 3 pacientiem LDH punktātā pret LDH serumā bija $> 0,6$, 1 pacientam LDH bija $> 0,6$ un LDH > 160 U/L (2/3 no LDH augšējās seruma normas); 3 pacientiem visi Laita kritēriji bija nedaudz paaugstināti. Visiem šiem pacientiem tika noteikts olbaltumvielu gradients. 7 pacientiem tas bija > 31 g/L, bet 1 pacientam tas bija < 31 g/L, bet BNP serumā šim pacientam bija 1631 pg/ml. Kardiālā hidrotoraksa grupā izrakstīti 39 (92,9%) pacienti, bet miruši 3 (7,1%) pacienti (2., 4. un 11. stacionēšanas dienā).

Parapneimoniski pleirīti

Parapneimonisku pleirītu grupā tika iekļauti 27(18,6%) pacienti vecumā no 38 līdz 97 gadiem ar pneimonijas klīnisko ainu: akūta slimība ar klepu, febrilu temperatūru, paaugstinātiem iekaisuma rādītājiem (CRO līmenis) un atbilstošu rentgenoloģisko atradni. Visiem pacientiem bija pozitīvs vismaz viens Laita kritērijs. 20 (74%) pacientiem bija pozitīvs pirmais Laita kritērijs, t.i., olbaltumvielu līmenis punktātā pret olbaltumvielu līmeni serumā $> 0,5$ (0,29–2,28), 26 (96,3%) pacientiem bija pozitīvs 2. Laita kritērijs – LDH līmenis punktātā pret LDH līmeni serumā $> 0,6$ (0,51–54,67) un 27 (100%) pacientiem bija pozitīvs 3. Laita kritērijs – LDH līmenis punktātā $> 2/3$ no laboratorijas normas (168–1006 U/L). Visiem pacientiem pleiras dobuma šķidrums izmeklēts mikrobioloģiski, bet tikai diviem (7,4%) identificēta mikroflora: vienam pacientam *Klebsiella pneumoniae*, vienam pacientam – *Staphylococcus sacchrolyticus*. 3 pacientiem bija nepieciešama pleiras dobuma drenāža ar fibrinolītisko enzīmu ievadīšanu. Izrakstīti 26 (96,3%) pacienti, bet miris 1 (3,7%) pacients 9. stacionēšanas dienā.

Maligni pleiras eksudāti

MPE grupā tika iekļauti 67 (46,5%) pacienti vecumā no 40 līdz 90 gadiem. Laita kritēriji bija negatīvi 2 pacientiem (2,9%). 59 (88%) pacientiem bija pozitīvs 1. Laita kritērijs – olbaltumvielu līmenis serumā pret olbaltumvielu līmeni punktātā (0,510–4,25); 50 (74,6%) pacientiem bija pozitīvs 2. Laita kritērijs – LDH punktātā pret LDH serumā $> 0,6$ (0,64–9,78) un 52 pacientiem (77,6%) bija pozitīvs 3. Laita kritērijs – LDH līmenis punktātā $> 2/3$ no augšējās laboratorijas normas (163–1908 U/L). Visiem pacientiem pleiras punkts tika izmeklēts citoloģiski, 45 (67,2%) pacientiem tika atrastas malignas šūnas. 18 (26,9%) pacientiem tika veikta talka pleiroduze. 63 (94%) pacienti tika izrakstīti, bet 4 (6%) pacienti nomira, (3., 9., 14. un 22. dienā), t.sk., 1 pacients nomira pēc talka pleiroduzes.

Tuberkulozi pleirīti

Tuberkulozi pleirīti tika diagnosticēti 6 pacientiem (22–79 gadi), t. sk. 5 vīriešiem. Visiem pacientiem monomorfo nukleāro šūnu skaits pleiras punktātā bija 90–98 %. Pieciem pacientiem pleiras tuberkuloze tika pierādīta ar slēgtās pleiras biopsijas histoloģisko izmeklēšanu, savukārt vienam pacientam pleiras punktātā tika atrastas *Mycobacterium tuberculosis* DNS.

Pankreatogēns pleiras eksudāts tika konstatēts vienam 57 gadus vecam vīrietim, konstatējot paaugstinātu lipāzi pleiras punktātā (3355 U/L).

PATE pleirīts konstatēts vienam 83 gadus vecam vīrietim (eksudāts), PATE pierādīta datortomogrāfija angiogrāfijā.

5.2.4. Leikocītu sastāvs

Nosakot procentuālo monomorfo nukleāro (MMN) un polimorfo nukleāro (PMN) leikocītu procentuālo daudzumu, tika konstatēts, ka MPE mediānais PMN daudzums bija 35 % (10 %; 61 %), bet MMN – 63 % (33 %; 89 %). Transudātos PMN mediāna bija 22 % (12 %; 60), MMN – 78 % (39 %; 88 %), bet parapneimoniskos pleirītos – PMN mediāna bija 70 % (39 %; 87 %) un MMN – 30 % (10%; 51%). Gan pēc PMN, gan MMN procentuālā sastāva tikai parapneimonisks pleirīts ticami atšķīrās no transudāta un MPE ($p < 0,001$), bet MPE un transudāti savstarpēji statistiski ticami neatšķīrās.

Analizējot ROC līkni, pēc pētījuma datiem, MMN un PMN šūnu procentuālais sastāvs nav precīzs diagnostiskais rīks dažādas etioloģijas pleiras šķidrumu diferenciāldiagnostikā – 5.9. attēls un 5.4. tabula.

5.9. att. ROC līkne un zemlīknes laukums (*Area under the curve*) PMN un MMN šūnām

Zemlīknes laukums (*Area under the curve*) PMN un MMN šūnu procentuālam sastāvam

Rādītājs	Zemlīknes laukums	SE	Būtiskuma līmenis	95% TI	
				Apakšējā	Augšējā
MMN	0,618	0,055	< 0,028	0,511	0,725
PMN	0,401	0,055	< 0,065	0,293	0,509

SE – standartkļūda; 95% T.I. – ticamības intervāls 95% robežās

PMN/MMN mediānā attiecība MPE grupā bija 1,7 (0,61; 8,09), transudātu grupā – 3,55 (0,65; 7,53), bet parapneimonisku pleirītu grupā – 0,43 (0,11; 1,37). MPE MMN un PMN šūnu attiecība statistiski ticami neatšķīrās no transudātiem un parapneimoniskiem pleirītiem (attiecīgi $p = 0,170$ un $0,078$), bet statistiski nozīmīga attiecības atšķirība bija starp transudātu un parapneimonisku pleirītu ($p = 0,004$).

5.2.5. Citoloģiskā izmeklēšana

Malignas šūnas pleiras punktātā atrada 44 (65,7 %) no 67 pacientiem ar MPE. 38 pacientiem (83,4%) malignas šūnas atrada pirmajā, bet 6 (13,6 %) – otrajā pleiras punktāta citoloģiskās izmeklēšanas reizē.

Pozitīva citoloģija bija 3 nezināmas primāras lokalizācijas audzējiem, 8 pacientēm ar krūts vēzi, 11 pacientēm ar olnīcu vēzi, 14 pacientiem ar plaušu vēzi, 2 pacientiem ar nieres vēzi, 2 pacientēm ar dzemdes kakla vēzi, 1 pacientam ar aizkuņģa dziedzera vēzi, 2 pacientiem ar nieres vēzi un 1 pacientam ar melanomu. Malignas šūnas pleiras punktātā neatrada 2 pacientiem ar nezināmas lokalizācijas diseminētu vēzi, 5 pacientēm ar krūts vēzi, 3 pacientēm ar olnīcu vēzi, 10 pacientiem ar plaušu vēzi, 1 pacientam ar mezoteliomu, 1 pacientam ar sarkomu, un vienam pacientam ar prostatas vēzi.

5.2.6. Bakterioloģiskā analīze

27 pacientiem pleiras punktāts tika nosūtīts mikrobioloģiskai izmeklēšanai, bet tikai 2 pacientiem uzsējums bija pozitīvs – vienā gadījumā tika identificēta *Klebsiella pneumoniae*, bet vienā – *Staphylococcus saprophyticus*.

5.2.7. Audzēju marķieri

CA 125 un CEA

Lai noskaidrotu, vai eksistē statistiski ticamas CA 125 un CEA atšķirības dažādas etioloģijas pleiras šķidrumā, tālāk tika analizētas parapneimonisko pleirītu, malignu pleiras eksudātu un transudātu grupas un noteiktas šo audzēju marķieru mediānās vērtības un 25. un 75. percentile serumā un punktātā, kā arī punktāta/seruma attiecība (5.5. tabula). Tuberkulozie pleirīti un pankreatogēns pleirīts un eksudāts PATE gadījumā tālākā analizē netika iekļauts sakarā ar mazo pacientu skaitu. Redzams, ka CA 125 vērtības MPE pacientiem gan pleiras punktātā, gan serumā statistiski ticami atšķiras no transudāta un parapneimoniska pleirīta pacientiem, bet punktāta/seruma attiecība statistiski ticami atšķir MPE no transudāta. Savukārt CEA vērtības statistiski ticami starp MPE, transudāta un parapneimoniska pleirīta grupām atšķiras tikai pleiras punktātā. Kardiāla hidrotoraksa CA 125 līmenis būtiski neatšķirās no līmeņa parapneimonisko pleirītu grupā ne punktātā ($p = 0,850$), ne arī serumā ($p = 0,694$).

5.5. tabula

Mediānais Ca-125 un CEA serumā un pleiras šķidrumā pacientiem ar transudātu, malignu eksudātu un parapneimonisku pleirītu

Mar- ķieris	Substrāts	Mediāna (25. un 75. percentile)			Būtiskuma līmenis, p1	Būtiskuma līmenis, p2
		Transudāts	Parapnei- monisks pleirīts	MPE		
CA 125	Pleiras punktāts U/ml	686 (379–1029)	412 (245–695)	1644 (813–2982)	0,001	0,002
	Serums, U/ml	182,0 (89–316)	62 (41–164)	267 (107–597)	0,013	0,010
	Punktāts/ serums	3,64 (2,45–5,75)	5,5 (3,0–11,0)	5,53 (3,82– 10,61)	0,001	0,216
CEA	Pleiras punktāts ng/ml	0,75 (0,51– 1,60)	1,91 (1,09–3,63)	6,23 (0,92–57,3)	0,005	0,020
	Serums, ng/ml	2,34 (1,40–3,67)	2,57 (1,40–4,48)	3,07 (1,30– 12,79)	0,218	0,284
	Punktāts/ serums	0,38 (0,26–0,66)	0,70 (0,37–1,48)	1,23 (0,65–4,78)	0,061	0,116

p1 – statistiskā ticamība transudāts vs MPE

p2 – statistiskā ticamība parapneimonisks pleirīts vs MPE

Lai spriestu par audzēju marķieru klīnisko nozīmi, tika aprēķināta jutība un specifiskums gan marķieru līmeņiem serumā un punktātā, gan arī to punktāta/seruma attiecībai.

5.6. tabulā redzams, ka gandrīz visos gadījumos visaugstākais specifiskums ir ar robežvērtību 75. percentilē, bet jutība – 25. percentilē.

CA 125 un CEA jutība un specifiskums dažādām robežvērtībām MPE

Marķieris	Substrāts	Robežvērtība*	Jutība (%)	Specifiskums (%)
CA 125	Punktāts U/ml	≥ 813	79,1	70,1
		≥ 1644	53,7	96,1
		≥ 2982	28,4	98,7
	Serums U/ml	≥ 108	76,2	69,3
		≥ 268	50,8	77,9
		≥ 597	25,4	98,7
	Punktāts/serums	$\geq 3,82$	76,1	49,4
		$\geq 5,53$	50,8	66,2
		$\geq 10,61$	25,4	87,0
CEA	Punktāts ng/ml	$\geq 0,92$	76,1	44,1
		$\geq 6,23$	50,7	94,8
		$\geq 57,3$	25,4	98,7
	Serums ng/ml	$\geq 1,30$	76,1	18,2
		$\geq 3,07$	50,8	66,2
		$\geq 12,8$	25,4	96,1
	Punktāts/serums	$\geq 0,60$	82,0	61,0
		$\geq 1,23$	50,6	81,8
		$\geq 4,78$	25,4	97,4

*Mediāna, 25. un 75. percentiles

ROC līknes analīze parādīja, ka zemlīknes laukums (*area under the curve*) visaugstākais ir CA 125 līmenim pleiras punktātā – 0,751; 0,706 – serumā un 0,606 attiecībai punktātā/serumā, kas norāda uz CA 125 visaugstāko diagnostisko jutību punktātā – sk. 5.10. attēlu un 5.7. tabulu.

5.10. att. CA 125 ROC līkne un zemlīknes laukums (*Area under the curve*)

5.7. tabula

Zemlīknes laukuma (*Area under the curve*) aprēķins audzēja marķierim CA 125

Rādītājs	Zemlīknes laukums	SE	Būtiskuma līmenis	95% TI	
				Apakšējā	Augšējā
CA 125 pleiras punktātā	0,751	0,048	<0,001	0,658	0,844
CA 125 serumā	0,706	0,048	<0,001	0,612	0,801
CA125 punktāts/serums	0,606	0,051	=0,041	0,506	0,707

SE – standartkļūda; 95% T.I. – ticamības intervāls 95% robežās

Audzēja marķiera CEA ROC līknes analīze parādīja, ka zemlīknes laukums marķiera līmenim pleiras punktātā ir 0,720, serumā – 0,575 un attiecībai punktātā/serumā – 0,715, kas arī norāda uz CEA visaugstāko diagnostisko jutību punktātā, bet atšķirībā no CA 125 diagnostiski jutīgs tests ir šī marķiera attiecība punktātā/serumā, savukārt CEA līmenis serumā nav statistiski ticami jutīgs diagnostisks tests – sk. 5.11. attēlu un 5.8. tabulu.

5.11. att. CEA ROC līkne un zemlīknes laukums (*Area under the curve*)

5.8. tabula

Zemlīknes laukuma (*Area under the curve*) aprēķins audzēja marķierim CEA

Rādītājs	Zemlīknes laukums	SE	Būtiskuma līmenis	95% TI	
				Apakšējā	Augšējā
CEA pleiras punktātā	0,720	0,050	< 0,001	0,621	0,819
CEA serumā	0,575	0,056	= 0,152	0,465	0,684
CEA punktāts/serums	0,715	0,49	< 0,001	0,618	0,811

SE – standartklūda; 95% T.I. – ticamības intervāls 95% robežās

Ne CEA līmenis pleiras punktātā, serumā un pleiras / punktāta attiecība, nedz arī CA 125 līmenis pleiras punktātā, serumā un pleiras punktāta / seruma attiecība statistiski ticami neatšķirās MPE ar pozitīvu un negatīvu citoloģiju – visos gadījumos $p > 0,05$.

Apvienojot abu marķieru labākos rādītājus ar augstāko jutību un specifiskumu (CA 125 ≥ 813 U/ml un CEA punktāta/seruma attiecība $\geq 0,6$, ieguvām jutību 56,4 % un specifiskumu 93,3 %.

5.2.8. BNP

Kā papildus marķieris kardiālu hidrotoraksu diferencēšanai no MPE, tika analizēts BNP serumā un pleiras doumā. BNP mediānās vērtības un 25. un 27. percentile serumā un pleiras punktātā redzamas 5.9. tabulā. BNP līmenis statistiski ticami atšķir transudātu no MPE un parapneimoniska pleirīta, bet nediferencē parapneimonisku pleirītu un MPE savā starpā.

