



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Dace Žentiņa

ORCID Nr. 0000-0002-5148-7010

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

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

Nozare – medicīna
Apakšnozare – pneimonoloģija

Rīga, 2020

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes
Iekšējgo slimību katedrā.

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med., LZA īstenais loceklis, profesors **Aivars Lejnicks**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Alvils Krams**, Latvijas Universitāte

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. asociētā profesore **Jūlija Voicehovska**,
RSU Iekšējgo slimību katedra, Latvija

Dr. med. profesors **Valdis Pīrāgs**, Latvijas Universitāte

MD, FCCP, asociētais profesors **Arschang Valipour**,
Karla Landšteineru Plaušu slimību un plaušu onkoloģijas pētniecības
institūts; Florisdorfas Ziemeļu slimnīca, Vīne, Austrija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts attālināti 2020. gada 29. maijā plkst. 15.00
Zoom platformā

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē
<http://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore **Inga Stukēna**

SATURS

SAĪSINĀJUMI.....	4
IEVADS	5
Darba mērķis	6
Darba uzdevumi	6
Darba hipotēze	6
Darba novitāte	7
1. MATERIĀLS UN METODES.....	8
1.1. Statistiskās analīzes metodes.....	13
2. REZULTĀTI	15
2.1. Retrospektīvi iegūto datu analīze	15
2.1.1. Pacientu raksturojums	15
2.1.2. Izmeklējumu rezultāti un diagnozes	15
2.2. Prospektīvi iegūto datu analīze	19
2.2.1. Pacientu raksturojums	19
2.2.2. Pleiras šķidruma etioloģijas raksturojums	19
2.2.3. Laita kritēriji	21
2.2.4. Citoloģiskā izmeklēšana	23
2.2.5. Bakterioloģiskā analīze.....	23
2.2.6. Audzēju marķieri	23
2.2.7. BP	28
2.2.8. PAI-1	30
3. DISKUSIJA.....	32
3.1. Pleiras šķidruma epidemioloģija un etioloģija	32
3.2. Pleiras šķidruma diagnostikas metodes	36
3.2.1. Bioķīmiskās izmeklēšanas metodes	38
3.2.2. Citoloģija	41
3.2.3. Bakterioloģija	41
3.2.4. Audzēju marķieri	42
3.2.5. BNP	46
3.2.6. PAI-1	47
3.3. Pētījuma rezultātus ietekmējoši faktori	49
4. SECINĀJUMI	50
5. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	51
6. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS.....	52
7. PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU	56
PATEICĪBAS	58

SAĪSINĀJUMI

ADA	adenozīndezamināze
BNP	smadzeņu nātrijurētiskais peptīds (<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	monomorf nukleārās šūnas
NT-proBNP	N termināla pro-nātrijurētiskais peptīds (<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
NT-proBNP	N termināla pro-nātrijurētiskais peptīds (<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
PAI 1	plazminogēna aktivatora inhibitors 1
PATE	plaušu artērijas trombembolija
PET	pozitronu emisijas tomogrāfija
PMN	polimorf nukleārās 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 ļaundabīgie audzēji, pneimonija un tuberkuloze. Kaut gan plaši epidemioloģiskie pētījumi nav pieejami, tomēr pēc esošās literatūras datiem visbiežākie cēloņi šķidrumam pleiras dobumā 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 MPE diagnosticēt var būt sarežģīti, it sevišķi apstākļos, kad ne visur ir pieejama torakoskopija patoloģisko audu materiāla iegūšanai un tālākai histoloģiskai analīzei. Tāpēc ne tikai pasaulē, bet arī Latvijā ir svarīgi meklēt citas pieejamas, relatīvi lētas marķierus šo pleiras eksudātu diagnostikai.

Plaušu slimību speciālistu klīniskajā praksē maligni pleiras eksudāti ir bieži sastopama un ne vienmēr viegli risināma problēma. Šobrīd pasaulē nav daudz rekomendāciju taktikai pleiras šķidruma gadījumos – pēdējās ir 2018. gada Amerikas torakālās asociācijas Malignu pleiras eksudātu vadlīnijas (*Feller-Kopman*, 2018), 2014. gada spāņu vadlīnijas (*Villena Garrido et al.*, 2014) un 2010. gada Britu torakālās asociācijas 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). 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 tālākās 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 šinī jomā tiek rekomendēta jaunu maligna eksudāta marķieru identifikācija (*Antony et al.*, 2001). Promocijas darbā meklēta atbilde uz jautājumiem, vai ar papildus bioķīmisko un onkoloģisko marķieru palīdzību varētu uzlabot MPE diagnostiku Latvijā.

Darba mērķis

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

Darba uzdevumi

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

Darba hipotēze

1. Papildus bioķīmisko un onkoloģisko marķieru koncentrācijas noteikšana pleiras dobuma šķidrumā būtiski uzlabo malignu pleiras eksudātu diferenciēšanu no citas etioloģijas šķidruma pleiras dobumā.

Darba novitāte

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

1. 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. Atlasītas medicīniskās kartes, kurās izrakstīšanās diagnozē bija norādes par šķidrumu pleiras dobumā. Atlasītās medicīniskās kartes analizētas pēc oriģināli izveidotas shēmas (skat 4.1. tabulu!).

1.1. tabula

Slimības vēsturu 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 atradne?
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 leikocītu sastāvs?
17.	Vai noteikts pleiras dobuma LDH?
18.	Ja jā, kāds ir rezultāts?
19.	Vai noteikts olbaltumvielu līmenis pleiras punktātā?
20.	Ja jā, kāds rezultāts?

1.1. tabulas nobeigums

Nr. p.k.	Parametrs
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 rezultāts?
25.	Kādi papildizmeklējumi ir veikti?
26.	Kāda ir izrakstīšanās pamatdiagnoze?
27.	Kāda ir pleiras šķidruma etioloģija pēc izrakstīšanās diagnozes?
28.	Kādi ir primārie audzēji MPE gadījumos?

Ar mērķi noskaidrot papildus bioķīmisko un onkoloģisko marķieru nozīmi MPE diagnostikā, prospektīvi tika analizēti no 08.08.2011. līdz 13.06.2014. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Gaiļezers” Iekšējgo slimību klīnikas 2. Pulmonoloģijas nodaļā secīgi stacionēti pacienti ar šķidrumu pleiras dobumā.

Iekļaušanas kritēriji:

- rentgenoloģiski un ultrasonoskopski 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:

1. Neskaidras etioloģijas šķidrums pleiras dobumā, t.sk., aizdomas par MPE;
2. Parapneimonsisks pleirīts, t.sk., 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 dekompensētas sirds mazspējas klīniku (zināma 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 sekojošus parametrus:

- Citoloģiskās punktāta analīzes:
 - Leikocītu sastāvs (neitrofīlo leikocītu un limfocītu procentuālais sastāvs, hematokrīts);
 - citoloģiskā analīze (ļaudabīgu šūnu esamība);
- Bioķīmiskās analīzes:
 - LDH;
 - 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 marķieru analīze;
 - CEA;
 - CA 125;

LDH un olbaltumvielu noteikšanai pleiras šķidrums un venozās asinis tika savāktas stobriņos bez antikoagulantu un nosūtītas uz RAKUS Laboratoriskās medicīnas centru Stacionārā “Gaiļezers”. 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 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 neitrofīlo leukocītu (granulocītu un agranulocītu) procentuālo attiecību;
- ar automatizētām metodēm nosakot polimorfnukleāro un monomorfnukleāro 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 akūtu 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° 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° līdz analīzes veikšanai. PAI-1 tika noteikts ar citometrisko xMAP tehnoloģiju (Luminex iekārta) Rīgas Stradiņa universitātes Cilvēka bioķīmijas un fizioloģijas katedrā.

Kardiāla hidrotoraksa grupā tika iedalīti pacienti ar iepriekš pierādītu sirds mazspēju un esošām sirds mazspējas pazīmēm (perifēras tūskas, 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. Pacienti ar parapneimoniskiem pleirītiem tika diagnosticēti pēc sekojošiem kritērijiem: akūta slimība ar klepu, febrilu temperatūru, paaugstinātiem iekaisuma rādītājiem (CRO līmenis) un atbilstošu rentgenoloģisko atradni. Maligns pleiras eksudāts (MPE) tika diagnosticēts, pamatojoties uz citoloģisko pleiras punktāta izmeklēšanu. Ja citoloģiskā izmeklēšana bija negatīva, eksudāts par MPE tika uzskatīts arī gadījumos, ja pacientam bija jau iepriekš pierādīta maligna slimība un netika

konstatēts cits eksudāta cēlonis (Sahn, 1997). Pacientiem, kuriem klīniskajā pleiras šķidruma analīzē monomorf 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 biopātā bakterioloģisko izmeklēšanu (uzsējumu acidorezistentu baktēriju pierādīšanai). Pleirīts, saistīts ar pankreatītu, tika diagnosticēts pēc paaugstināta lipāzes līmeņa pleiras šķidrumā.

Pacientiem ar MPE, kuri piekrita talka pleiroduzēzei, tika veikta talka pleiroduzēze 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 kā 100 ml šķidruma.

1.1. Statistiskās analīzes metodes

Visu datu statistiskie aprēķini tika veikti ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) for Windows programmas 23.0 versiju un MS Excel 2007. Atbilstoši vispārpieņemtajiem principiem medicīnas statistikā p vērtību 0,05 uzskatīta par divpusējo testu rezultātu statistiskās ticamības sliekšni. Personu grupu raksturošanai 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 izmantota mediāna, 25. un 75. percentīle. Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie raksturoti ar procentuālo proporciju. Lai iegūtos rezultātus varētu vispārināt pētāmajai populācijai, aprēķinātas 95% ticamības intervāla robežas. Divu neatkarīgu grupu salīdzināšanai izmantots Manna-Vitneja (*Mann-Whitney*) testu, jo mainīgie neatbilda normālajam sadalījumam. Kategorisko mainīgo salīdzināšanai dažādās grupās izmantots Pīrsona (*Pearson*) hī χ^2 testu,

veicot arī kontinuitātes korekciju pēc Jeitsa (*Yates*) metodes un aprēķinātas arī izredžu attiecības (odds ratio, OR). Lai no teiktu dažādu testu jutību un specifitāti izmantotas ROC (abreviatūra no angļu valodas – *receiver operating characteristic*) līkne, aprēķinot zemlīknes laukumu.