5.9. tabula

BNP mediānās vērtības pleiras punktātā un serumā pacientiem ar transudātu, parapneimonisku pleirītu un MPE

Mar- ķieris	Sustrāts	Mediāna (25.–27. percentile)			Būtiskuma līmenis p1	Būtiskuma līmenis p2	Būtiskuma līmenis p3
		Transudāts	Para- pneimonisks pleirīts	MPE			
BNP pg/ml	Pleiras punktāts	1097 (494–1582)	129 (53–295)	97 (61–159)	0,010	0,504	0,006
	Serums	1631 (071–3386)	124 (59–289)	109 (46–170)	0,001	0,932	0,001

p1 – statistiskā ticamība transudāts vs MPE

p2 – statistiskā ticamība parapneimonisks pleirīts vs MPE

p3 – statistiskā ticamība parapneimonisks pleirīts vs transudāts

BNP ROC līknes analīze parādīja, ka zemlīknes laukums (*area under the curve*) ir vienādi gan pleiras punktātā, gan serumā – attiecīgi 0,92 un 0,92, kas norāda metodes vienādo un pietiekami augsto diagnostisko vērtību neatkarīgi no tā, kādā vidē BNP tiek noteikts – sk. 5.12. attēlu un 5.10. tabulu.

5.12. att. BNP ROC līkne zemlīknes laukums (*Area under the curve*)

5. 10. tabula

BNP zemlīknes laukuma (*area under the curve*) aprēķins

Rādītājs	Zemlīknes laukums	SE	Būtiskuma līmenis	95% TI	
				Apakšējā	Augšējā
BNP pleiras punktātā	0,921	0,036	<0,001	0,851	0,991
BNP serumā	0,921	0,037	< 0,001	0,849	0,993

SE – standartklūda; 95% T.I. – ticamības intervāls 95% robežās

Lai spriestu par audzēju marķieru klīnisko nozīmi, tika aprēķināta jutība un specifiskums gan marķieru līmeņiem serumā un punktātā, gan arī to punktāta/seruma attiecībai (5.11. tabula). Pēc tabulas redzams, ka visaugstākā jutība ir pie viszemākām robežvērtībām gan punktātā, gan serumā. Ja punktāta BNP ≥ 494 pg/ml, tad jutība ir 76,9%, savukārt specifiskums – 96,8 %; bet, ja seruma BNP ≥ 971 pg/ml, jutība ir 73,1%, savukārt specifiskums – 95,9 %.

BNP jutība un specifiskums transudātos

Marķieris	Substrāts	Robežvērtība	Jutība (%)	Specifiskums (%)
BNP (pg/ml)	Punktāts	≥ 494	76,9	96,8
		≥ 1097	50,0	97,3
		≥ 1582	24,0	97,3
	Serums	≥ 971	73,1	95,9
		≥ 1631	50,0	95,9
		≥ 3386	23,1	97,3

5.2.9. PAI-1

PAI-1 līmeņa mediāna pleiras punktātā (ng/ml): transudātu grupai 135 (20–236); malignu eksudātu grupai 188 (73–287); parapneimonisku pleirītu grupai 291 (213–499). PAI-1 līmeņa atšķirība starp parapneimonisku pleirītu un malignu pleiras eksudātu bija statistiski ticama – $p < 0,001$, bet starp transudāta un malignu eksudāta PAI-1 vērtībām nav statistiski ticamas atšķirības – $p = 0,07$. Arī transudāts un parapneimonisks eksudāts savā starpā atšķīrās statistiski ticami ($p < 0,001$) – 5.13. attēls.

5.13. att. PAI-1 līmenis pleiras šķidrumā

PAI-1 līmenis (ng/ml) serumā pacientiem ar MPE bija 144 (77–207), pacientiem ar kardiālu hidrotoraksu – 69 (34–166), bet parapneimonisku pleirītu grupā – 204 (151–412). Arī serumā statistiski ticama bija atšķirība starp parapneimoniska pleirīta un MPE grupām ($p = 0,003$) un parapneimoniska pleirīta un kardiāla hidrotoraksa grupām – $< 0,001$, bet MPE un transudāta grupas savā starpā statistiski ticami neatšķīrās – $p = 0,052$) – 5.14. attēls.

5.14. att. PAI-1 līmenis serumā

5.2.10. Talka pleirodēze

Talka pleirodēzes tika veiktas 11 pacientiem ar MPE (16,7 %). Pārējiem MPE pacientiem talka pleirodēze netika veikta vispārējā smagā stāvokļa dēļ (45–68,1 %) un pacientu atteikuma dēļ (10–15,2 %). Mazā pacientu skaita dēļ talka pleirodēzes pacientu grupa tālāk analizēta netika.

6. DISKUSIJA

Mūsu veiktajā pētījumā galvenais mērķis bija noskaidrot, vai iespējams izmantot papildus bioķīmiskos marķierus, lai diagnosticētu MPE situācijā, kad MPE izmeklēšanas zelta standarts – videoasistēta torakoskopija nav pieejama, kā tas ir vairumā Latvijas slimnīcu. Lai saprastu, cik aktuāla ir MPE problēma slimnīcā un kā tie tiek diagnosticēti, vispirms veicām retrospektīvu datu analīzi par to, kā pacienti ar šķidrumu pleiras dobumā tiek izmeklēti, kādas diagnozes šiem pacientiem tiek noteiktas, cik procenti no tiem ir MPE un kādā veidā tie tiek pierādīti. Pēc tam, prospektīvi analizējot pacientus ar šķidrumu pleiras dobumā, kuri tika stacionēti pulmonoloģijas nodaļā, izvērtējām papildus bioķīmisko marķieru (CA 125, CEA, PAI-1 un BNP) diagnostisko nozīmi MPE diferenciāldiagnostikā. Konstatējām, ka retrospektīvi analizētajā periodā analizētajā periodā trūkst konsekvences izmeklēšanas metožu izvēlē, kaut gan medicīnas literatūrā nepieciešamās izmeklēšanas metodes un algoritmi ir labi definēti un aprakstīti. Konstatējām faktu, ka 4,6 % no visiem gada laikā ārstētiem pacientiem ir bijis šķidrums pleiras dobumā, kā arī to, ka pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā mirstība ir 3 reizes augstāka nekā pacientiem bez šķidruma pleiras dobumā. Visbiežākais cēlonis šķidrumam pleiras dobumā ir kardiāls hidrotorakss un to ticami var diferencēt, nosakot BNP līmeni asinīs. MPE diagnostikā kā papildus marķieris vislabāk var kalpot CA 125 pleiras punktātā, bet PAI-1 līmenis, iespējams, norāda uz aktivizētiem fibrinolīzes procesiem MPE salīdzinot ar parapneimoniskiem pleirītiem.

6.1. Pleiras šķidruma epidemioloģija un etioloģija

Pētījumā tika konstatēts, ka no visiem slimnīcas “Gaiļezers” terapeitiska profila nodaļās ārstētajiem pacientiem 4,6 % ir šķidrums pleiras dobumā. Nav statistiski nozīmīgas atšķirības starp saslimušajiem vīriešiem un sievietēm, bet pēc mūsu pētījumā iegūtajiem datiem redzams, ka pleiras šķidrums visbiežāk konstatējams cilvēkiem pēc 40 gadu vecuma – 95,8 % no saslimušajiem, ir vecāki par 41 gadu, jādoma, tāpēc, ka, pieaugot vecumam, pieaug arī risks saslimt ar sirds asinsvadu un ļaundabīgām slimībām, kas ir visbiežākie pleiras šķidruma iemesli. Mūsu iegūtajos datos izvērtējot pacientu skaitu pa mēnešiem, var konstatēt, ka visvairāk pacientu stacionēti janvārī, martā, septembrī un oktobrī. Savukārt jūlijā stacionēto pacientu skaits ir vismazākais. Jādoma, ka šādas atšķirības saistāmas galvenokārt ar dziļo elpceļu infekciju un parapneimonisku pleirītu lielāku skaitu ziemas un rudens mēnešos. Nekur citur literatūrā šādu datu analīzi neatradām.

Izvērtējot izrakstīšanās diagnozes, 312 (43,6 %) pacientiem šķidrums bija labās puses pleiras dobumā, 110 (15,4 %) – kreisās puses, 224 (31,3 %) – abpusējs un 70 (9,8 %) pacientiem pleiras dobuma šķidruma lokalizācija nebija precizēta. Domājams, ka informācijai, vai šķidrums ir kreisajā vai labajā pleiras dobumā lielākoties nav klīniskas nozīmes, jo dati par konkrētas lokalizācijas šķidruma saistību ar kādu konkrētu patoloģiju literatūrā nav atrodam.

Nemot vērā to, ka šķidrums pleiras dobumā parasti ir kādas citas slimības komplikācija, incidences un prevalences aprēķināšana ir ļoti grūts uzdevums un ir ļoti maz pētījumu, kuros mēģināts apkopot šāda veida epidemioloģiskos datus. Viens no vislabāk organizētajiem pleiras šķidruma epidemioloģiskajiem pētījumiem ir *Miloslav Marel* 1988. gadā Bohēmijā veiktais pētījums (*Marel et al.*, 1993). Pētījuma mērķis bija atklāt pacientus ar šķidrumu pleiras dobumā gan dzīves laikā, gan pēc nāves un konstatēt pleiras šķidruma incidenci un etioloģiju. Pētījuma pacienti tika atlasīti pēc konkrētiem kritērijiem stingri noteiktā reģionā. Kopā viena gada laikā 142 pacientiem (gan dzīviem, gan miruši) tika konstatēts šķidrums pleiras dobumā. 45,8 % no visiem pacientiem tas bija kardiālas ģenēzes, 21,8 % no visiem pacientiem bija MPE, 17% no visiem pacientiem bija parapneimonisks pleirīts, 5,6 % no visiem pacientiem šķidrums pleiras dobumā bija plaušu artērijas trombembolijas dēļ, 4,2 % no visiem pacientiem bija hemotorakss. Tika aprēķināta incidence – 32 pleiras šķidruma gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju.

Mūsu pētījumā retrospektīvi tika analizētas 716 stacionāra medicīniskās kartes ar izrakstīšanās diagnozē minētu pleiras šķidrumu, bet nebija iespējams precīzi definēt reģionu, no kura šie pacienti stacionēti, tāpēc incidenci aprēķināt šinī pētījumā nevar, tomēr kopumā mūsu iegūtie dati ir salīdzināmi ar *Marel* iegūtajiem datiem. Visbiežākais cēlonis šķidrumam pleiras dobumā bija sirds mazspēja – pēc izrakstīšanās diagnozes, kardiāls hidrotorakss bija 426 (59,5 %) pacientiem. Otrais biežākais cēlonis, tāpat kā *Marel* pētījumā, bija MPE – 103 (14,4 %) pacientiem, trešais cēlonis – parapneimonisks pleirīts – 71 (9,9 %) pacientam un pleiras empiēma – 30 (4,2 %) pacientiem.

Kolēģi Kauņa (*Zablockis et al.*, 2002) gadā analizēja 220 pleiras šķidruma gadījumus. Transudāti tika konstatēti 24 % gadījumu, bet eksudāti – 76 % gadījumu. Kardiāli hidrotoraksi konstatēti 14,5 %, nefrotisks sindroms – 5,5 % gadījumu, aknu cirozes izraisīts transudāts – 2,5 % gadījumu, parapneimonisks pleirīts – 13 % , pleiras empiēma – 9 %, tuberkuloze – 6 %, bet MPE 16,5 % gadījumu. 5,5 % gadījumu konstatēja PATE ar eksudātu pleiras dobumā (*Zablockis et al.*, 2002). Mūsu gadījumā retrospektīvajā pētījumā kardiālu hidrotoraksu bija ievērojami vairāk – 59,5 %, kas izskaidrojams ar to, ka pētījumā tika iekļautas arī kardioloģijas nodaļas, savukārt prospektīvajā pētījuma daļā, kurā tika analizēti tikai Pulmonoloģijas nodaļas pacienti, kardiāli hidrotoraksi līdzīgi kā Kauņas kolēģu pētījumā bija

29,2 %. Retrospektīvā pētījumā MPE bija 14,4 % pacientu līdzīgi kā Kauņas kolēģiem, bet prospektīvi analizēto pacientu vidū MPE bija ievērojami vairāk – 46 %, kas arī izskaidrojams ar specializētu stacionēšanas nodaļu. Parapneimonisks pleirīts un pleiras empiēma bija līdzīgā skaitā gadījumu – retrospektīvā pētījumā attiecīgi 9,9 un 4,2 %. Savukārt tuberkulozs pleirīts retrospektīvi analizētajos datos bija tikai 0,8 % gadījumu, bet prospektīvi analizētajā pacientu grupā – 3,5 % gadījumu, kas arī izskaidrojams ar stacionēšanu specializētā nodaļā. PATE izraisīts pleiras eksudāts retrospektīvi analizētajā grupā bija tikai 1 % gadījumu, bet prospektīvajā pētījumā – tikai 1 pacientam. Ņemot vērā iepriekš aprakstīto pētījumu datus, kuros PATE pleirīti konstatēti ap 5 % gadījumu, kā arī *Broaddus* (2016) aprēķinus par PATE pleirītu biežumu, var apgalvot, ka PATE RAKUS “Gaiļezers” analizētajā periodā varētu būt diagnosticēta pārāk reti.

Valdes ar kolēģiem 1996. gadā veica prospektīvu pētījumu noteikta reģiona stacionāros Spānijā. Piecu gadu laikā viņi 642 pacientiem (no tiem 401 vīrietis; pacientu vidējais vecums – 57 gadi) atklāja šķidrumu pleiras dobumā. Šajā reģionā visbiežākais pleiras eksudāta cēlonis bija tuberkuloze (25 %), malignitāte (22,9 %) un hroniska sirds mazspēja (17,9 %). Malignitātes grupā visbiežākais MPE cēlonis bija plaušas audzējs – 32 % gadījumu, krūts audzējs – 11,5 % gadījumu, limfoma – 10,8 % gadījumu un olnīcu audzējs – 7,5 % gadījumu. 14,3 % gadījumu primāro audzēju nevarēja identificēt. 69,4 % no tuberkuloza pleirīta pacientiem sastādīja pacienti, kas bija jaunāki par 40 gadiem, bet MPE pacienti 83 % gadījumu bija vecāki par 50 gadiem (*Valdes et al.*, 1996). Mūsu valstī tuberkulozes izplatība ir ievērojami augstāka nekā Spānijā – Latvijā jaunu un jau ārstētu tuberkulozes gadījumu skaits uz 100 000 iedzīvotāju 2010. gadā bija 20–50, bet Spānijā – 10–19 (*Dara et al.*, 2013), tomēr tuberkulozu pleirītu mūsu apstrādātajos datos ir daudz mazāk, kas skaidrojams ar specializētu tuberkulozes diagnostikas un ārstēšanas slimnīcu esamību Latvijā. Novērojamas arī būtiskas pacientu vecuma atšķirības – retrospektīvi analizētajā pacientu izlasē jaunāki par 41 gadu bija tikai 4,2 % pacientu, bet modālais pacientu vecums bija 71–80 gadi, ko var izskaidrot ar to, ka tuberkulozs pleirīts galvenokārt sastopams jauniem cilvēkiem, savukārt sirds mazspēja un ļaundabīgas slimības – vecākiem. Prospektīvi analizētajā grupā MPE sadalījums pa primāro audzēju grupām bija līdzīgs – 37 % gadījumu tas bija plaušu vēzis, 20 % – krūts vēzis un 20 % – olnīcu vēzis. Pacienti ar MPE limfomas dēļ netika novēroti, jādomā, tādēļ, ka pacienti ar hematoloģiskām slimībām Latvijā galvenokārt tiek stacionēti specializētā nodaļā.

Pētījumā, kurā tika iesaistīti 1000 pacientu un kuriem tika veikta pleiras dobuma punkcija, *Villena Garrido* ar līdzstrādniekiem 36 % gadījumu (364 pacientiem) konstatēja MPE (*Villena Garrido et al.*, 2002). Mūsu retrospektīvajā pētījumā no 272 pacientiem, kuriem bija

veikta pleiras punkcija, tikai 14,7 % konstatēja MPE, kas ir ievērojami mazāk, bet prospektīvajā pētījumā specializētajā nodaļā MPE bija 46,5 %, kas, iespējams, varētu liecināt par malignu pleiras šķidrumu hipodiagnostiku stacionārā kopumā un labāku MPE diagnostiku specializētā nodaļā.

Čehijā tika veikts pētījums, kurā tika iekļauti pacienti, kuri 4 gadu laikā bija stacionēti plaušu slimību profila slimnīcā Prāgā. 44,6 % gadījumu tika konstatēts MPE pleiras dobumā, 11,7 % bija parapneimonisks šķidrums, 6,4 % – empiēma, 6,4 % – tuberkulozs pleirīts (*Loddenkemper et al.*, 2002), kas ir salīdzināms ar mūsu prospektīvā pētījuma datiem Pulmonoloģijas nodaļā, kur 46,5 % pacientu konstatēja MPE un 18,8 % – parapneimonisku pleirītu, savukārt 3,5 % pacientu – tuberkulozu pleirītu.

Svarīgi atzīmēt, ka kopējā letalitāte stacionāra “Gaiļezers” terapeitiskā profila nodaļās gada laikā bija 4,4 %, bet pacientiem, kuriem izrakstīšanās diagnozē minēts šķidrums pleiras dobumā, letalitāte bija vairāk kā trīs reizes augstāka – 14,1 %, kas statistiski ticami ($p < 0,001$) norāda uz pleiras patoloģijas pacientu ievērojami augstāko risku. Šāda veida dati šobrīd pasaules literatūrā nav atrodami.

6.2. Pleiras šķidruma diagnostikas metodes

Mēs retrospektīvi analizējām izmeklējumus, kādi veikti pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā. Tika konstatēts, ka visbiežāk veiktais izmeklējums ir krūšu kurvja rentgenogrāfija – 90,9 %, bet pleiras dobuma ultrasonoskopija vēsturēs tika dokumentēta tikai 19,7 % no visiem gadījumiem. Savukārt 5,9 % pacientu netika veikta ne krūšu kurvja rentgenogrāfija, nedz arī datortomogrāfija.

Teorētiski visiem pacientiem, kuriem pirmo reizi mūžā konstatēts šķidrums pleiras dobumā un kuriem klīniski nav pārliecinošu datu par transudātu (sirds vai aknu mazspējas dekompensācija vai zināma nieru slimība), būtu jāveic pleiras dobuma punkcija (*Havelock et al.*, 2010; *Villena Garrido et al.*, 2014). Pēc mūsu pētījumā analizētās medicīniskās dokumentācijas datiem, no 716 pacientiem punkcija tika veikta 272 (38 %). 74 % pacientu no tiem, kuriem nebija veikta punkcija, izrakstīšanās diagnozē tika minēts kardiāls hidrotorakss, bet 116 pacientiem (26 %) pleiras šķidrums netika saistīts ar kardiālu patoloģiju, tomēr punkcija veikta netika. Jāatzīmē arī, ka tikai 22,8 % mirušo pacientu tika veikta pleiras dobuma punkcija, kas, jādomā, tomēr liecina par pārāk konservatīvu taktiku. Izvērtējot rezultātus, konstatēts, ka visbiežāk (60,2 %) punkcija veikta pacientiem ar malignas dabas eksudātu izrakstīšanās diagnozē, bet visretāk pacientiem ar kardiālu hidrotoraksu – (23 %). Tendence atzīstama par

pareizu, tomēr nepunktēto pacientu skaits liek domāt par nepietiekamu klīnisko datu, t.sk., pleiras punktāta bioķīmiskā sastāva analīzi un līdz ar to par iespējamām diagnostiskām kļūdām.

Gadījumos, kad ir indikācijas punktēt pleiras dobumu, tas būtu jādara pēc iespējas drīzāk vai neatliekami gadījumā, ja pacientam ir elpošanas nepietiekamība vai aizdomas par pleiras empiēmu, bet pārējos gadījumos punkcija jāveic laikā, kad pieejams apmācīts speciālists (*Havelock et al*, 2010), jo nereti tikai no svaiga pleiras šķidruma laboratorās analīzes var gūt pareizu un diagnostiski vērtīgu informāciju. Šī brīža nostādne paredz, ka pleiras dobuma punkcija jāizdara pieredzējušam speciālistam atbilstošos apstākļos (ultrasonoskopijas iespējas, komplikāciju novēršanas iespējas), tātad parasti darba dienas laikā. Invazīvām procedūrām, kuras bez stingrām indikācijām tiek veiktas pēc pusnakts, parasti ir vairāk komplikāciju (*Havelock et al.*, 2010, *Feller-Kopman et al.*, 2018), tomēr ilga vilcināšanās, it sevišķi parapneimonisku pleirītu gadījumos, nav ieteicama, ņemot vērā faktu, ka parapneimonisks pleirīts var komplikēties ar fibrīna septām un pleiras empiēmu pat 12 stundu laikā (*Villena Garrido et al.*, 2014; *Davies et al*, 2010). Mūsu veiktajā pētījumā pēc retrospektīvi analizēto datu analīzes tikai 71 pacientam (26,1 % no punktētajiem pacientiem) pleiras punkcija veikta pirmajā dienā, 53 (19,5 % no punktētajiem pacientiem) – otrajā dienā pēc iestāšanās, pārējiem pacientiem pleiras dobuma punkcija tika veikta vēlāk, arī laika posmā no 14–30. dienai pēc iestāšanās, kas varētu liecināt par novēlotiem diagnostiskiem un ārstnieciskiem pasākumiem un nepietiekami agresīvu taktiku, kas noved pie ilgāka laika, ko pacients pavada slimnīcā, iespējamām komplikācijām un izmaksu pieauguma.

Pēdējās desmitgadēs arvien vairāk tiek uzsvērts, ka pleiras dobuma punkcijai nepieciešama ultrasonoskopijas kontrole – vai nu pirms punkcijas vai arī punkcijas laikā, turklāt iepriekšēja punkcijas vietas atzīmēšana citā telpā vai nodaļā netiek rekomendēta. Visaugstākais komplikāciju risks ir ārstam, kurš nav trenēts punkciju veikšanā un kurš neizmanto ultrasonoskopijas metodi – 15 % gadījumu attīstās pneimotorakss, 4,7 % nepieciešama pleiras dobuma drenāža un 12,9 % gadījumu punkcijas laikā neizdodas iegūt šķidrumu (*Havelock et al.*, 2010, *Feller-Kopman et al.*, 2018). Salīdzinājumam trenētam ārstam, kurš izmanto ultrasonoskopiju, attiecīgie riski ir 3,6 %; 0,9 % un 2,7 %. Mūsu retrospektīvajā analīzē no 272 veiktajām punkcijām tikai 104 gadījumos tika veikta ultrasonoskopija. Pavisam ultrasonoskopija tika veikta 141 pacientam (19,7 %), kas liecina, ka ultrasonoskopijas metode netiek pietiekami izmantota. Dati par pleiras dobuma punkcijas komplikācijām mūsu pētījumā netika apkopoti.

Šādi dati, mūsuprāt, liecina par nepietiekamu diagnostisko metožu izmantošanu izvērtētajā periodā stacionārā “Gaiļezers”.

Literatūrā publikācijas par šādā veidā analizētajiem datiem netika atrastas, iespējams, tāpēc, ka, pat ja šādi dati tiek analizēti, tie vairāk kalpo slimnīcas iekšējās kvalitātes kontroles sistēmai. Arī mūsu uzdevums, retrospektīvi analizējot pacientu vēstures, bija konstatēt esošo stāvokli slimnīcā un saprast, kādā veidā to var uzlabot.

Pleiras šķidruma laboratorās izmeklēšanas metodes

6.2.1. Bioķīmiskās izmeklēšanas metodes

Izvērtējot, kādam būtu jābūt pleiras punktāta izmeklējumu minimumam, jāvadās pēc klīniskās ainas. Saskaņā ar *Light* un citu autoru norādījumiem (*Sahn*, 2003; *Havelock et al.*, 2010; *Broaddus et al.*, 2016), gadījumos, kad ir augsta transudāta iespējamība, pieļaujams noteikt tikai LDH un olbaltumvielas pleiras šķidrumā un serumā jeb t. s. Laita kritērijus. Ja olbaltumvielas pleiras punktātā/olbaltumvielas serumā $< 0,5$; LDH pleiras punktātā/LDH serumā $< 0,6$ un LDH pleiras punktātā $< 2/3$ no konkrētās laboratorijas normas augšējās robežas serumā, tas ir transudāts un nav nepieciešama tālāka izmeklēšana.

Laita kritēriji šobrīd ir galvenā metode, kuru izmanto transudātu un eksudātu diferencēšanai. Tā kā tālākā taktika transudātu un eksudātu gadījumos ir radikāli atšķirīga, tad šo kritēriju nozīmi nevar pārvērtēt. Abās pieejamās vadlīnijās par šķidrumu pleiras dobumā Laita kritēriji tiek minēti kā obligāti veicami, turklāt, lai Laita kritērijus varētu pilnvērtīgi izvērtēt, olbaltumvielas un LDH jānosaka ne tikai pleiras punktātā, bet arī asinīs (*Hooper et al.*, 2010; *Villena Girrargo et al.*, 2014).

Laita kritēriji pirmo reizi publicēti 1972. gadā un līdz šim brīdim, neskatoties uz daudziem mēģinājumiem un pētījumiem šinī jomā, labāka metode tomēr nav atrasta un Laita kritēriji joprojām tiek izmantoti kā zelta standarts citu marķieru izpētē. Laita kritēriju diagnostiskā jutība eksudātiem ir ap 98 %, bet vidēji 25 % transudātu var tik nepareizi diagnosticēti kā eksudāti un galvenokārt tas novērojams pacientiem pēc diurētisko līdzekļu terapijas. Šādiem pacientiem rekomendē aprēķināt seruma – pleiras šķidruma olbaltumvielu gradientu: seruma olbaltumvielu līmenis mīnus pleiras šķidruma olbaltumvielu līmenis. Ja šis gradients ir lielāks par 31 g/L, šķidrums ar lielāko varbūtību ir transudāts. Ja gradients ir mazāks par 31 g/L, jānosaka vai nu NT-proBNP serumā vai punktātā vai arī albumīna seruma – pleiras punktāta albumīna gradients. Ja Nt-proBNP ir lielāks par 1300 pg/L vai, ja albumīna gradients ir lielāks par 12 g/L, šķidrums ir transudāts (*Porcel et al.*, 2004; *Bielsa et al.*, 2012; *Light R.W.*, 2013).

Ja klīniskā aina liecina par iespējamu eksudātu (nav sirds, aknu vai nieru mazspējas pazīmes, ir aizdomas par malignitāti, pneimoniju vai plaušu artēriju trombemboliju), papildus jānosaka punktāta klīniskā analīze un pH. Ja pleiras šķidruma pH < 7,3, bet asiņu pH ir normāls, tad eksudatīva pleiras šķidruma gadījumā jādiferencē starp komplicētu parapneimonisku pleirītu vai empiēmu, malignitāti, barības vada ruptūru, reimatoīdu pleirītu, *lupus* pleirītu un tuberkulozu pleirītu. Vienīgais transudāts ar normālu pH vērtību ir *urinothorax* saistībā ar tās pašas puses obstruktīvu uropātiju (*Sahn, 2003, Havelock et al., 2010, Villena Girrado et al., 2014*). Ja pH noteikt nav iespējams tehnisku iemeslu dēļ, var vadīties pēc klīniskās ainas vai arī noteikt glikozes līmeni. Ja pleiras virsma ir vesela, tad glikozes līmenis pleiras punktātā ir vienāds ar glikozes līmeni serumā. Zems glikozes līmenis parasti liecina par bakteriālu infekciju, reimatoīdu artrītu vai tuberkulozu pleirītu, malignitāti vai barības vada ruptūru. Glikoze < 1,5 mmol/l parasti ir pleiras empiēmas un reimatoīdā astrīta gadījumos. Ja glikoze ir < 3,4 mmol/l, tas ir kritērijs pleiras dobuma drenāžas uzsākšanai (*Hooper et al., 2010*).

Mūsu pētījumā retrospektīvi analizējot datus, tika konstatēts, ka pleiras punktāta analīžu kombinācijas ir ļoti dažādas. Visbiežāk – 130 (47 %) gadījumu – vienlaicīgi noteiktas klīniskā analīze, LDH, olbaltumvielas un citoloģija. Pārējās analīzes un analīžu kombinācijas noteiktas ievērojami retāk. 29 (10,7 %) gadījumos pleiras punktāta analīzes netika veiktas vispār. Nevienā no gadījumiem netika izvērtēta olbaltumvielu līmeņa attiecība pleiras šķidrumā un asinīs un LDH attiecība pleiras šķidrumā un asinīs, kas apliecina ārstu vājo izpratni par transudāta un eksudāta diferenciāldiagnostikas būtiskumu. Svarīgi atzīmēt, ka 98 gadījumos (36 % no punktētajiem pacientiem) nebija noteikts LDH, kas ir svarīgākais parametrs transudāta un eksudāta diferencēšanā (*Light, 2013*). Tāpat jāatzīmē, ka nevienam pacientam pleiras šķidrumā netika noteikts pH, kas gan, iespējams, izskaidrojams ar tehniskām grūtībām izmantot gāzu analizatoru. Mūsuprāt, apstākļos, kad pH noteikšana gāzu analizatorā ir tehniski sarežģīta (liels attālums līdz laboratorijai un personāla trūkums, lai pietiekami ātri nogādātu paraugu laboratorijā), tā vietā pilnīgi pieļaujama arī glikozes noteikšana pleiras dobuma šķidrumā. Tomēr pēc analizētajiem datiem, tikai vienā gadījumā no 272 bija noteikta glikoze, sešos gadījumos bija noteikta lipāze. Parietālās pleiras biopsija veikta deviņos (1,3 %) pacientiem, pieciem no tiem konstatēts tuberkulozs pleirīts. Torakoskopija tika veikta tikai diviem (0,3 %) pacientiem, kas izskaidrojams ar to, ka analizētajā stacionārā nav torakālās ķirurģijas nodaļas. Mums pieejamajā literatūrā neizdevās atrast pētījumus, kuros līdzīgā veidā tiktu analizēti stacionārā veiktie pleiras dobuma šķidruma izmeklēšanas veidi, tāpēc grūti spriest, vai stacionārs “Gaiļezers” būtiski atšķiras no citiem stacionāriem, tomēr ir skaidrs, ka analizētie dati liecina par nepietiekamu klīnisko rekomendāciju ievērošanu praksē.

Prospektīvā pētījumā visiem pacientiem tika noteikti Laita kritēriji. Konstatēts, ka kardiāls hidrotorakss bija 42 pacientiem, 34 (81 %) pacientiem Laita kritēriji atbilda transudātam, bet 8 (19 %) pacientiem Laita kritēriji atbilda eksudātam, kas precīzi atbilst iepriekšminētiem literatūrā (*Porcel et al.*, 2004; *Bielsa et al.*, 2012; *Light R.W.*, 2013) aprakstītajiem secinājumiem. Veicot papildus aprēķinus, šiem pacientiem tika noteikts olbaltumvielu gradients. Septiņiem pacientiem tas bija > 31 g/L, bet vienam pacientam tas bija < 31 g/L, bet BNP serumā šim pacientam bija 1631 pg/ml. Parapneimoniska pleirīta grupā (29 pacienti) visiem pacientiem bija pozitīvs vismaz viens Laita kritērijs. Parapneimonisko pleirītu grupa visiem pacientiem bija pozitīvs arī trešais Laita kritērijs – LDH līmenis punktātā (168–1006 U/L), kas liek domāt, ka parapneimonisku pleirītu gadījumos iespējams izmantot tikai 3. Laita kritēriju, papildus nenosakot LDH un olbaltumvielas serumā. MPE grupā (67 pacienti), vismaz viens Laita kritērijs bija pozitīvs 65 (97,1 %) pacientiem, kas atbilst literatūrā aprakstītajiem datiem. Tikai 52 (77,6 %) pacientu bija pozitīvs 3. Laita kritērijs, kas norāda uz to, ka neskaidras diagnozes gadījumā, it sevišķi, ja ir aizdomas par MPE, tomēr jāveic LDH un olbaltumviela noteikšana arī asins serumā.