2. REZULTĀTI

2.1. Retrospektīvi iegūto datu analīze

2.1.1. 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 14838 pacienti, un šajās nodaļās miris 741 pacients (kopā 15 588 pacienti).

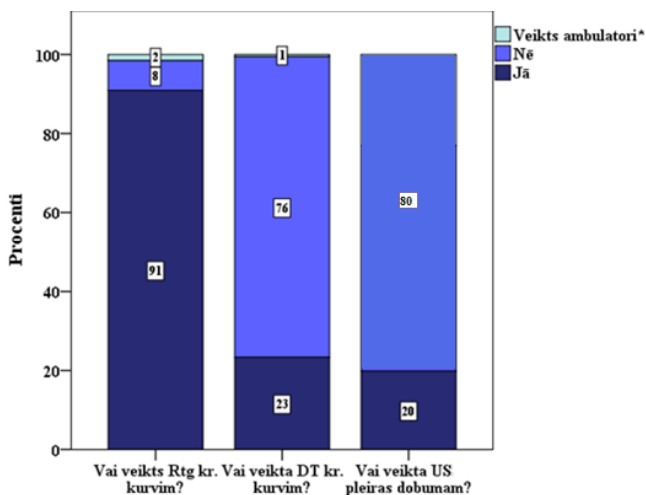
No visu pacientu stacionāra medicīniskām kartēm atlasītas 716 (4,6%) ar izrakstīšanās diagnozē minētu jebkuras etioloģijas šķidrumu pleiras dobumā. No šiem pacientiem 615 (85,9%) izrakstīti, 101 (14,1%) – miris. Kopējā mirstība stacionārā bija 4,4%.

No analizētajiem pacientiem 337 (47%) bija vīrieši un 379 (53%) sievietes vecumā no 18 līdz 98 gadiem. 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.

2.1.2. Izmeklējumu rezultāti un diagnozes

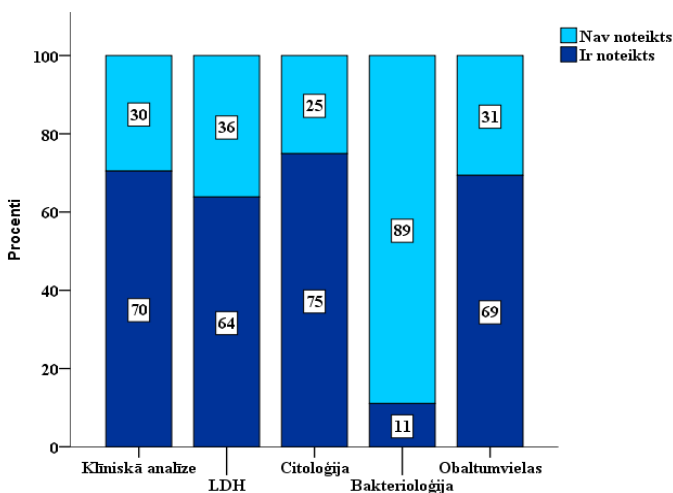
Analizējot medicīniskajās kartēs dokumentētos izmeklējumus pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā, 651 (90,9%) pacientam stacionārā bija veikta krūšu kurvja rentgenogrāfija, 11 pacientiem (1,5%) tā bija veikta ambulatori, bet 54 pacientiem (7,5%) – netika veikta. 167 (23,3%) pacientiem bija veikta krūšu 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 (2.1. attēls). No šiem pacientiem 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.



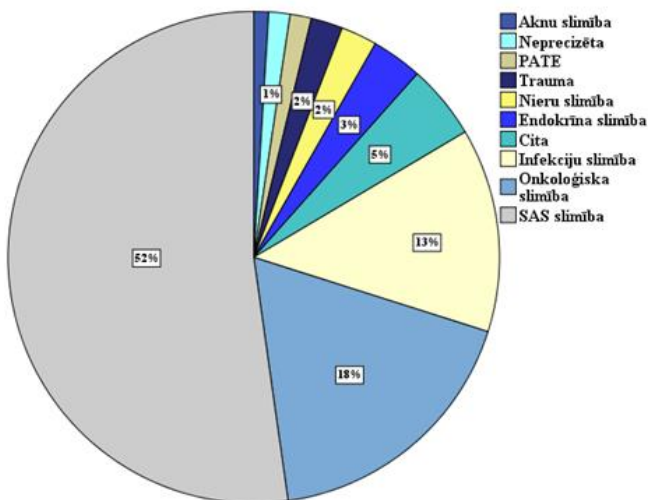
2.1.att. Attēldiagnostikas izmeklējumi pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā

Apkopojot dokumentēto pleiras punktāta laboratoro izmeklēšanu, visbiežāk – 130 gadījumos (47,8% no punktētajiem pacientiem) – bija noteikta klīniskā analīze, LDH, olbaltumvielas un citoloģija. 29 gadījumos (10,7% no punktētajiem pacientiem) nebija veiktas nekādas pleiras punktāta analīzes (2.2.attēls).