6.2.2. Leikocītu sastāvs

Pēc Lielbritānijas torakālās asociācijas vadlīnijām, leikocītu šūnu procentuālā sastāva noteikšana var palīdzēt diferenciāldiagnostikā, bet tā nav specifiska nevienai no slimībām (*Hooper et al.*, 2010). Šķidrumos, kas ilgstoši atradušies pleiras dobumā (tuberkuloze, malignitāte, transudāti) vairāk ir limfocītu jeb MMN šūnu, savukārt akūti veidojušos šķidrumos (parapneimniskais pleirīts) prevalē neitrofīlie leikocīti jeb PMN šūnas. Jauniem cilvēkiem (līdz 35 gadiem) ar limfocitāru eksudātu jāveic parietālās pleiras biopsija tuberkuloza pleirīta diagnostikai (*Hooper et al.*, 2010).

Pēc mūsu iegūtajiem datiem, parapneimniskais pleirīts tiešām pēc PMN šūnu daudzuma atšķiras no transudātiem un MPE (mediānais PMN 70 %, $p < 0,001$). MMN šūnu mediānais procentuālais sastāvs bija augstāks transudātiem – 78 %, bet MPE – 63 %, kas savstarpēji statistiski ticami neatšķīrās ($p = 0,416$).

Pēdējā laikā, kā papildus marķieris pleirītu identifikācijā tiek pētīta arī neitrofīlo leikocītu/limfocītu attiecība pleiras punktātā. Ja tā ir augstāka par 0,75, ticama ir tuberkuloza pleirīta diagnoze, it sevišķi endēmiskos tuberkulozes rajonos (*Akturk et al.*, 2016). Neitrofīlo leikocītu / limfocītu attiecību perifērajās asinīs pēdējā laikā izmanto arī kā prognostisku marķieri pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem – pētījumā ar mezoteliomas pacientiem neitrofīlo leikocītu/limfocītu attiecība lielāka par 5 bija statistiski ticams neatkarīgs sliktas

prognozes faktors (*Kao et al.*, 2010), bet dažādas lokalizācijas audzēju izraisītu MPE pacientiem neitrofilo leukocītu / limfocītu attiecība, kas lielāka par 3 kopā ar sliktu pacienta funkcionālo stāvokli un audzēja histoloģisko tipu bija ticami sliktas prognozes marķieri (*Anevlavis et al.*, 2014). Arī 2014. gadā publicētajā LENT skalā, kuru iesaka izmantot talka pleirodēzes indikāciju izvērtēšanai, viens no rādītājiem ir neitrofilo leukocītu / limfocītu attiecība perifērajās asinīs. Šinī skalā pēc pēc vairāku MPE pacientu ($n = 789$) analīzes slikta prognoze ir attiecībai, kas lielāka par 9 (*Clives et al.*, 2014). Mūsu pētījumā mediānā leukocītu / limfocītu attiecība pleiras punktātā MPE grupā bija 1,7, transudātu grupā – 3,55, bet parapneimonisku pleirītu grupā – 0,43. MPE limfocītu un neitrofilo leukocītu attiecība statistiski ticami neatšķīrās no transudātiem un parapneimoniskiem pleirītiem (attiecīgi $p = 0,170$ un $0,078$), bet satatistiski nozīmīga attiecības atšķirība bija starp transudātu un parapneimonisku pleirītu ($p = 0,004$). Diemžēl mūsu pētījumā netika apkopoti dati par perifēro asiņu neitrofilo leukocītu un limfocītu skaitu, bet tas varētu būt tālāku pētījumu vērts rādītājs.

6.2.3. Citoloģija

Citoloģiskā izmeklēšana ir plaši lietota metode MPE diagnostikā, tomēr tikai vidēji 60 % gadījumu pleiras punktātā izdodas atrast malignas šūnas, turklāt paraugu atkārtota pleiras punktāta izmeklēšana nepaaugstina metodes jutību (*Hooper et al.*, 2010). Citoloģiskā izmeklēšana noteikti jāveic visiem pacientiem pēc 40 gadiem, tā kā pēc šī vecuma pieaug onkoloģisko slimību risks (*Rodriguez-Pandero et al.*; 2006, *Hooper et al.*, 2010). Mūsu pētījumā prospektīvi citoloģiskā pleiras šķidruma analīze tika veikta visiem pacientiem, malignas šūnas tika atrastas 44 (65,7 %) pacientu, 38 (83,4 %) no tiem tās atrada jau pirmajā paraugā, bet 6 (13,6 %) – nosūtot izmeklēšanai atkārtotu pleiras dobuma punktātu. Šie rezultāti kopumā atbilst publicētajiem datiem par citoloģiskās izmeklēšanas jutību. Tiek diskutēts par to, vai metodes jutību paaugstina pleiras punktāta apjoms, kas tiek nosūtīts uz laboratoriju. Daži autori konstatējuši, ka daudzumam nav nozīmes (*Wu et al.*, 2017; *Sallach et al.*, 2002), tomēr daži uzskata, ka šķidruma daudzumam ir nozīme. Tā piemēram, *Thomas* ar kolēģiem apkopoja rezultātus par 6 gadu laikā Aberdīnas citoloģiskajā laboratorijā saņemtajiem 2155 pleiras punktāta paraugiem un konstatēja, ka adekvātai diagnozes noteikšanai nepieciešami vairāk kā 25 ml šķidruma, bet šķidruma daudzums, kas pārsniedz 50 ml, nepaaugstina metodes jutību (*Thomas et al.*, 2011). Mūsu pētījumā uz citoloģisko analīzi tika nosūtīti 30 ml punktāta un netika analizēta saistība starp nosūtītā punktāta daudzumu un pozitīvu citoloģijas atbildi. Metodes jutība ir atkarīga arī no citologa pieredzes, parauga sagatavošanas tehnikas un audzēja tipa (*Hooper et al.*, 2010).

6.2.4. Bakterioloģija

Bakterioloģiskā izmeklēšana jāveic visos gadījumos, kad iespējams eksudāta infekciozas dabas cēlonis, tomēr jutība kopumā ir zema. Aptuveni 15–20 % pleiras punktāta paraugu uzņēmumā tika identificētas baktērijas (*Mohanty et al.*, 2007; *Broaddus et al.*, 2016). Mūsu gadījumā tikai 2 (7 %) no 27 izmeklētajiem paraugiem uzņēmumā identificēja baktērijas (*Klebsiella pneumoniae* un *Staphylococcus saccrolyticus*), kas ir mazāk nekā aprakstītajos literatūras datos. Tā kā metode ir salīdzinoši dārga un laikietilpīga, tad netiek rekomendēts bakterioloģiski izmeklēt visus pleiras punktātus, bet gan vadīties pēc klīniskās ainas, kas varētu liecināt par bakteriālas infekcijas esamību (*Broaddus et al.*, 2016). Ļoti zemo metodes jutību mūsu gadījumā var skaidrot ar nepietiekami ātru paraugu nogādāšanu mikrobioloģijas laboratorijā, tāpat iespējams, ka speciālo barotņu izmantošana uzreiz pēc paraugu iegūšanas varētu būtiski uzlabot šīs metodes jutību.

Gadījumos, kad ar pleiras punktāta analīzi neizdodas noskaidrot eksudāta etioloģisko faktoru, par visefektīvāko diagnostikas metodi mūsdienās tiek uzskatīta videotorakoskopija ar redzes kontrolē veiktu pleiras biopsiju. Tā kā visticamākais iemesls neprecizētas etioloģijas šķidrumam pleiras dobumā ir agrīnas stadijas ļaundabīga slimība (vēzis, limfoma, mezotelioma), retāk tuberkulozs pleirīts, nogaidošu taktiku izvēlēties nerekomendē (*Rodriguez-Pandero et al.*, 2006; *Hooper et al.*, 2010; *Villena Girrardo et al.*, 2014; *Broaddus et al.*, 2016). Mūsu gadījumā torakoskopijas iespējas stacionārā bija ļoti ierobežotas, tāpēc tā tika veikta tikai 2 no retrospektīvi analizētajiem gadījumiem un nevienā prospektīvi analizētajā gadījumā.

6.2.5. Audzēju marķieri

Nemot vērā faktu, ka pleiras punktāta citoloģiskai izmeklēšanai ir samērā zema jutība, kā arī to, ka līdzīgi kā stacionārā “Gaiļezers” arī daudzās citās pasaules slimnīcās ne vienmēr ir pieejama torakoskopija MPE vai citas diagnozes apstiprināšanai, ļoti plaši tiek pētītas alternatīvas metodes, kas varētu palīdzēt diferencēt MPE no citas etioloģijas eksudātiem. Audzēju marķieru līmenis pleiras punktātā ir viens no pētījumu virzieniem, kaut gan dažos pēdējos gados padziļināti pētījumi vairs netiek rekomendēti (*Feller-Kopman et al.*, 2018).

Choi un līdzautori (*Choi et al.*, 2013) noteica CA 125 pleiras punktātā 326 pacientiem un pēc tam retrospektīvi analizēja tā līmeni pacientiem ar dažādas etioloģijas pleiras šķidrumu. Pētījumā konstatēts, ka CA 125 būtiski paaugstināts pacientiem ar malignas etioloģijas pleiras šķidrumu (vairāk nekā vienai trešdaļai pacientu CA 125 bija > 600 U/ml), bet statistiski būtiski neatšķiras pacientiem ar transudātu un benignas etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā. Pēc mūsu

aprēķiniem, 1/3 MPE pacientu CA 125 līmenis ir augstāks par 813 U/ml un tā līmenis malignos eksudātos statistiski būtiski atšķirās gan no transudāta, gan no parapneimoniska pleirīta (attiecīgi $p < 0,001$ un $p < 0,002$).

CEA un CA 125 robežvērtību, zemlīknes laukumu, jutības un specifiskuma salīdzinājums

Feng un kolēģi analizēja CEA pleiras punktātā 156 pacientiem, 114 no tiem ar MPE, bet 42 ar tuberkulozu pleirītu. Pie robežvērtības 4,5 metodes jutība bija 75 %, bet specifiskums – 96 % (*Feng et al.*, 2016). *Xu* un kolēģi noteica CEA līmeni 60 malignos un 58 labdabīgos pleiras šķidrumos, konstatējot, ka 54 pacientiem ar malignu pleiras eksudātu CEA līmenis pleiras punktātā ir lielāka par 5,5 ng/ml un pie šādas robežvērtības, kombinējot CEA ar tumora marķieri sRCAS, jutība bija 98,3 un specifiskums – 91,4 %. (*Xu et al.*, 2014), kas liecina par to, ka apvienojot dažādus diagnostiskus marķierus, jutība paaugstinās. Pēc mūsu datiem pie robežvērtības 6,23 ng/ml ng/ml CEA jutība bija tikai 50,7 % un specifiskums 94,8 %, bet apvienojot CA 125 un CEA, to jutība bija 56,4 %, bet specifiskums – 93,3 %.

Son un līdzautori analizēja 47 labdabīgus un 52 malignus pleiras eksudātus, salīdzinot audzēja marķieru CD66c, CEA, CA 19-9 un CYFRA 21-1 pleiras punktātā diagnostiskās vērtības, konstatējot, ka pie robežvērtības 2,5 ng/ml visaugstākā diagnostiskā vērtība ir CEA – jutība 87,2 % un specifiskums 92,3 % (*Son SM*, 2015). *Sharma* ar kolēģiem arī analizējis CEA pleiras punktātā. Pētījumā ar 30 plaušu vēža pacientiem ar MPE un 18 pacientiem ar tuberkulozu pleirītu, seruma CEA jutība pie robežvērtības 4,8 ng/ml bija 78,3 %, bet pleiras punktāta CEA jutība – 82,6 % gadījumu (*Sharma et al.*, 2015). Pētījumā ar 601 MPE un 595 citas etioloģijas pleiras šķidrumu tika noteikts CEA pleiras punktātā un pie robežvērtības 0,69 ng/ml jutība bija 69 %, bet specifiskums – 82 % (*Li et al.*, 2015). *Bunjhoo* ar kolēģiem analizēja 28 MPE un 28 malignus pleiras eksudātus un konstatēja, ka CEA jutība punktātā pie robežvērtības 3,48 ng/ml bija 75 %, bet specifiskums – 86 % (*Bunjhoo H. et al.*, 2012). Pēc mūsu datiem pie augstākas robežvērtības ($\geq 6,23$) jutība bija ievērojami zemāka (50,7 %), bet specifiskums bija līdzīgs – 94,8 %. Iespējams, ka šīs atšķirības skaidrojamas ar to, ka mūsu pētījumā bija mazāks pacientu skaits.

Gan CEA, gan arī CA 125 pleiras punktātā un serumā tika noteikti 95 pacientiem ar MPE un 35 pacientiem ar tuberkulozu pleirītu. CEA vislielākais zemlīknes laukums, jutība un specifiskums bija punktātā pie robežvērtības 3,35 ng/ml (attiecīgi 0,86, 75 % un 94 %), arī CA 125 vislabākie rezultāti bija punktātā pie robežvērtības 644 U/mL – attiecīgi 0,78;61 % un 83 % (*Gu et al.*, 2015). CEA un CA 125 pleiras punktātā noteica arī *Antonangelo* ar kolēģiem 114

MPE un 42 tuberkuloza pleirīta pacientiem. CEA pie robežvērtības 5,2 ng/ml bija 65 % jutība un 97,5 % specifiskums, bet CA 125 pie robežvērtības 345,65 U/mL – 68 % jutība un 83 % specifiskums (*Antonangelo et al.*, 2015). Līdzīgi mūsu pētījumā punktātā abu marķieru jutība un specifiskums bija visaugstākie, bet robežvērtība, pie kuras bija visaugstākā jutība un specifiskums (attiecīgi 53,7 % un 96,1 %), bija ievērojami augstāka – 1644 U/ml.

Šajos pētījumos ar dažādu pacientu skaitu galvenokārt tika analizēts CEA punktātā paralēli citiem marķieriem, tikai vienā pētījumā analizēts CA 125 un CEA gan serumā, gan punktātā, kā arī punktāta/seruma attiecība. Visos analizētajos pētījumos abu marķieru robežvērtība punktātā labākajai testa jutībai un specifiskumam bija zemāka kā mūsu pētījumā: CEA 2,9–8,0 ng/ml (mūsu rezultātos 6,23 ng/ml), CA 125 mediānas bija 345–644 U/mL (mūsu pētījumā – 1644 U/mL), arī jutība pēc mūsu datiem bija zemāka visiem rādītājiem, bet specifiskums – līdzīgs. Šajos pētījumos konstatēts, ka zemlīknes laukums CEA punktātā ir 0,74–0,92 (pēc mūsu datiem – 0,72), bet CA 125 punktātā – 0,78–0,85 (pēc mūsu datiem – 0,75). Zemlīknes laukums CEA serumā – 0,79 (pēc mūsu datiem – 0,57), bet CA 125 serumā – 0,78–0,85 (pēc mūsu datiem – 0,706), kas kopumā ir salīdzināmi rādītāji.

Mūsu aprēķinos vislielākais zemlīknes laukums bija CA 125 līmenim punktātā (0,751) nevis serumā (0,706) vai attiecībai punktāts / serums (0,606), kas liek domāt par CA 125 lokālu sintēzi gan bojātās mezotēlijā šūnās, gan arī malignās šūnās. CA 125 augstā pleiras punktāta / seruma attiecība ($\geq 10,61$) maligniem eksudātiem salīdzinot ar citas etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā varētu liecināt par ierobežotu sistēmisku difūziju.

Zemlīknes laukums CEA līdzīgi kā CA 125 vislielākais bija pleiras punktātā – 0,720, bet, atšķirībā no CA 125, arī punktāta / seruma attiecībai bija salīdzinoši liels AUC – 0,715, kas arī varētu liecināt vairāk par lokālu produkciju nekā sistēmisku difūziju.