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

Izvērtējot noteiktās izrakstīšanās diagnozes, 426 (59,5%) pacientiem šķidrums pleiras dobumā tika traktēts kā kardiālas hidrotorakss, 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 artērijās trombembolija – 7, hiperhidratācija hroniskas nieru mazspējas slimniekiem – 6, pēctraumatiskais 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 (2.3. attēls).



2.3.att. Pacientu (n = 716) procentuālais sadalījums pēc izrakstīšanās diagnozēm

Sīkāk analizējot izrakstīšanās diagnozes un pleiras punktāta izmeklējumus, konstatēts, ka 426 (59,5% no visiem) pacientiem izrakstīšanās diagnozē pleiras šķidrums tika saistīts ar kardiālu mazspēju, no tiem punkcija tika veikta 98 (23% no kardiāliem hidrotoraksiem). 51 (11,9%) punktētam pacientam diagnoze apstiprināta arī laboratoriski – LDH līmenis punktātā liecina par transudātu, turpretim 13 (3,1%) punktētajiem pacientiem LDH līmenis liecina par eksudātu. 34 (23%) pacientiem laboratoriskie 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 parapneimonsisks 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.

2.2. Prospektīvi iegūto datu analīze

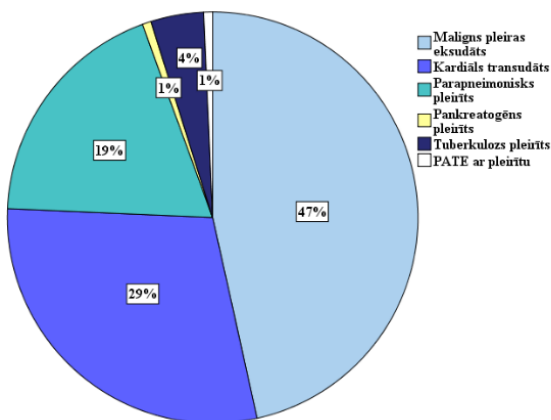
2.2.1. Pacientu raksturojums

No 08.08.2011. līdz 13.06.2014. SIA RAKUS stacionāra “Gaiļezers” Iekšējgo slimību klīnikas 2. Pulmonoloģijas nodaļā secīgi tika stacionēti 144 pacienti, kuriem rentgenoloģiski un ultrasonoskopski 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. 136 (94,4%) pacienti no stacionārā izrakstīti, bet 8 – miruši (5,5%).

2.2.2. Pleiras šķidruma etioloģijas raksturojums

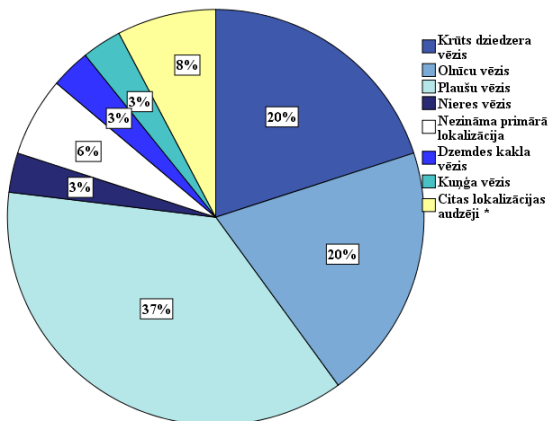
Tika konstatēts, ka apsekotos pacientus pēc pleiras šķidruma etioloģijas var iedalīt: kardiālā hidrotoraksa grupā – 42 (29,2%), 22 (52,3%) no tiem vīrieši; pacienti; MPE grupā – 67 (46,5%) pacienti, 21 (31,3%) no tiem vīrietis; parapneimonsiska pleirīta grupā – 27 (18,8%) pacienti, 19 (70,3%) no tiem vīrieši. 6 (4,1%) pacientiem konstatēja tuberkulozu pleirītu, 1 (0,7%)

pacientam pankreatogēnu pleirītu un 1 (0,7%) pacientam PATE ar pleirītu (2.4 attēls). Ņemot vērā mazo tuberkuloza pleirīta, pankreatogēna pleirīta un PATE pacientu skaitu, šie pacienti tālāk analizēti netika.



2.4. att. **Pleiras šķidruma etioloģija (n = 144)**

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 (2.5. attēls).



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

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

2.2.3. Laita kritēriji

Kardiāla hidrotoraksa grupa

Kardiāla hidrotoraksa grupā tika iedalīti 42 (29,2%) pacienti ar iepriekš pierādītu sirds mazspēju, vecumā no 50 līdz 92 gadiem, kuriem 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 pirmais Laita kritērijs – olbaltumvielu līmenis serumā pret olbaltumvielu līmeni punktātā (0,510 – 4,25); 50 (74,6%) pacientiem bija pozitīvs otrais Laita kritērijs – LDH punktātā pret LDH serumā $> 0,6$ (0,64–9,78) un 52 pacientiem (77,6%) bija pozitīvs trešais 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 pleiroduēze.

63 (94%) pacienti tika izrakstīti, bet 4 (6%) pacienti nomira, (3., 9., 14. un 22. dienā), t.sk., 1 pacients nomira pēc talka pleiroduces.

2.2.4. 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.

2.2.5. Bakterioloģiskā analīze

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

2.2.6. 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 (2.1. tabula).

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

Audzēja marķieris	Substrāts	Mediāna (25. un 75. percentile)			Būtiskuma līmenis p1	Būtiskuma līmenis p2
		Transudāts	Parapneimonisks pleirīts	MPE		
CA 125	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	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

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 neatšķīrās no līmeņa parapneimonisko pleirītu grupā ne punktātā ($p = 0,850$), ne arī serumā ($p = 0,694$).

Lai spriestu par audzēju marķieru klīnisko nozīmi, tika aprēķināta jutība un specifiskums gan marķieru līmeņiem serumā un punktātā, gan arī to punktāta/seruma attiecībai. 2.2. tabulā redzams, ka gandrīz visos gadījumos visaugstākais specifiskums ir ar robežvērtību 75. percentilē, bet jutība – 25. percentilē.

2.2. tabula

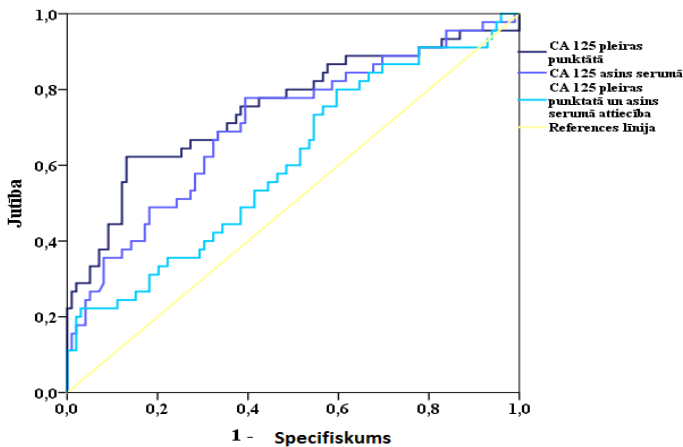
CA 125 un CEA jutība un specifiskums dažādām robežvērtībām MPE

Audzēja 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	≥3,82	76,1	49,4
		≥5,53	50,8	66,2
		≥10,61	25,4	87,0
CEA	Punktāts ng/ml	≥0,92	76,1	44,1
		≥6,23	50,7	94,8
		≥57,3	25,4	98,7
	Serums ng/ml	≥1.30	76,1	18,2
		≥3,07	50,8	66,2
		≥12,8	25,4	96,1
	Punktāts/serums	≥0.60	82,0	61,0
		≥1,23	50,6	81,8
		≥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 – skat. 2.6. attēlu un 2.3. tabulu.



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

2.3. tabula

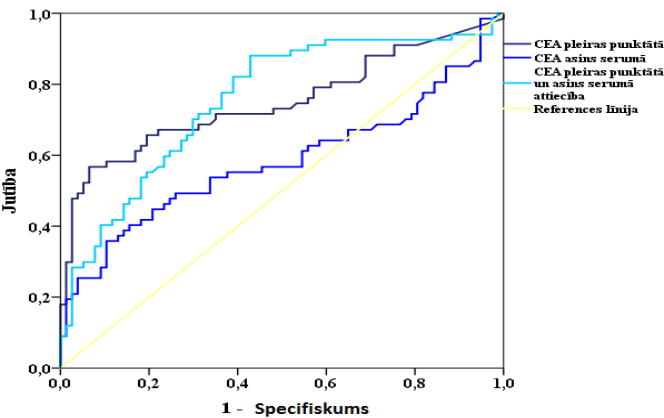
**Zemlīknes laukuma (*Area under the curve*) aprēķins audzēja marķierim
CA 125**

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
CA 125 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, arī šī marķiera attiecība punktātā/serumā ir diagnostiski jutīgs tests, savukārt CEA līmenis serumā nav statistiski ticami jutīgs diagnostisks tests – skat. 2.7. attēlu un 2.4. tabulu.



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

2.4. 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 – standartkļūda; 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 $125 \geq 813$ U/ml un CEA punktāta/seruma attiecība $\geq 0,6$, ieguvām juību 56,4% un specifiskumu 93,3%.

2.2.7. 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 2.5. tabulā. BNP līmenis statistiski ticami atšķir transudātu no MPE un parapneimoniska pleirīta, bet nediferencē parapneimonisku pleirītu un MPE savā starpā.

2.5. tabula

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

Marķieris	Substrāts	Mediāna (25. un 27. percentile)			Būtiskuma līmenis p1	Būtiskuma līmenis p2	Būtiskuma līmenis p3
		Transudāts	Parapneimonisk s pleirīts	MPE			
BNP g/ml	Pleiras punktāt s	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

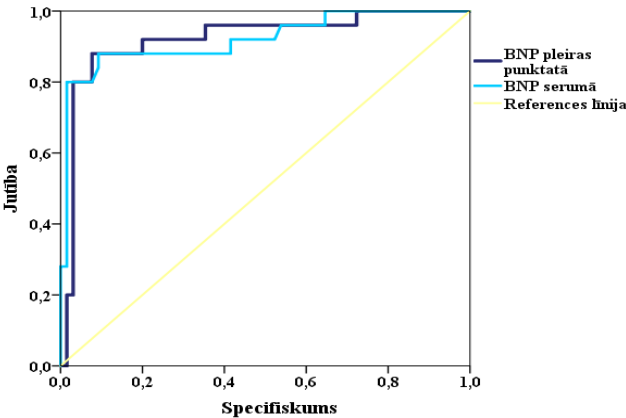
p1 – statistiskā ticamība transudāts vs MPE

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 – skat. 2.8. attēlu un 2.6. tabulu.