Pēc mūsu datiem, abiem rādītājiem gan punktātā, gan serumā, gan arī punktāta / seruma attiecībai vislielākā jutība bija uz 25. percentiles, bet visaugstākais specifiskums – uz 75. percentiles.

Retrospektīvā pētījumā ar 326 pacientiem ar dažādas etioloģijas pleiras šķidrumiem (tuberkulozs pleirīts, MPE, parapneimonisks pleirīts, kardiāls hidrotorakss un hepatisks hidrotorakss) tika noteikts CA 125 līmenis pleiras punktātā. Tuberkuloza pleirītā mediānais CA 125 līmenis bija 688,4 U/ml; MPE – 1325,7 U/ml; parapneimoniskam pleirītam – 502,4 U/ml; kardiālam hidrotoraksam – 498,02 U/ml un hepātiskam hidrotoraksam – 585,6 U/ml. MPE CA 125 līmenis bija statistiski ticami augstāks kā pārējās grupās. Sīkāk analizējot MPE grupu adenokarcinomas gadījumā vidējais CA 125 līmenis bija 1624,6; plakanšūnu vēzim – 1189,1; krūts dziedzera vēzim – 502,5 U/l, nezināmas lokalizācijas vēzim – 1207,8 U/ml. Statistiski

ticamas atšķirības starp dažādu lokalizāciju audzējiem CA 125 līmenī netika konstatētas (*Choi et al.*, 2013). Mūsu pētījuma rezultāti ir ļoti līdzīgi šī pētījuma rezultātiem – mediānais CA 125 līmenis MPE 1644 U/ml; parapneimoniskam pleirītam – 412 U/ml, bet kardiālam hidrotoraksam – 686 U/ml.

Nguyen ar kolēģiem veica 49 pētījumu metaanalīzi. Tika iekļauti 37 gadījumu kontroles pētījumi, no tiem 33 pētījumi bija prospektīvi, bet 25 pētījumos tika ņemti pleiras šķidruma paraugi no secīgi stacionētiem pacientiem. Vidējais pacientu skaits pētījumā bija 140 pacienti (25–654). Visos pētījumos MPE tika apstiprināts ar pozitīvu citoloģiju, pleiras biopsiju vai autopsiju. Apvienotā jutība un specifiskums MPE diagnostikā attiecīgi bija: CEA 54,9 un 96,2 %; CA 15-3 50,7 un 98,3 %; CA 19-9 37,6 un 98,0 %; CA 125 – 57,5 un 92,8 %; CYFRA 62,5 un 93,2 %. Salīdzinot ar šo metaanalīzi, aprēķinātās vērtības ir ļoti līdzīgas – CEA jutība pie mediānās vērtības bija 50,7, bet specifiskums – 94,8, savukārt CA 125 attiecīgi – 53,7 % un 96,1 %. Autori secināja, ka, kaut gan visiem marķieriem ir augsts specifiskums, tomēr zemā jutība ierobežo šo marķieru rutīnas lietošanu klīniskajā praksē. Marķieru kombinēšana uzlabo jutību. Autori secināja arī, ka marķieru koncentrācija pleiras punktātā tiek mērīta bieži, bet pētījumu par marķieru koncentrāciju serumā ir mazāk (*Nguyen et al.*, 2015). Mūsu pētījumā tika noteikti arī marķieru līmeņi serumā, tomēr līmeņi punktātā visos gadījumos izrādījās augstāki. Kombinējot labākos diagnostiskos rādītājus rādītājus – CEA pleiras punktāta/seruma attiecību un CA 125 līmeni punktātā, jutība bija 56,4 %, specifiskums – 93,3 %, kas nav būtiski labāk kā tikai CEA punktāta/seruma attiecība vai CA 125 līmenis punktātā.

Retrospektīvi analizēti dati par 2115 pacientiem (85 gadus veci un vecāki) – šiem hospitalizētajiem pacientiem tika klīniski un ehokardiogrāfiski apstiprināta sirds mazspēja, serumā noteikti audzēju marķieri, ts. k. CA 125 un NT-proBNP un atzīmēta perifēras tūskas un transudātu esamība, pacienti tika apsekoti pēc 180 dienām. CA 125 un NT-proBNP līmenis statistiski ticami pieauga, palielinoties sirds mazspējas pakāpei, turklāt tika konstatēta lineāra korelācija starp abiem šiem marķieriem ($r = 5103$, $p = 0,05$). CA 125 vidējais līmenis serumā bija statistiski ticami augstāks pacientiem ar transudātu pleiras dobumā salīdzinājumā ar pacientiem bez transudāta (108,5 U/L vs 12,1 U/L) un pacientiem ar perifēru tūsķu salīdzinājumā ar pacientiem bez perifēras tūskas (78,4 U/L vs 11,9 U/L). 180 dienu laikā 305 pacientiem tika konstatēta kardiāla nāve, bet 461 pacients tika atkārtoti hospitalizēts. Šiem pacientiem CA 125 bija statistiski ticami augstāks nekā pārējiem pacientiem – 78,2 U/L vs 11,7 U/L. Kaplāna – Maiera līknes demonstrēja būtisku atšķirību pacientiem ar normālu un pacientiem ar paaugstinātu CA 125 līmeni serumā. Par pārējiem audzēja marķieriem šādus statistiski ticamus datus nekonstatēja. Izskaidrojumu šādiem rezultātiem pētnieki pagaidām

nevar formulēt (*Ma et al.*, 2013). Mūsu aprēķini gan liecina, ka CA 125 līmenis MPE statistiski ticami atšķiras no paprapneimonisku pleirītu un kardiālu hidrotoraksu līmeņa gan punktātā, gan serumā, bet nav statistiski ticamas atšķirības starp CA 125 līmeni kardiāla hidrotoraksa un parapneimoniska pleirīta grupās ne punktātā ($p = 0,850$), nedz arī serumā ($p = 0,694$), bet mūsu gadījumā pacientiem sirds mazspēja netika apstiprināta ehokardiogrāfiski.

Pētījumā ar 134 pacientiem, no tiem 90 MPE, tika salīdzināta CEA līmeņa pleiras punktātā un serumā un pleiras punktāta citoloģijas jutība un specifiskums. CEA jutība (robežvērtība 5 ng/ml) pleiras punktātā nesīksūnu vāzīm bija 97,3 %, bet specifiskums 97,7 %, bet pleiras citoloģijai – attiecīgi 64,9 % un 97,7 %, apvienojot abas metodes, jutība bija 100 %; savukārt citas etioloģijas MPE CEA pleiras punktātā jutība bija 74,6 %, specifiskums – 97,7 %, bet pleiras punktāta citoloģijai – 53,5 % un 97,7 %. Tie paši autori izanalizējuši 39 autoru pētījumus (pacientu skaits 77–1137) no 1978. līdz 2015. gadam, kuros aprēķināta CEA jutība un specifiskums. Šajos pētījumos robežvērtība bija no 1,4–5 ng/ml, jutība – no 27 līdz 87,2 %, bet specifiskums – 77,0–98,6 %. Autori secinājuši, ka CEA līmenis serumā nav izmantojams MPE diagnostikā, bet CEA līmenis apvienojumā ar pleiras dobuma citoloģiju ir labs diagnostisks rādītājs, lai lemtu par indikācijām tālākām invazīvākām izmeklēšanas metodēm (*Tozzoli et al.*, 2016). Pēc mūsu datiem, pacientiem ar pozitīvu citoloģiju CEA līmenis punktātā statistiski būtiski neatšķīrās no CEA līmeņa pacientiem, kuriem citoloģija bija negatīva – visos gadījumos $p > 0,05$.

6.2.6. BNP

BNP veidojas miokarda šūnās, paaugstinoties kambaru pildīšanās spiedienam, no prehormona proBNP, tam sadaloties aktīvā BNP un inertā NT-proBNP (NT – *N terminal*) ekvimolārā koncentrācijā, kas nokļūst asinsritē. BNP un Pr-NT-BNP uzskata par sirds mazspējas marķieriem. Transudātu un eksudātu diferencēšana ir svarīga, jo no pleiras šķidruma veida ir atkarīga tālāka pacienta aprūpes stratēģija un taktika, bet Laita kritēriji ir viltus pozitīvi apmēram 25% transudātu, tos maldinoši klasificējot kā eksudātus.

Marinho un kolēģi 2011. gadā salīdzinājuši kardiālu hidrotoraksu (34 pacienti) ar hepātisku hidrotoraksu (10 pacienti), ļaundabīgu eksudātu (21 pacients) un tuberkulozu pleirītu (12 pacienti). Konstatēts, ka robežvērtības sirds mazspējas diagnostikā bija 132 pg/ml seruma BNP līmenim (jutība 97,1 %, specifiskums 97,4 %) un 127 pg/ml pleiras šķidrumam (jutība 97,1 %, specifiskums 87,8 %), tāpēc secināts, ka BNP līmenis gan serumā, gan pleiras šķidrumā ir noderīgs marķieris sirds mazspējas diagnostikā (*Marinho et al.*, 2011).

Mūsu pētījumā jutība gan punktātā, gan serumā bija ievērojami mazāka (abos substrātos 50 %), bet specifiskums līdzīgs – 97,3 pleiras punktātā un 95,9 % serumā, arī robežvērtības bija būtiski augstākas – 1097 pg/ml punktātam un 1631 pg/ml serumam.

Desmit pētījumu metaanalīzē, kurā tika iekļauti kopumā 1120 pacienti, tika konstatēts, ka kardiālu hidrotoraksu identificēšanā NT-proBNP kopējā jutība un specifiskums ir 94 %, pozitīvā paredzes vērtība 15,2 un negatīvā paredzes vērtība – 0,06. Pēc autoru datiem izriet, ka vairāk nekā 85 % pacientu ar sirds mazspēju, kuru pleiras dobuma šķidrums pēc Laita kritērijiem atbilda eksudātam, bija augsta NT-proBNP koncentrācija. Autori secināja, ka BNP diagnostiskā vērtība ir zemāka nekā NT-proBNP diagnostiskā vērtība, tāpēc tika ieteikts izmantot NT-proBNP (*Porcel et al.*, 2011). 2010. gadā *Long* salīdzināja BNP un NT-proBNP līmeņus pleiras šķidrumā 80 pacientiem (20 hroniskas sirds mazspējas pacientiem, 20 pacientiem pēc aortokoronārās šuntēšanas, 20 pacientiem ar ļaundabīgu eksudātu un 20 pacientiem ar pneimoniju). Kolēģis konstatēja, ka abu minēto marķieru korelācija bija 0,572 % (Spīrmena koeficients), $p < 0,001$. Tika secināts, ka, kaut arī korelācija ir statistiski ticama, tomēr NT-proBNP ir labāks marķieris kardiālu hidrotoraksu diagnostikā (*Long*, 2010). Mūsu pētījuma uzdevums nebija analizēt NT-proBNP līmeni, tomēr pārliecinoša diagnostiskā vērtība ir arī BNP testam.

Kolditz un kolēģi apsekojuši 93 pacientus, 73 % no tiem ar kardiālu hidrotoraksu. Nosakot NT-proBNP līmeni pleiras punktātā un serumā, konstatēts, ka kardiāla hidrotoraksa gadījumos tas ir statistiski ticami paaugstināts, turklāt šī marķiera līmenis serumā un pleiras punktātā cieši korelē – Spīrmana korelācijas koeficients bija 0,963, $p < 0,001$ (*Kolditz et al.*, 2006). Mūsu pētījumā, analizējot ROC līknes, konstatēts, ka zemlīknes laukums gan pleiras punktātam, gan serumam ir 0,921, kas norāda uz augstu diagnostiskās metodes jutību un specifiskumu abos substrātos, tāpēc, iespējams, BNP tests asins serumā ir pietiekams, lai diagnosticētu vai izslēgtu kardiālas etioloģijas transudātu pleiras dobumā, līdz ar to pasargājot pacientu no nevajadzīgas invazīvas iejaukšanās un optimizējot izmeklējumu izmaksas.

6.2.7. PAI-1

Pētījumu, kas analizētu PAI-1 nozīmi pleiras punktātā, ir maz. 1995. gadā 10 pacientiem ar empiēmu, 9 – ar tuberkulozu pleirītu, 31 – ar MPE un 3 ar neskaidras etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā tika noteikti PAI-1 un D dimēri gan plazmā, gan pleiras punktātā. Tika konstatēts, ka gan D dimēru, gan PAI-1 līmenis pleiras punktātā ir augstāks nekā plazmā. Pacientiem ar tuberkulozi un empiēmu PAI-1 līmenis bija augstāks nekā pacientiem ar kardiālu transudātu vai MPE (*Philip-Joët et al.*, 1995), kas pilnībā atbilst mūsu datiem, kuros pierādīts,

ka PAI-1 līmenis parapneimoniskos eksudātos ir statistiski ticami augstāks nekā malignos eksudātos un kardiālos transudātos.

Pētījumā ar 19 tuberkuloza pleirīta, 29 MPE, 30 parapneimoniska pleirīta pacientiem pleiras punktātā papildus citiem marķieriem tika noteikti arī PAI-1. Atkarībā no šķidruma izvietojuma pleiras dobumā pacienti tika iedalīti divās grupās – norobežots (42 pacienti) un brīvs šķidrums pleiras dobumā (36 pacienti). Grupā ar norobežotu šķidrumu pleiras dobumā bija ievērojami augstāks PAI-1 līmenis – 114,9 vs 94,1 pg/ml; $p = 0,019$. Acīmredzot paaugstināts PAI-1 norāda uz samazinātu fibrinolīzi norobežotos šķidrumos (*Chung et al.*, 2005). Citā pētījumā 64 parapneimoniska pleirīta pacienti tika sadalīti divās grupās – nekomlicēts (26 pacienti) un komplikēts – norobežots (38 pacienti) parapneimonisks pleirīts. Nekomplicētā parapneimoniskā pleirītā PAI-1 līmenis bija 43 pg/ml, bet komplikētā – 104 pg/ml ($p < 0,01$), kas arī norāda uz samazinātu fibrinolītisko aktivitāti pleiras dobumā fibrīna septu veidošanās laikā (*Chung et al.*, 2013). Mūsu gadījumā pacienti netika dalīti atkarībā no šķidruma norobežošanās pleiras dobumā, bet pacientiem ar parapneimonisku pleirītu, kuriem bija raksturīgāka fibrīna veidošanās un šķidruma norobežošanās, mediālais PAI-1 līmenis bija statistiski ticami augstāks – 291 ng/ml, $p < 0,001$.

Kopumā parapneimoniskiem pleirītiem raksturīga fibrīna veidošanās un šķidrumam ir tendence norobežoties, lokalizējot procesu. Līdz šim veiktie pētījumi parādījuši, ka iekaisīga rakstura šķidrums tiešām ir paaugstināts PAI-1 līmenis, kas sekmē fibrinolīzes inhibīciju un veicina fibrīna veidošanos (*Idell et al.*, 1991; *Lin et al.*, 2005). Tas nozīmē, ka, iespējams, PAI-1 pastiprinātu veidošanos ietekmē iekaisuma process. Arī mūsu pētījums parādīja, ka parapneimoniskos eksudātos PAI-1 līmenis ir būtiski augstāks kā malignos eksudātos.

Maligniem pleiras eksudātiem nav tendence norobežoties, kas liecina par to, ka tajos fibrīns parasti neveidojas vai veidojas maz, kas varētu būt saistīts ar vidēju PAI-1 aktivitāti (*Lin et al.*, 2005; *Lu et al.*, 2008). Mūsu iegūtie dati liecina par ievērojami zemāku PAI-1 līmeni malignos pleiras eksudātos salīdzinot ar parapneimoniskiem eksudātiem – 188 ng/ml un 291 ng/ml, $p < 0,001$. Pēc mūsu domām, PAI-1 vidēji augstais līmenis MPE nesekmē fibrīna veidošanos un šķidruma norobežošanos līdzīgi kā parapneimoniskiem pleirītiem, bet gan veicina patoloģiskā procesa izplatīšanos. Atklāts paliek jautājums par to, kas inhibē PAI-1 veidošanos MPE un kā to varētu novērst. Tā kā MPE paliatīvās ārstēšanas pamatā ir procesa norobežošana ar jatrogēni izraisītu fibrīna izgulsnēšanos, tad, iespējams, atbilde uz šo jautājumu varētu uzlabot MPE ārstēšanas taktiku.