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

2.6. 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
BNPserumā	0,921	0,037	< 0,001	0,849	0,993

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

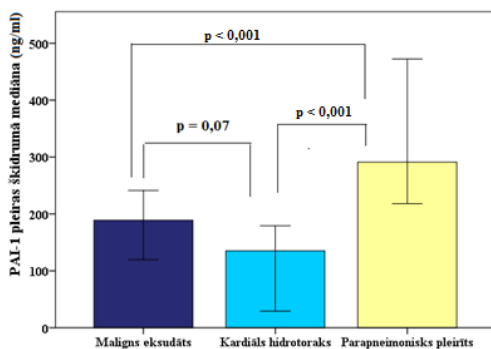
Lai spriestu par audzēju marķieru klīnisko nozīmi, tika aprēķināta jutība un specifiskums gan marķieru līmeņiem serumā un punktātā, gan arī to punktāta/seruma attiecībai (2.7. tabula). Pēc tabulas redzams, ka visaugstākā jutība ir pie viszemākām robežvērtībām gan punktātā, gan serumā. Ja punktāta BNP ≥ 494 pg/ml, tad jutība ir 76,9%, bet specifiskums – 96,8%; bet ja seruma BNP ≥ 971 pg/ml, jutība ir 73,1%, bet 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

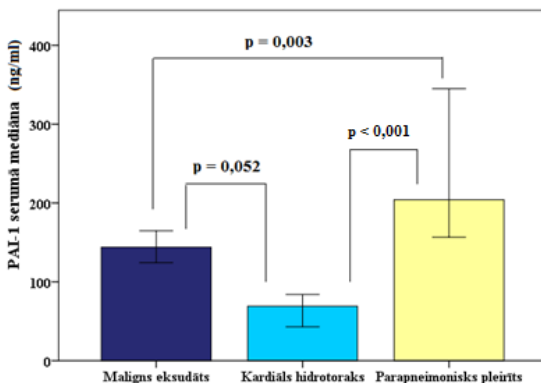
2.2.8. PAI-1

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 ($p < 0,001$) – 2.9. attēls.



2.9. 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 parapneimonsisku pleirītu grupā – 204 (151–412). Arī serumā statistiski ticama bija atšķirība starp parapneimonsiska pleirīta un MPE grupām ($p=0,003$) un parapneimonsiska pleirīta un kardiāla hirotoraksa grupām – $< 0,001$, bet MPE un transudāta grupas savā starpā statistiski ticami neatšķīrās – $p = 0,052$) – 2.10. attēls.



2.10. att. **PAI-1 līmenis serumā**

3. 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 2. 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.

3.1. Pleiras šķidruma epidemioloģija un etioloģija

Pētījumā tika konstatēts, ka no visiem slimnīcas “Gaiļezers” terapeitiska profila nodaļās ārstētajiem pacientiem 4,6% ir šķidrums pleiras dobumā. Pēc pētījumā iegūtajiem datiem redzams, ka pleiras šķidrums visbiežāk konstatējams

cilvēkiem pēc 40 gadu vecuma – 95,8% no saslimušajiem ir vecāki par 41 gadu, jādomā, tāpēc, ka, pieaugot vecumam, pieaug arī risks saslimt ar sirds asinsvadu un ļaundabīgām slimībām, kas ir visbiežākie pleiras šķidruma iemesli.

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 mirušiem) 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 izanalizētas 716 stacionāra medicīniskās kartes ar izrakstīšanās diagnozē minētu pleiras šķidrumu, bet nebija iespējams precīzi definēt apgabalu, 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%) pacientu, bet trešais cēlonis – parapneimonisks pleirīts – 71 (9,9%) pacientam un pleiras empiēma – 30 (4,2%) pacientu.

Kolēģi Kauņā (*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. 5 gadu laikā viņi atklāja 642 pacientus ar šķidrumu pleiras dobumā ar vidējo vecumu 57 gadi, 401 no tiem bija vīrieši. Šinī 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, jādoma, tādēļ, ka pacienti ar hematoloģiskām slimībām Latvijā galvenokārt tiek stacionēti specializētā nodaļā.

Pētījumā ar 1000 pacientiem, 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 MPE 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 bija

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 MPE konstatēja 46,5% pacientu un 18,8% - parapneimonisku pleirītu un 3,5% pacientu – tuberkulozu pleirītu.

Svarīgi atzīmēt, ka kopējā letalitāte stacionārā “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.

3.2. Pleiras šķidruma diagnostikas metodes

Mēs retrospektīvi analizējām izmeklējumus, kādi veikti pacientiem ar šķidrumu pleiras dobumā. Tika konstatēts, ka visbiežāk veiktais izmeklējums ir krūšu kurvja rtg – 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%) punktēti pacienti ar malignas dabas eksudātu izrakstīšanās diagnozē, bet visretāk kardiālas hidrotoraksi – (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 jā dara pēc iespējas ātrāk vai neatliekami tad, ja pacientam ir elpošanas nepietiekamība vai aizdomas par pleiras empiēmu, bet pārējos gadījumos punkcija veicama laikā, kad pieejams apmācīts speciālists (*Havelock et al*, 2010).. 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 komplicēties 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 14.–30. dienā 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 analizē no 272 veiktajām punkcijām tikai 104 gadījumos tika veikta ultrasonoskopija. Pavisam ultrasonoskopija tika veikta 141 pacientam (19,7%), kas norāda uz nepietiekamu ultrasonoskopijas metodes izmantošanu analizētajā periodā. Dati par pleiras dobuma punkcijas komplikācijām mūsu pētījumā netika apkopoti.

Šādi dati, mūsuprāt, liecina par izmeklēšanas algoritma neesamību 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

3.2.1. Bioķīmiskās izmeklēšanas metodes

Izvērtējot, kādam būtu jābūt pleiras punktāta izmeklējumam, jāvadās pēc klīniskās ainas. Saskaņā ar *Light* un citu autoru norādījumiem (*Sahn*, 2003, *Havelock et al.*, 2010, *Broadbudd 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).

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 normāls, tad eksudāta gadījumā jādiferencē starp komplikētu parapneimonisku pleirītu vai empiēmu, malignitāti, barības vada ruptūru, reimatoīdu pleirītu, *lupus* pleirītu un tuberkulozu pleirītu (*Sahn*, 2003, *Havelock et al.*, 2010, *Villena Girrardo 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 “Gaīlezers” 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 olbatumvielas 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 olbatumviela noteikšana arī asins serumā.

3.2.2. 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). 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.

3.2.3. Bakterioloģija

Bakterioloģiskā izmeklēšana jāveic visos gadījumos, kad iespējams eksudāta infekciozas dabas cēlonis, tomēr jutība kopumā ir zema. Ap 15–20 % no pleiras punktāta paraugiem uzsējumā tiek identificētas baktērijas (*Mohanty et al.*, 2007; *Broaddus et al.*, 2016). Mūsu gadījumā tikai 2 (7%) no 27 izmeklētajiem paraugiem uzsējumā identificēja baktērijas (*Klebsiella pneumoniae* un *Staphylococcus sacrolyticus*), kas ir mazāk kā aprakstītajos

literatūras datos. Ļoti zemo metodes jutību mūsu gadījumā var skaidrot ar nepietiekami ātru paraugu nogādāšanu mikrobioloģijas laboratorijā.

3.2.4. Audzēju marķieri

Ņemot vērā faktu, ka pleiras punktāta citoloģiskai izmeklēšanai ir samērā zema jutība, kā arī to, ka līdzīgi kā stacionārā “Gailezers” arī daudzās citās pasaules slimnīcās ne vienmēr ir pieejama torakoskopija MPE vai citas diagnozes apstiprināšanai, 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 tālāki pētījumi šinī jomā vairs netiek rekomendēti (*Feller-Kopman et al.*, 2018).

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 šķidrumsos, 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 tuberkuloza pleirīta pacientiem, seruma CEA jutība pie robežvērtības 4,8 ng/ml bija 78,3%, bet pleiras punktāta CEA jutība – 82,6% (*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.*, 2016). 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 mezotēlija 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.

Nguyen ar kolēģiem (2015) 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.

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 mazspejas 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 paprapneimoniska pleirīta grupās ne punktātā ($p = 0,850$), nedz arī serumā ($p = 0,694$).

3.2.5. BNP

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 šķidrums (jutība 97,1%, specifiskums 87,8%), tāpēc secināts, ka BNP līmenis gan serumā, gan pleiras šķidrums 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.

10 pētījumu metaanalīzē, kurā kopumā iekļauti 1120 pacienti, kardiālu hidrotoraksu identificēšanā NT-proBNP kopējā jutība un specifiskums bija 94%, pozitīvā paredzes vērtība 15,2 un negatīvā paredzes vērtība – 0,06. Pēc autoru datiem, vairāk kā 85% sirds mazspējas pacientiem, kuru pleiras dobuma šķidrums pēc Laita kritērijiem atbilda eksudātam, bija augsta NT-proBNP koncentrācija. BNP diagnostiskā vērtība, pēc autoru secinājumiem, bija zemāka kā NT-proBNP diagnostiskā vērtība, tāpēc tika ieteikts izmantot NT-proBNP (*Porcel et al.*, 2007).

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 – Spīrmena 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.

3.2.6. 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 izvietoējuma 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 – nekomplīcēts (26 pacienti) un komplīcēts – norobežots (38 pacienti) parapneimonisks pleirīts. Nekomplīcētā parapneimoniskā pleirītā PAI-1 līmenis bija 43 pg/ml, bet komplīcētā – 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, mediānais 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 šķidrumos 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 (204 ng/ml, p attiecīgi 0,003 un $< 0,001$), kas liecina par šī fibrīna inhibitora sistēmisku darbību.