Pēc mūsu datiem, arī serumā PAI-1 līmenis bija statistiski ticami augstāks parapneimoniskiem pleirītiem nekā MPE un kardiāliem transudātiem, kas liecina par šī fibrīna inhibitora sistēmisku darbību.

6.3. Pētījuma rezultātus ietekmējoši faktori

Pētījuma rezultātus un to interpretāciju ir ietekmējuši vairāki faktori – retrospektīvi analizējot pacientu medicīniskās kartes, varējām spriest tikai pēc ārstējošo ārstu ierakstiem un izmeklējumu rezultātiem, kas atrodami vēsturē, līdz ar to datu kvalitāte zināmā mērā bija atkarīga no medicīniskās dokumentācijas noformēšanas kvalitātes. Prospektīvajā daļā tika analizēti tikai pacienti, kas nokļuva Pulmonoloģijas nodaļā, līdz ar to pētījumā netika iekļauti pacienti ar citu etioloģiju šķidrumiem pleiras dobumā (hepatisks hidrotorakss, hidrotorakss hiperhidratācijas vai nefrotiskā sindroma dēļ, pleirīti vēdera dobuma patoloģijas dēļ, PATE pleirīti u.c.).

Laboratoro rādītāju interpretāciju, iespējams, varēja ietekmēt paraugu nogādāšanas laboratorijā laiks un to analizēšanas ātrums, kas nebija no mums atkarīgs.

Rezultātu interpretāciju ietekmē arī relatīvi nelielā prospektīvi pētīto pacientu grupa, kā arī tas, ka nebija iespējas pacientiem veikt torakoskopiju un apstiprināt MPE diagnozi arī histoloģiski.

7. SECINĀJUMI

1. SIA RAKUS stacionāra “Gaiļezers” iekšķīgo slimību profila nodaļās visbiežākā pleiras šķidruma etioloģija bija sirds mazspēja, bet plaušu slimību profila nodaļā – maligns pleiras eksudāts.
2. Pacientu ar šķidrumu pleiras dobumā hospitālā mirstība ir trīs reizes augstāka nekā visiem stacionāra pacientiem kopumā.
3. CA 125 līmeni pleiras punktātā var izmantot kā vērtīgu papildus diagnostisku marķieri malignu pleiras eksudātu diferencēšanā no citu etioloģiju šķidrumiem pleiras dobumā.
4. Plazminogēna aktivatora inhibitora 1 līmenis malignos pleiras eksudātos bija statistiski ticami zemāks nekā parapneimonisku pleirītu gadījumos, kas liecina par procesa izplatības tendenci ļaundabīgu slimību gadījumos, tāpēc būtu vērtīgi tālāki fibrinolītiskās sistēmas aktivitātes pētījumi malignos pleiras eksudātos.
5. Kardiāla hidrotoraksa diferencēšanai informatīvs marķieris ir BNP asins serumā, BNP pleiras punktātā papildus diagnostisku informāciju nesniedz.
6. SIA RAKUS stacionāra “Gaiļezers” iekšķīgo slimību profila nodaļās pleiras šķidrumu izmeklēšanas metodes analizētajā periodā bija nepietiekamas salīdzinot ar vadlīnijās un medicīnas literatūrā rekomendētām metodēm.

8. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Lai uzlabotu pleiras dobuma šķidruma diagnostiku, diferenciāldiagnostiku un atvieglotu savlaicīgu un maksimāli efektīvu ārstēšanu, nepieciešams:

1. Visiem pacientiem, kuriem klīniskā aina neliecina par patoloģiju, kura komplikējas ar transudātu pleiras dobumā (dekompensēta sirds mazspēja, dekompensēta aknu mazspēja, hroniska nieru slimība) un kuriem ir šķidrums pleiras dobumā patoloģiskā daudzumā, nepieciešama pleiras dobuma punkcija ar pirmspunkcijas ultrasonoskopiju.
2. Minimālais laboratoro izmeklējumu daudzums:
 - 1) LDH un olbaltumvielu noteikšana pleiras punktātā un serumā;
 - 2) citoloģiskā pleiras punktāta izmeklēšana.
3. Lai pierādītu kardiālu transudātu, jānosaka BNP vai NT-pro-BNP asins serumā.
4. Ja ir aizdomas par MPE, bet citoloģija ir negatīva un nav pieejama torakoskopija, pleiras punktātā var noteikt CA 125.

9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Agostoni, E., Zocchi, L., 2007. Pleural liquid and its exchanges. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 159(3). Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/journal/1-s2.0-S1569904807002030> (sk. 07.08.2016.).
2. Akturk, U. A., Ernam, D., Akbay, M. O. et al., 2016. *Role of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Differential Diagnosis of Exudative Pleural Effusion*. Clinics (Sao Paulo). Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054976/> (sk. 04.02.2017.).
3. Albertine, K. H., Wiener-Kronish, J. P., Bastacky, J. et al., 1991. No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. *J Appl Physiol*. 70: 123–134.
4. Albertine, K. H., Wiener-Kronish, J. P., Roos, P.J. et al., 1982. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat*. 165: 277–294.
5. Albertine, K. H., Wiener-Kronish, J. P., Staub, N. C., 1984. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec*. 208: 401–409.
6. Alemán, C., Porcel, J. M., Alegre, J. et al., 2015. Intrapleural Fibrinolysis with Urokinase Versus Alteplase in Complicated Parapneumonic Pleural Effusions and Empyemas: A Prospective Randomized Study. *Lung*. Iegūts no: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00408-015-9807-6> (sk. 28.08.2016.).
7. Altman, D. G., 1997. *Practical Statistics for Medical Research*. London, Chapman & Hall.
8. Andreasen, P. A., 2007. PAI-1 – a potential therapeutic target in cancer. *Curr Drug Targets*. 8(9): 1030–1041.
9. Anevlavis, S., Kouliatsis, G., Sotiriou, I. et al., 2014. Prognostic factors in patients presenting with pleural effusion revealing malignancy. *Respiration*. Iegūts no: <http://search.proquest.com.db.rsu.lv/docview/1531631902?accountid=32932> (sk.05.02.2017)
10. Antonangelo, L., Sales, R. K., Corá, A. P. et al., 2015. Pleural fluid tumour markers in malignant pleural effusion with inconclusive cytologic results. *Curr Oncol*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608406/> (sk. 26.08.2016.).
11. Antony, V. B., Loddenkemper, R., Astoul, P. et al., 2001. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. Iegūts no: <http://erj.ersjournals.com/content/18/2/402.long#T1> (sk. 09.08.2016.).
12. Antunes, G., Neville, E., Duffy, J. et al., 2003. Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1766015/> (sk. 12.08.2016.).
13. Ault, M. J., Rosen, B. T., Scher, J. et al., 2015. Thoracentesis outcomes: a 12-year experience. *Thorax*. 70(2): 127–132.
14. Balsara, R. D., Ploplis, V. A., 2008. Plasminogen activator inhibitor-1: the double-edged sword in apoptosis. *Thromb Haemost*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674867/> (sk. 27.08.2016.).
15. Balsara, R. D., Ploplis, V. A., 2008. Plasminogen activator inhibitor-1: the double-edged sword in apoptosis. *Thromb Haemost*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674867/> (sk. 27.08.2016.).
16. Barnes, T. W., Morgenthaler, T. I., Olson, E. J. et al., 2005. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. *J Clin Ultrasound*. 33(9): 442–446.
17. Bhatnagar, R., Maskell, N., 2015. The modern diagnosis and management of pleural effusions. *BMJ*. Iegūts no: <http://www.bmj.com.db.rsu.lv/content/351/bmj.h4520> (sk. 17.08.2016.).

18. Bielsa, S, Porcel, J. M., Castellote, J., 2012. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respirology*. 17(4): 721–726.
19. Bielsa, S., Salud, A., Martínez, M. et al., 2008. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Intern Med*. 19(5): 334–339.
20. Broaddus, V. C., Light, R. W., 2016. Pleural effusion. No: Broaddus, V. C., Mason, R. J., Ernst, J. D. et al. *Murray and Nadels Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Elsevier. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9781455733835000798> (sk. 06.08.2016.)
21. Brunner-La Rocca, H. P., Kaye, D. M., Woods, R. L. et al., 2001. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol*. 37(5): 1221.
22. Bunjhoo, H., Wang, Z. Y., Chen, H. L., 2012. Diagnostic value of interleukin 21 and carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural effusions. *Asian Pac J Cancer Prev*. Iegūts no: http://journal.waocp.org/article_26692_aaf0b49d3b2cc7097fbca0a5e6c4fe85.pdf (sk. 04.02.2017.)
23. Carty, R. P., Pincus, M. R., 2016. Sarafraz-Yazdi, E. Clinical Enzymology. No: McPherson R., Pincus, M. R. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23rd ed. Elsevier, 286–287.
24. Chen, K. C., Chen, H. Y., Lin, J. W. et al., 2014. Acute thoracic empyema: clinical characteristics and outcome analysis of video-assisted thoracoscopic surgery. *J Formos Med Assoc*. Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664614000059?np=y&npKey=91f0d6d17e9c373792d7962a20737799df2f825dc2a3077aa5f5c4274b7b6376> (sk. 31.01.2017.).
25. Cheng, D., Rodriguez, R. M., Perkett, E. A. et al., 1999. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest*. 116: 760–765.
26. Choi, W. I., Qama, D., Lee, M. Y. et al., 2013. Pleural cancer antigen-125 levels in benign and malignant pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis*. Iegūts no: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iatld/10273719/v17n5/s23.pdf?expires=1472295620&id=88480205&titleid=3764&accname=GGues+User&checksum=4EDAA1630E52CF24C7F2F5A0B3EBCDB4> (sk. 27.08.2016.).
27. Chung, C. L., Chen, C. H., Sheu, J. R. et al., 2005. Proinflammatory cytokines, transforming growth factor-beta1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates. *Chest*. Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com.db.rsu.lv/science/article/pii/S0012369215500012> (sk. 27.08.2016.).
28. Chung, C. L., Hsiao, S. H., Hsiao, G. et al., 2013. Clinical importance of angiogenic cytokines, fibrinolytic activity and effusion size in parapneumonic effusions. *PLoS One*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538784/#pone.0053169-Cameron1> (sk. 28.08.2016.).
29. Chung, Ch. L., Chen, Y. C., Chang, S. C., 2003. Effect of repeated thoracocenteses on fluid characteristics, cytokines and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. *Chest*. 123: 1188–1195.
30. Clive, A. O., Kahan, B. C., Hooper, C. E. et al., 2014. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251306/> (sk. 27.08.2006.).
31. Daniil, Z. D., Zintzaras, E., Kiriopoulou, T. et al., 2007. Discrimination of exudative pleural effusion based of multiple biological parameters. *Eur Resp J*. 30: 957–964.
32. Dara, M., Dadu, A., Kremer, K et al., 2013. Epidemiology of tuberculosis in WHO European Region and public health response. *Eur Spine J*. 22(4) 549–555.

33. Davies, H. E., Davies, R.J., Davies, C. W., 2010. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. Iegūts no: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/pleural-disease/pleural-disease-guidelines-2010/pleural-disease-guideline/> (sk. 31.01.2017.).
34. Dawson, B., Trapp, R. G., 2001. *Basic & Clinical Biostatistics*. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
35. Diem, S., Kasenda, B., Martin-Liberal, J. et al., 2015. Prognostic score for patients with advanced melanoma treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*. Iegūts no: [http://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(15\)00853-9/fulltext](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(15)00853-9/fulltext) (sk. 07.08.2016.).
36. Dresler, C. M., Olak, J., Herndon, J. E. et al., 2005. Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644736/> (sk. 28.08.2016.).
37. Duffy, M. J., O'Donovan, N., McDermott, E. et al., 2016. Validated biomarkers: The key to precision treatment in patients with breast cancer. *Breast*. <http://www.sciencedirect.com/db.rsu.lv/science/article/pii/S0960977616300960> (sk. 27.08.2016.).
38. Eljuga, D., Razumovic, J. J., Bulic, K. et al., 2011. Prognostic importance of PAI-1 in node negative breast cancer patients--results after 10years of follow up. *Pathol Res Pract*. Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com/db.rsu.lv/science/article/pii/S0344033811000344> (sk. 27.08.2016.).
39. Fafliora, E., Hatzoglou, C., Gourgoulanis, K. I., Zarogiannis, S. G., 2016. Systematic review and meta-analysis of vascular endothelial growth factor as a biomarker for malignant pleural effusions. *Physiol Rep*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210377/> (sk. 31.01.2017.).
40. Faloppi, L., Bianconi, M., Giampieri, R. et al., 2015. The value of lactate dehydrogenase serum levels as a prognostic and predictive factor for advanced pancreatic cancer patients receiving sorafenib. *Oncotarget*. Iegūts no: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741511/> (sk. 07.08.2016.).
41. Fashoyin-Aje, L. A., Brahmer, J. R., 2014. Malignant effusions. No: Niederhuber, J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H et al. *Abeloff's clinical oncology*. 5th ed. Saunders. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9781455728657000540> (sk. 09.08.2016.).
42. Feller-Kopman, D. J., Reddy, C. B., DeCamp, M. M. et al., 2018. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 198(7): 839–849.
43. Feng, M., Zhu, J., Liang, L. et al., 2016. Diagnostic value of tumor markers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: a validation study and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. Iegūts no: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10147-016-1073-y> (sk. 04.02.2017.).
44. Fetsch, P. A., Abati, A., 2001. Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. *Cancer*. 93: 293–308.
45. Fiala, O., Pesek, M., Finek, J. et al., 2016. Change in Serum Lactate Dehydrogenase Is Associated with Outcome of Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res*. 36(5): 2459–2465.
46. Gibbons, S. M., Ahmed, F., 2015. Chylothorax diagnosis: can the clinical chemistry laboratory do more? *Ann Clin Biochem*. Iegūts no: <http://acb.sagepub.com/content/52/1/173.long> (sk. 18.08.2016.).