3.3. 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.

4. SECINĀJUMI

1. SIA RAKUS stacionāra “Gaiļezers” visās iekšējīgo 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. SIA RAKUS stacionāra “Gaiļezers” iekšējīgo slimību profila nodaļās pleiras šķidrumu izmeklēšanas metodes analizētajā periodā bija nepietiekamas salīdzinot ar vadlīnijās un medicīnas literatūrā rekomendētām metodēm.
4. CA 125 noteikšana pleiras punktātā var kalpot kā vērtīgs papildus diagnostisks marķieris malignu pleiras eksudātu diferencēšanā no citu etioloģiju šķidrumiem pleiras dobumā
5. PAI-1 līmenis malignos pleiras eksudātos bija statistiski ticami zemāks nekā parapneimonisku pleirītu gadījumos un tas varētu liecināt par procesa izplatības tendenci ļaundabīgu slimību gadījumos, tāpēc būtu vērtīgi tālāki fibrinolītiskās sistēmas aktivitātes pētījumi MPE.
6. Kardiāla hidrotoraksa diferencēšanai informatīvs marķieris ir BNP asins serumā, BNP pleiras punktātā papildus diagnostisku informāciju nesniedz.

5. 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:
 - a. LDH un olbaltumvielu noteikšana pleiras punktātā un serumā;
 - b. 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.

6. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. 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.)
2. Altman, D. G., 1997. *Practical Statistics for Medical Research*. London, Chapman & Hall.
3. 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)
4. 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.).
5. 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.).
6. 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.
7. 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.)
8. 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.)
9. 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/iatatld/10273719/v17n5/s23.pdf?expires=1472295620&id=88480205&titleid=3764&accname=GGues+User&checksum=4EDAA1630E52CF24C7F2F5A0B3EBCDB4> (sk. 27.08.2016.).
10. 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.).
11. 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.).
12. 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.).
13. 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.
 14. 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.).
 15. Dawson, B., Trapp, R. G., 2001. *Basic & Clinical Biostatistics*. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
 16. 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.
 17. 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.).
 18. 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.).
 19. 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.).
 20. 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.).
 21. 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.).
 22. 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.
 23. 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.).
 24. 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.
 25. Light, R. W.; Lee, Y. G 2003. *Textbook of pleural diseases* Edward Arnold (Publishers) Ltd., 553.
 26. 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.).

27. 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.
28. Loddenkemper, R., Antony, V. B. 2002. *Pleural diseases*. European Respiratory Society Journals Ltd. 326.
29. 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](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.).
30. 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.).
31. 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.
32. 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.).
33. 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.db.rsu.lv/S1931524415001139/1-s2.0-S1931524415001139-main.pdf?_tid=8977bfe8-6bcb-11e6-9ccc-00000aacb362&acdnat=1472243441_0a8b4c17944cbb73f920a1250b0fb88e](http://ac.els-cdn.com/db.rsu.lv/S1931524415001139/1-s2.0-S1931524415001139-main.pdf?_tid=8977bfe8-6bcb-11e6-9ccc-00000aacb362&acdnat=1472243441_0a8b4c17944cbb73f920a1250b0fb88e) (sk. 26.08.2016.).
34. 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.).
35. 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.).
36. 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.
37. Roberts, M.E., Neville, E., Berrisford, R.G. et al. 2010. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* Iegūts no: http://thorax.bmj.com/content/65/Suppl_2/ii32/T1.expansion.html (sk. 12.08.2016.).
38. 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.

39. 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.).
40. 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.).
41. 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.).
42. 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.).
43. Teibe, U. 2007. *Bioloģiskā statistika: mācību materiāls*. Rīga, LU Akadēmiskais apgāds.
44. 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.).
45. 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.
46. 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&idio=maItem=en> (sk. 28.07.2016.).
47. 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.
48. 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.).
49. Zablockis R., Nargela R. 2002. Diagnostic value of pleural fluid citologic examination. *Medicina (Kaunas)*. 38(12): 1171–1178.
50. 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.

7. PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskie raksti

1. Dubava, D. (Žentiņa), Valdmāne, A., Vikmane, I., Lejnieks, A., 2011. Pleiras izvīduma 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. Dubava, D. (Žentiņa), 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. (Žentīna), 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. Dubava (Žentīna), D., Tīrzīte, M., Stukčēna, 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 (Žentīna), D., Bočins, R., Stukčēna, 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. Žentīna, D., Stukčēna, 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., Stukčēna, I., Žentīna, D., Krūmiņa, A. Slikta prognozes riska faktori pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskās konferences tēzes. Rīga, 2014. 151. lpp. (Stenda referāts).
6. Žentīna, D., Bočins, R., Stukčēna, 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 darba vadītājam *Dr. med.* Profesoram Aivaram Lejniekam par padomiem, pacietību, neatlaidību un pamudinājumiem.

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

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

Paldies maniem lieliskajiem kolēģiem P.Stradiņa KUS par atbalstu un iedrošinājumu brīžos, kad pietrūka apmācības.

Paldies Roche Akadēmijai par finansiālo atbalstu.

Visbeidzot – paldies manai ģimenei, kura ir mana galvenā motivācija sasniegt jaunus mērķus.