47. Girdhard, A., Shujaat, A., Bajwa, A., 2012. Management of infectious processes of the pleural space: a review. *Pulm Med*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317076/> (sk. 28.08.2016.).
48. Gu, Y., Zhai, K., Shi, H. Z., 2016. Clinical Value of Tumor Markers for Determining Cause of Pleural Effusion. *Chin Med J (engl)*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4799566/> (sk. 04.02.2017.)
49. Harbeck, N., Schmitt, M., Meisner, C. et al., Chemo-N0 Study Group. 2013. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*. Iegūts no: http://ac.elscdn.com.db.rsu.lv/S0959804913000452/1_s2.0/S0959804913000452_main.pdf?_tid=c0979b5e6c9a-1e6-0fa-0000aacb361&acdnat=1472332439_c909b85fb2724a076055f0c452931b72 (sk. 27.08.2016.).
50. Havelock, T., Teoh, R., Laws, D. et al., 2010. *Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010*. Iegūts no: http://thorax.bmj.com/content/65/Suppl_2/i61.full.pdf+html (sk. 09.08.2016.).
51. Heffner, J. E., Nietert, P. J., Barbieri, C., 2000. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest*. Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215309338> (sk. 18.08.2016.).
52. Higgins, R. A., Kitchen, S., Olson, J. D., 2013. Hemostasis. No: Burtis, C. A., Ashwood, E. R., Brauns, D. E. *Textbook of clinical chemistry and molecular diagnosticēs*. 5th ed. Saunders. Iegūts no: https://www.clinicalkey.com.db.rsu.lv/#!/content/book/3_s2.0/B9781416061649000597?scrollTo=%23hl0001787 (sk. 27.08.2016.).
53. Hirahata, M., Osaki, M., Kanda, Y. et al., 2016. PAI-1, a target gene of miR-143, regulates invasion and metastasis by upregulating MMP-13 expression of human osteosarcoma. *Cancer Med*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4864819/> (sk. 27.08.2016.).
54. Hooper, C., Lee, Y. C., Maskell, N., 2010. BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. Iegūts no: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/pleural-disease/pleural-disease-guidelines-2010/pleural-disease-guideline/> (sk. 17.08.2016.).
55. Hopewell, P. C., Kato-Maeda, M., Ernst, J. D., 2016. Tuberculosis. No: Broadbudd, V.C., Mason R. J., Ernst J. D. et al. *Murray and Nadels Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Elsevier. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9781455733835000798> (sk. 06.08.2016.).
56. How, S. H., Liam, C. K., Jamalludin, A. R., et al., 2006. Serum cancer antigen 125 in patients with pleural effusions. *Med J Malaysia*. 61(5): 558–563. Iegūts no: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcu.20163/pdf> (sk. 09.08.2016.).
57. Huggins, J. T., Sahn, S. A., Doelken, P., 2011. Thoracentesis. No: Vincent, J. L., Abraham, E., Kochanek, P. et al. *Textbook of critical care*. 3rd ed. Saunders. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9781437713671002391> (sk. 08.08.2016.).
58. Husain, H., Nykin, D., Bui, N. Et al. 2017. Cell-Free DNA from Ascites and Pleural Effusions: Molecular Insights into Genomic Aberrations and Disease. *Biology. Mol Cancer Ther*. 16(5). Iegūts no: <https://mct.aacrjournals.org/content/16/5/948.long> (sk.03.05.2020).
59. Idell, S., Girard, W., Koenig, K. B., Mclarty, J., Fair, D. S., 1991. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am. Rev. Respir. Dis*. 144: 187–194.
60. Iwanaga, Y., Nishi, I., Furuichi, S. et al., 2006. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 47(4): 742.
61. Jain, S., Pincus, M. R., Bluth, M. H., 2016. Diagnosis and management of cancer using serologic and other body fluid markers. No: McPherson, R. A., Pincus, M. R. *Henry's clinical diagnosis and*

management by laboratory methods. Elsevier. 23rd ed. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9780323295680000747> (sk. 26.08.2016).

62. Janda, S., Swiston, J., 2012. Intrapleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com.db.rsu.lv/science/article/pii/S001236921260001X> (sk. 28.08.2016).
63. Jänicke, F., Precht, A., Thomssen, C. et al., 2001. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J. Natl. Cancer Inst.* 93: 913–920.
64. Jarvi, O. H., Kunnas, R. J., Laitio, M. T. et al., 1972. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. *Acta Cytol.* 16: 152–157.
65. Jimenez, D., Diaz, G., Cicero, A. et al., 2005. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions. *Respir Med.* Iegūts no: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(05\)00049-1/fulltext](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(05)00049-1/fulltext) (sk. 13.08.2016.).
66. Jiménez, D., Díaz, G., García-Rull, S. et al., 2006. Routine use of pleural fluid cultures. Are they indicated? Limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Respir Med.* Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095461110600093X> (sk. 18.08.2016.).
67. Kalaajieh, W.K. 2001. Etiology of exudative pleural effusions in adults in North Lebanon *Can Respir J.*; 8(2): 93–97.
68. Kalantri, Y., Naik, G., Joshi, S.P., Jain, A., Phatak, S., Chavan, R., Hemvani, N., Chitnis, D.S. 2007. Role of cancer antigen-125 from pleural & ascitic fluid samples in non malignant conditions *Indian J Med Res.* Jan;125(1): 25–30.
69. Kao, S.C., Pavlakis, N., Harvie, R. et al. 2010. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy *Clin Cancer Res.* Iegūts no: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/16/23/5805.long> (sk. 05.02.2017.).
70. Kataoka, H., Takafda, S. 2000. The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure *J Am Coll Cardiol.* 35: 1638–1645.
71. Kinnunen, P., Vuolteenaho, O., Ruskoaho, H. 1993. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching *Endocrinology.* 132 (5): 961.
72. Kolditz, M., Halank, M., Schiemank, C.S. et al. 2006. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions *Eur Resp J.*, 28(1): 144–150.
73. Korczynski, P., Krenke, R., Safianowska, A. et al. 2009. Diagnostic utility of pleural fluid and serum markers in differentiation between malignant and non-malignant pleural effusions *Eur J Med Res.* Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521354/> (sk. 12.08.2016.).
74. Lai-Fook., S. J. 2004. Pleural mechanics and liquid exchange. *Physiol Rev.* 84: 385–410.
75. Li, H., Huang, L., Tang, H. 2015. Pleural Fluid Carcinoembryonic Antigen as a Biomarker for the Discrimination of Tumor-related Pleural Effusion. *Clin Respir J.* Iegūts no: / <http://onlinelibrary.wiley.com.db.rsu.lv/doi/10.1111/crj.12431/epdf> (sk. 04.02.2017.).
76. Li, J., Wu, M. F., Lu, H. W. et al. 2016. Pretreatment serum lactate dehydrogenase is an independent prognostic factor for patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Med.* Iegūts no: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.779/full> (sk. 07.08.2016).
77. Li, Q., Sun, W., Yuan, D. et al. 2016. Efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor application for the treatment of malignant pleural effusion caused by lung cancer *Thorac Cancer.* Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718129/> (sk. 31.01.2017.).

78. Liam, C.K., Lim, K.H., Wong, C.M 2000. Causes of pleural effusion in region with high incidence of tuberculosis *Respirology* Iegūts no: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1440-1843.2000.00223.x/full> (sk. 13.08.2016.).
79. Light, R. W.; Lee, Y. G 2003. *Textbook of pleural diseases* Edward Arnold (Publishers) Ltd., 553.
80. Light, R.W. 2013.The Light criteria *Clinics in Chest Medicine*. 34(1). Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/journal/1-s2.0-S0272523112001244> (sk. 17.08.2016.).
81. Light, R.W., MacGregor, M.I., Luchsinger, P.C. et al. 1972. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 77: 507–514.
82. Light, R.W., Hamm, H. 1997. Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up? *Eur Respir J*. Iegūts no: <http://erj.ersjournals.com/content/10/8/1701.long> (sk. 10.08.2016.).
83. Lin, F.C., Chen, Y.C., Chen, F.J., Chang, S.C. 2005. Cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculos and parapneumonic effusions. *Clin Immunol*. Aug;116(2): 166–173.
84. Loddenkemper, R., Antony, V. B. 2002. *Pleural diseases*. European Respiratory Society Journals Ltd. 326.
85. Loddenkemper, R., Janssen, J.P. 2016. Thoracoscopy . In: Broaddus, V.C., Mason, R.J., Ernst, J.D. et al., *Murray and Nadels Textbook of Respiratory Medicine*, 6th ed. Elsevier. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9781455733835000245> (sk. 17.08.2016.).
86. Long, A.C., O'Neal, H.R. Jr, Peng, S. et.al. 2010. Comparison of pleural fluid N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic-32 Peptide Levels *Chest*. 137(6): 1369–1374.
87. Long, A. C., O'Neal, H. R. Jr., Peng, S. et.al. 2010. Comparison of pleural fluid N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic-32 Peptide Levels. *Chest*. 137(6): 1369–1374.
88. Lu, X.G., Mao, J.S., Tong, J.F. et al. 2007. Fibrinolytic characteristics and their significance in malignant, tuberculous and cirrhotic pleural and ascitic fluids *Int J Lab Hematol*. Apr 29(2): 132–138.
89. Ma, J., Zhao, Y., Wang, Y. et al. 2013. Tumor marker levels in patients aged 85 years and older with chronic heart failure. *Eur J Intern Med*. Iegūts no: http://ac.els-cdn.com.db.rsu.lv/S0953620513001052/1-s2.0-S0953620513001052-main.pdf?_tid=9cc65c38-6c36-11e6-9463-00000aacb35e&acdnat=1472289429_c50887a835100dec7a0314e914e20d87 (sk. 27.08.2016.).
90. Marel, M., Zrustova, M., Stasny, B. et al. 1993. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia *Chest*. Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215422974> (sk. 09.08.2016.).
91. Marinho, F. C. A., Vargas, F. S., Fabri Jr. et.al. 2011. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure *Respirology*. 16 (3): 495–499.
92. Maskell, N.A., Davies, C.W., Nunn, A. et al. 2005. First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group.. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection *N Engl J Med*. Iegūts no: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa042473> (sk. 31.01.2017.).
93. Maskell, N.A., Light, R.W.2016. Pleural Infections. In: Broaddus, V.C., Mason, R.J., Ernst, J.D. et al. *Murray and Nadels Textbook of Respiratory Medicine* 6th ed.Elsevie., Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9781455733835000804> (sk. 14.08.2016.).
94. Mccool, F.D. 2015. Pleural effusions. In: Goldman, B. L., Shafer, A. I. *Disease of the diafragma, chest wall, pleura and mediastinum* 25th ed. Goldman Cecil Medicine. Elsevier. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/topic/pleural%20effusion?scrollTo=%23hl0000841> (sk. 09.08.2016.).
95. McLaughlin, R.F., Tyler, W.S., Canada, R.O. 1961. A study of the subgross pulmonary anatomy of various mammals. *Am J Anat* 108: 149–159.

96. Miao, L., Lu, Y., Xu, Y. et al. 2016. PD-L1 and c-MET expression and survival in patients with small cell lung cancer. *Oncotarget*. Iegūts no: <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5B%5D=9765&path%5B%5D=30612> (sk. 07.08.2016.).
97. Mignatti, P. and Rifkin, D.B. 1993. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol. Rev.* 73: 161–195.
98. Mishra, E.K., Corcoran, J.P., Hallifax, R.J. et al. 2015. Defining the minimal important difference for the visual analogue scale assessing dyspnea in patients with malignant pleural effusions. *PLoS ONE*. 10(4) Iegūts no: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123798> (sk. 18.08.2016.).
99. Mohanty, S., Kapil, A., Das, B.K. 2007. Bacteriology of parapneumonic pleural effusions in an Indian hospital *Trop Doct.* Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17988487> (sk. 07.02.2017.).
100. Montanaro, F., Bray, F., Gennaro, V. et al. 2003. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control*. 14(8): 791–803.
101. Montes, J.F., Garcia-Valero, J., Ferrer, J. 2006. Evidence of innervation in talc-induced pleural adhesions. *Chest*. 130: 702–709.
102. Nguyen, A.H., Miller, E.J., Wichman, C.S. et al. 2015. Diagnostic value of tumor antigens in malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Transl Res*. Iegūts no: http://ac.els-cdn.com/S1931524415001139/1-s2.0-S1931524415001139-main.pdf?_tid=8977bfe8-6bcb-11e6-9ccc-00000aacb362&acdnat=1472243441_0a8b4c17944cbb73f920a1250b0fb88e (sk. 26.08.2016.).
103. Nicholson, B.D., Shinkins, B., Pathiraja I. et al. 2015. CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *The Cochrane Library*. Iegūts no: http://www.cochrane.org/CD011134/COLOCA_detecting-recurrent-colorectal-cancer-testing-blood-carcino-embryonic-antigen-cea (sk. 08.08.2016.).
104. Nie, W., Liu, Y., Ye, J. et al. 2014. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J*. Iegūts no: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12068/full> (sk. 28.08.2016.).
105. Noppen, M., De Waele, M., Li, R. et al. 2000. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med* Iegūts no: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.162.3.9910050#.V7X3WPmLTIU> (sk. 18.08.2016.).
106. Núñez, J., Núñez, E., Consuegra, L. et al. 2007. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955175/> (sk. 27.08.2016.).
107. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, T.D et al. 1982. Toxicity and Response criteria of Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.*, 5(6): 649–656.
108. Oldmixon, E.G., Hoppin, F.G. 1982. Morphometric quantification of connective tissue in pleura and alveolar parenchyma. *Fed Proc.* 41: 1127.
109. Pai, M., Flores, L.L., Hubbard, A. et al: 2004. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC387423/> (sk. 18.08.2016.).
110. Pamies, R.J., Crawford, D.R. 1996. Tumor markers. An update. *Med Clin North Am.* 80:185–199.
111. Passardi, A., Scarpi, E., Tamberi, S. et al. 2015. Impact of Pre-Treatment Lactate Dehydrogenase Levels on Prognosis and Bevacizumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *PLoS One*. Iegūts no: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526665/> (sk.07.08.2016.).

112. Penz, E., Watt, K.N., Hergott, C.A. et al. 2017. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. *Cancer Manag Res.* Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491570/> (sk. 19.11.2017)
113. Philip-Joët, F., Alessi, M.-C., Philip-Joët, C. et al. 1995. Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions *Eur Respir J.* Iegūts no: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/8/8/1352.full.pdf> (skat. 27.08.2016.).
114. Pintelon, I. 2007. Sensory receptors in the visceral pleura. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 36: 541–551.
115. Porcel, J. 2007. Analysis of pleural effusions in acute pulmonary embolism: radiological and pleural fluid data from 230 patients. *Respirology.* 12: 234–230.
116. Porcel, J.M., Esquerda, A., Bielsa, S. 2010. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med.* 21: 419–423.
117. Porcel, J.M., Vives, M., Cao, G. et al. 2004. Measurement of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Am J Med.* Iegūts no: [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(03\)00716-2/fulltext](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(03)00716-2/fulltext) (sk. 17.08.2016.).
118. Porcel, J. M., Chorda, J., Cao, G. et.al. 2007. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria. *Respirology*, 12 (5): 654.
119. Prina, E., Torres, A., Carvalho, C.R. 2014. Lung ultrasound in the evaluation of pleural effusion. *J Bras Pneumol.* Iegūts no: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v40n1/1806-3713-jbpneu-40-01-00001.pdf> (sk. 09.08.2016.).
120. Psallidas, I., Kolomenidis, I., Porcel, J.M. et al. 2016. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev.* Iegūts no: <http://err.ersjournals.com/content/25/140/189.long> (sk. 10.08.2016.).
121. Rahman, N.M., Ali, N.J., Brown, G. et al. 2010. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline. *Thorax.* 65: Suppl 2 Iegūts no: http://thorax.bmj.com/content/65/Suppl_2/ii54.full (sk. 10.08.2016.)
122. Rahman, N.M., Maskell, N.A., West, A. et al. 2011. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in Pleural infection. *N Eng J Med.* Iegūts no: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1012740#t=articleBackgroart> (sk. 28.08.2016.).
123. Raptopoulos, V., Davis, L. M., Lee, G. et al. 1991. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. *AJR Am J Roentgenol.* Iegūts no: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.156.5.2017951> (sk. 09.08.2016.).
124. Rashna, D. B., Victoria, A. P. 2008. Plasminogen activator inhibitor-1: The double-edged sword in apoptosis. *Thromb Haemost.* Dec;100(6):1029–1036.
125. Roberts, M.E., Neville, E., Berrisford, R.G. et al. 2010. BTS Pleural Disease Guidline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guidline 2010. *Thorax.* Iegūts no: http://thorax.bmj.com/content/65/Suppl_2/ii32/T1.expansion.html (sk. 12.08.2016.).
126. Rodriguez-Panadero, F., Janssen, J.P., Astoul, P. 2006. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J.* Iegūts no: <http://erj.ersjournals.com/content/28/2/409> (sk. 17.08.2016.).
127. Rodriguez-Panadero, F., Segado, A., Martin Juan, J. et al. 1995. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 151(3 Pt 1): 785–790.
128. Rudzītis, K. 2005. *Terminologia Medica.* Strautiņš, I., Stradiņš, J., Apinis, P., Senkāns, A. 3. papildinātais izdevums. Rīga: Alise-T. 599; 660; 973.

129. Ruhl, T.S., Good, J.L. 2011. Thoracocentesis In: Pfenniger, J.L. *Pfenniger and Fowler's procedures for primary care*. 3rd ed. Saunders. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9780323052672000959> (sk. 16.08.2016.).
130. Sahn, A.S. 2003. Approach to the patient with a pleural effusion In: Light, R. W., Lee, Y. G. ed. *Textbook of pleural diseases*. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd. 183–190.
131. Sahn, S.A. 1997. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J*. 10. Iegūts no: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/10/8/1907.full.pdf> (sk. 08.08.2016.).
132. Sahn, S.A. 1997. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J*. Iegūts no: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/10/8/1907.full.pdf> (sk.12.08.2016.).
133. Sakr, L., Maldonado, F., Greillier, L. et al. 2011. Thoracoscopic assessment of pleural tumor burden in patients with malignant pleural effusion: prognostic and therapeutic implications. *J Thorac Oncol*. Iegūts no: [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)32216-4/fulltext](http://www.jto.org/article/S1556-0864(15)32216-4/fulltext) (sk. 10.08.2016.).
134. Sallach, S.M., Sallach, J.A., Vasquez, E. 2002. Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy. *Chest*. Iegūts no: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215508052 (sk. 07.02.2017.).
135. Sanford, D.E., Goedegebuure, P.S., Eberlein, T.J. 2016. Tumor biology and tumor markers In: Townsend, C.M., Beuchamp, R.D., Evers, B.M. et al. *Sabiston textbook of surgery*. Elsevier 20th ed. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B978032329987900028X?scrollTo=%23hl0001093> (sk. 26.08.2016.).
136. Seely, J. M., Ayyappan, A. P. 2008. Pleural effusion. In: Muller, N. M., Silva, I. S. *Imaging of the chest*. 1st ed. Saunders. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9781416040484500933?scrollTo=%23top> (sk. 09.08.2016.).
137. Septimus, E.J. 2015. Pleural effusion and empiema In: Bennett, J.E. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 8th ed. Saunders. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B978032340161600070X> (sk. 14.08.2016.).
138. Septimus, E.J. 2015. Pleural effusion and empiema In: Bennet, J.E. ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* . Elsevier. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B978032340161600070X?scrollTo=%23hl0000306> (sk. 31.01.2017.).
139. Sharma, S. 2009. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian J Med Paediatr Oncol*. Iegūts no: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902207/> (sk. 26.08.2016.).
140. Sharma, S.K., Bhat, S., Chandel, V. et al. 2015. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusion from nonsmall cell lung cancer. *J Carcinog*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736054/#ref8> (sk. 26.08.2016.).
141. Shiota, C., Uchida, H. 2015. Initial treatment of septated parapneumonic empyema with drainage plus fibrinolytic agents is equally effective as video-assisted thoracoscopic surgery, and is suitable as first- line therapy. *Transl Pediatr*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729070/> (sk. 28.08.2016.).
142. Slimību profilakses un kontroles centrs, 2015. Veselības aprūpes statistika. Iegūts no: <https://www.spkc.gov.lv/lv/statistika-un-petijumi/statistika/veselibas-aprupes-statistika1/get/nid/1> (sk. 31.01.2017.).
143. Skok, K., Hladnik, G., Grm, A. Et al. 2019. Malignant Pleural Effusion and Its Current Management: A Review. *Medicina (Kaunas)*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723530/> (sk.03.05.2020.)
144. Son, S.M., Han, H.S., An, J.Y. et al. 2015. Diagnostic performance of CD66c in lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: comparison with CEA, CA 19-9, and

- CYFRA 21- 1. *Pathology*. Iegūts no: https://www.clinicalkey-com.db.rsu.lv/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0031302516301416.pdf?locale=en_US (sk. 04.02.2017.).
145. Stark, P. 2015. Imaging of pulmonary disease. In: Goldman, B. L., Schafer, A.I. *Goldman – Cecil Medicine* 25th ed. Elsevier, Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/3-s2.0-B9781455750177000842?scrollTo=%23c00084> (sk. 09.08.2016.).
 146. Stathopoulos, G.T., Kalomenidis, I. 2012. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med*. Iegūts no: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201203-0465PP#.V6riGfmLTIU> (skatīts 10.08.2016.).
 147. Stein, P.D., Henry, J.W. 1997. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according their presenting syndromes. *Chest*. 112: 974–979.
 148. Swiderek, J., Marcos, S., Donthireddy, V. et al. 2010. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest*. 137(1): 68–73.
 149. Taghizadeh, N. , Fortin, M. , Tremblay, A. 2016. USA hospitalizations for malignant pleural effusions: data from the 2012 National Inpatient Sample. *Chest*. 151(4): 845–854.
 150. Tassi, G.F., Marchetti, GP.2008. Peural disease: historic perspective. In: Light, R.W. , Lee, Y.C.G. ed. *Pleural disese textbook*. CRC Press. 1 – 8.
 151. Teibe,U. 2007. *Bioloģiskā statistika: mācību materiāls*. Rīga, LU Akadēmiskais apgāds.
 152. Thomas, R., Cheah, H.M., Creaney, J. et al. 2016. Longitudinal Measurement of Pleural Fluid Biochemistry and Cytokines in Malignant Pleural Effusion. *Chest*. Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216004554> (sk. 31.01.2017.).
 153. Thomas, S.C., Davidson, L.R., McKean, M.E. 2011. An investigation of adequate volume for the diagnosis of malignancy in pleural fluids. *Cytopathology*. Iegūts no: <http://eds.a.ebscohost.com.db.rsu.lv/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=f5d5ea3a-2fe8-4986-a876-61d662b5c8f2%40sessionmgr4010&hid=4210> (sk. 07.02.2017.).
 154. Timmermann, C. 2013. ‘Just give me the best quality of life questionnaire’: the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials. *Chronic Illn*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3837542/> (sk. 28.08.2016.).
 155. Tomasson, K., Gudmundsson, G., Briem, H. et al. 2016. Malignant mesothelioma incidence by nation-wide cancer registry: a population based study. *J Occup. Med*. Iegūts no: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4960893/> (sk. 13.08.2016.).
 156. Tozzoli, R., Basso, S.M., D'Aurizio, F. et al. 2016. Evaluation of predictive value of pleural CEA in patients with pleural effusions and histological findings: A prospective study and literature review. *Clin Biochem*. Iegūts no: http://ac.els-cdn.com.db.rsu.lv/S0009912016301850/1-s2.0-S0009912016301850-main.pdf?_tid=38c09e06-6b96-11e6-b098-00000aacb361&acdnat=1472220542_e68bbfaf31e7d4a430c30a0dd8a2fddf (sk. 26.08.2016.).
 157. Tuna A., Solak O., Cetinkaya E, et al. 2004. Lactate dehydrogenase levels predict pulmonary morbidity after lung resection for non-small lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 26: 483–487.
 158. Valdes, L., Alvarez, D., Valle, J.M. et al. 1996. The aetiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest*. Iegūts no: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215455461> (sk. 09.08.2016.).
 159. Valsecchi, A., Arondi, S., Marchetti, G. 2016. Medical thoracoscopy: Analysis on diagnostic yield through 30 years of experience. *Ann Thorac Med*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966219/?report=classic> (sk. 17.08.2016.).
 160. Vaz, M.A., Teixeira, L.R., Vargas, F.S. et al. 2001. Relationship between pleural fluid and serum cholesterol levels. *Chest*. 119(1): 204–210.
 161. Verma, A., Phua, C.K., Sim, W.Y. et al. 2016. Abisheganaden J. Pleural LDH as a prognostic marker in adenocarcinoma lung with malignant pleural effusion. *Medicine (Baltimore)*. Iegūts no:

http://journals.lww.com/md-Journal/Fulltext/2016/06280/Pleural_LDH_as_a_prognostic_marker_in.32.aspx (sk. 07.08.2016.).

162. Villena Garrido, V., Cases, Viedma, E., Fernández Villar, A. et al. 2014. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update *Arch Bronconeumol*. Iegūts no: <http://www.archbronconeumol.org/index.php?p=watermark&idApp=UINPBA00003Z&piiItem=S1579212914001293&origen=bronco&web=bronco&urlApp=http://www.archbronconeumol.org&estadoItem=S300&idiomaItem=en> (sk. 28.07.2016.).
163. Villena Garrido, V., Lopez Encuentra, A., Echave-Sustaeta, J. et al. 2002. Estudio prospectivo de 1000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. [Prospective study of 1000 consecutive patients with pleural effusion. Etiology of the effusion and characteristics of the patients.]. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38 (1): 21–26.
164. Wang, D., Zhang, M., Gao, X. et al. 2016. Prognostic Value of Baseline 18F-FDG PET/CT Functional Parameters in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma Stratified by EGFR Mutation Status. *PLoS One*. Iegūts no: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918955/> (sk. 07.08.2016.).
165. Weinberger, S.E., Cockrill, B.A., Mandel, J. 2013. *Pleural Disease: Principles of Pulmonary Medicine*. 6th ed. Saunders, imprint of Elsevier Inc. Iegūts no: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9781455725328000153> (sk. 07.08.2016.).
166. Wiener-Kronish, J. P., Broaddus, V. C. 1993. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. *Annu Rev Physiol*. 55: 209–226.
167. Wu, H., Khosla, R., Rohatgi, P.K. et al. 2017. The minimum volume of pleural fluid required to diagnose malignant pleural effusion: A retrospective study. *Lung India*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234196/> (sk. 07.02.2017.).
168. Xia, H., Wang, X.J., Zhou, Q. et al. 2014. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PLoS One*. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/s/PMC3903610/> (s. 28.08.2016.).
169. Xu, C.H., Zhan, P., Yu, L.K. 2014. Diagnostic value of pleural interleukin 17 and carcinoembryonic antigen in lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Tumour Biol*. Iegūts no: <http://eds.b.ebscohost.com.db.rsu.lv/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sis=96ab283a-378d-4d7d-80d2-80be6f009359%40sessionmgr101&hid=119> (sk. 04.02.2017.).
170. Xu, C.H., Hao, K.K., Yu, L.K., Zhang, X.W. 2015. Diagnostic value of soluble receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells and carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion in patients with lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. Mar;11(1):28–33.
171. Zablockis R., Nargela R. 2002. Diagnostic value of pleural fluid citologic examination. *Medicina (Kaunas)*. 38(12): 1171–1178.
172. Zamboni, M.M., Silva, C.T. Jr, Baretta, R. et al. 2015. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion. *BMC Pulm Med*. Iegūts no: <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-015-0025-z> (sk. 13.08.2016.).
173. Zhang, X.K., Zhang, Z.L., Lu, X. et al. 2016. Prognostic Significance of Preoperative Serum Lactate Dehydrogenase in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. Iegūts no: [http://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673\(16\)30003-9/fulltext](http://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673(16)30003-9/fulltext) (sk.07.08.2016.).
174. Zissimopoulos, A., Stellos, K., Permenopoulou, V. et al. 2007. The importance of the tumor marker CYFRA 21-1 in patients with lung cancer after surgery or chemotherapy. *Hell J Nucl Med*. 10: 62–66.

10. PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskie raksti

1. Dubava, D. (Žentiņa), Valdmane, A., Vikmane, I., Lejnieks, A., 2011. Pleiras izsvīduma diagnostika Rīgas Austrumu klīniskās universitāte slimnīcas stacionārā “Gaiļezers”. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskie raksti. (1); 59.–70. lpp.
2. Dubava, D. (Žentiņa), Tirzīte, M., Krams, A., Lejnieks, A., 2012. Audzēja marķieri pleiras šķidrumā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskie raksti. (1); 65.–71. lpp.
3. Žentiņa, D., Bočins, R., Stukēna, I., Krams, A., Lejnieks, A., 2013. Vai BNP līmenis serumā ir pietiekami jutīgs diagnostisks marķieris pacientiem ar kardiālu hidrotoraksu? Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskie raksti. (1); 75.–81. lpp.
4. Zentina, D., Stukena, I., Grinberga, S., Krams, A., Lejnieks, A. 2016. Diagnostic Value of tumor markers Ca 125 and CEA in the diagnostics of malignant pleural fluids. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B*, (70). 2(701): 41–46. DOI: 10.1515/prolas-2016-0008.
5. Zentina, D., Stukena, I., Krams, A., Lejnieks, A. 2019. PAI-1 Level Differences in Malignant Plural Effusion, Parapneumonic Pleuritis, and Cardiac Hydrothorax. *Medicina (Kaunas)*. 55(9). pii: E567. doi: 10.3390/medicina55090567. PubMed PMID: 31487930.

Tēzes starptautiskās konferencēs

1. Dubava, D. (Žentiņa), Tirzīte, M., Stukena, I., Krams, A., Lejnieks, A. Potential role of antioxidant status ratio in differential diagnosis of pleural effusion European Respiratory Society Annual Congress. Barcelona, 2013. (Poster Discussion).

Tēzes konferencēs Latvijā

1. Dubava, D. (Zentina), Krams, A., Lejnieks, A. Leikocītu procentuālā sastāva nozīme maligna pleiras eksudāta diagnostikā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskās konferences tēzes. Rīga, 2012. 254 lpp. (Stenda referāts).
2. Žentiņa, D., Tirzīte, M., Stukēna, I., Krams, A., Lejnieks, A. 2013. Totālā antioksidantu statusa noteikšanas prognostiskas izmantošanas iespējas pleiras šķidrumu diagnostikā.

- Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskās konferences tēzes. Rīga, 2013. 278. lpp. (Stenda referāts).
3. Dubava (Žentiņa), D., Bočins, R., Stukēna, I., Krams, A., Lejnieks, A. B-tipa nātrijurētiskais peptīds asins serumā un pleiras punktātā – papildu kritērijs pleiras šķidrumu diferenciālajā diagnostikā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskās konferences tēzes. Rīga, 2013. 40. lpp. (Mutiska uzstāšanās).
 4. Dubava (Žentiņa), D., Stukēna, I., Krams, A., Lejnieks, A. Vai pēc seruma iekaisuma marķieriem – laktātdehidrogenāzes un C reaktīvā olbaltuma – var spriest par pleiras šķidruma etioloģiju? Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskās konferences tēzes. Rīga, 2014. 273. lpp. (Stenda referāts).
 5. Vasiļjeva, G., Stukēna, I., Žentiņa, D., Krūmiņa, A. Sliktas prognozes riska faktori pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskās konferences tēzes. Rīga, 2014. 151. lpp. (Stenda referāts).
 6. Žentiņa, D., Bočins, R., Stukēna, I., Krams, A., Lejnieks, A. 2015. Plazminogēna aktivatora inhibitors – 1 dažādas etioloģijas pleiras šķidrumā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskās tēzes. Rīga, 2015. 269. lpp. (Stenda referāts).

PATEICĪBAS

Visdziļākā pateicība mana promocijas darba vadītājam *Dr. med.* Profesoram Aivaram Lejniekam par sniegtajiem padomiem, pacietību, neatlaidību un pamudinājumu izstrādāt šo darbu.

Sirsnīgi pateicos mana darba vadītājam asociētajam profesoram Alvilam Kramam.

Sirsnīgs paldies manai kolēģei, draudzenei un padomdevējai *Dr. med.* asociētai profesorei Ingai Stukēnai par nenovērtējamo atbalstu darba tapšanā.

Paldies Dr. Agnesei Valdmanei-Zviedrītei par palīdzību pētījuma datu apkopošanā.

Paldies maniem lieliskajiem kolēģiem Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā par atbalstu un iedrošinājumu brīžos, kad pietrūka apņēmības.

Paldies *Roche* akadēmijai par finansiālo atbalstu.

Visbeidzot – paldies manai ģimenei, kura mani atbalstīja un ir mans galvenais motivators, lai sasniegtu jaunus mērķus.

PIELIKUMI

Veidlapa Nr E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
3. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms

Pieteikuma iesniedzējs: Dace Dubava
RSU, Doktorantūras nodaļa

Pētījuma nosaukums: Bioķīmisko un onkoloģisko marķieru diagnostiskā un prognostiskā nozīme malīgu pleiras eksudātu gadījumos.

Iesniegšanas datums: 10.09.2010.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids:

(X) Pētījuma populācija: RAKUS 2. nodaļas pacienti ar pleirītiem

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:

1. Atļauja pētījuma veikšanai no RAKUS „Gaiļezera” klīnikas
2. Darba autores CV

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 23.09.2010.