

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ

Општа медицина – Базични и клинички истражувања во медицината



ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**УПРАВУВАЊЕ И ДИЈАГНОЗА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ПЛЕВРАЛЕН ИЗЛИВ КОИ СЕ
ПОДЛОЖНИ НА ТОРАКОЦЕНТЕЗА**

д-р спец. Ружди Реџеџи

Штип, 2025

Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација:

Интерен ментор: проф. д-р Татјана Рушковска
*Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце
Делчев“ – Штип*

Екстерен ментор: проф. д-р Дејан Докиќ
*ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и
респираторна алергологија – Скопје*

Членови на Комисија за оценка и одбрана:

Претседател: вон. проф. д-р Гордана Камчева Михаилова

Член: вон. проф. д-р Димитар Каркински

Член: проф. д-р Милка Здравковска

Научно поле: **Медицински науки**

Научна област: Пулмологија

Датум на одбрана: 17.12.2025 год.

Датум на промоција:

БЛАГОДАРНОСТ

Најпрвин би сакал да изразам голема благодарност до мојот ментор **проф. д-р Татјана Рушковска**, за нејзината бесценета поддршка, стручност и трпение во текот на целиот процес од аплицирање до изработка на оваа докторска дисертација. Исто така длабока благодарност изразувам и до екстерниот ментор **проф. д-р Дејан Докиќ**, кој со своите стручни совети и насоки влијаеше во моето научно и професионално оформување.

Благодарност упатувам и до членовите на Комисијата за оценка и одбрана на докторската дисертација за нивните конструктивни коментари и поддршка. Искрена благодарност и до моите колеги и соработници од Одделението за пулмологија при ЈЗУ Клиничка болница – Тетово, кои во секое време беа подготвени за помош, разговор и охрабрување. Исто така благодарам на сите мои пациенти чии резултати се вклучени во емпириската анализа и се од непроценлива вредност за ова истражување и медицинската наука.

На крај, но не со помала важност, посебна благодарност испраќам до моето семејство за нивната безусловна љубов, трпеливост, охрабрување и изразена поддршка. Без нивната верба во мене, ова мое научно патување немаше да биде можно. Ви благодарам од сè срце!

РЕЦЕНЗИРАНИ И ОБЈАВЕНИ ТРУДОВИ

1. **Rexhepi, Ruzhdi** and Arifi, Selma and Rexhepi, Merita and Dokic, Dejan and Ruskovska, Tatjana (2025) *Current situation and management of pleural effusion in PHI Clinical Hospital Tetovo.* Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery, 9 (1). pp. 1635-1640. ISSN 2616-4922
2. **Rexhepi, Ruzhdi** and Arifi, Selma and Rexhepi, Merita and Dokic, Dejan and Ruskovska, Tatjana (2024) *Histopathological findings in the context of the effective invasive and non-invasive methods for detecting lung cancer and their application in PHI Clinical Hospital Tetovo.* Medicus International Medical Journal, 29 (3). pp. 281-286. ISSN 1409-6366

УПРАВУВАЊЕ И ДИЈАГНОЗА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ПЛЕВРАЛЕН ИЗЛИВ КОИ СЕ ПОДЛОЖНИ НА ТОРАКОЦЕНТЕЗА

Апстракт

Вовед: Плевралниот излив претставува клинички значајна патологија, дефинирана како акумулација на течност во плевралниот простор, што резултира со компресија на белите дробови и нарушување на респираторната функција. Целта на ова истражување беше да се проучи комплексната интеракција помеѓу демографските, клиничките и терапевтските фактори кај пациенти со плеврален излив, со посебен акцент на малигни заболувања, и нивното влијание врз квалитетот на животот.

Материјал и методи: Во студијата беа вклучени 133 пациенти со симптоми на диспнеа, кашлица, хемоптизија и општа слабост. Систематски беа документирани демографските податоци, анамнезата, физикалниот преглед, биохемиските и радиодијагностичките испитувања. Дијагностичките методи вклучуваат компјутеризирана томографија, бронхоскопија и торакоцентеза, додека терапевтските опции опфаќаа торакоцентеза, диуретска терапија и плеуракан. Квалитет на животот на пациентите беше оценет со QLQ-LC13 прашалник, овозможувајќи соодветна проценка на субјективната симптоматологија.

Резултати: Анализата на резултатите покажа доминација на пациенти од машки пол (72,9 %) и лица од рурални средини (61,7 %), со висока преваленца на пушење (85,7 %). Просечната возраст на испитаниците изнесуваше $62,9 \pm 8,2$ години, со среден број на испушени цигари од $23,4 \pm 14,0$ дневно и средно траење на пушење од $29,5 \pm 16,3$ години. Најчесто присутни симптоми беа диспнеа (75,2 %) и хемоптизија (24,8 %). Компјутеризираната томографија откри апикални и хиларни промени, додека бронхоскопските наоди беа позитивни кај 82,7 % од случаите. Цитолошките и хистопатолошките анализи најчесто идентификуваа аденокарцином (25,6 %) и планоцелуларен карцином (24,1 %). Плеврална ефузија беше присутна кај 84,2 % од пациентите, најчесто еднострано. Терапевтски, најчесто примената интервенција беше торакоцентеза (39,1 %), следена од диуретската терапија (27,8

%) и плеуракан (15,8 %). Статистичката анализа откри значајна поврзаност помеѓу демографските фактори и развојот на малигни заболувања, додека хемоптизијата не се покажа како сигурен предиктор за малигни промени. Малигните заболувања не беа значајно поврзани со ексудативните плеврални изливи, додека торакоцентезата се покажа како ефективна дијагностичка метода. Присуството на плеврална ефузија значително влијаеше врз квалитетот на животот, при што умерени и благи симптоми беа најчести според QLQ-LC13 прашалникот.

Заклучок: Заклучоците на истражувањето истакнуваат дека управувањето со плеврални изливи бара мултидисциплинарен клинички пристап. Навремена дијагноза, прецизна етиолошка класификација и индивидуализирани терапевтски стратегии се клучни за оптимизација на исходот и подобрување на квалитетот на животот на пациентите. Овие резултати ја потенцираат важноста на интегрираното и персонализирано клиничко менаџирање кај пациенти со малигни плеврални изливи.

Клучни зборови: малигна плеврална ефузија, квалитет на животот, мултидисциплинарен пристап, цитолошка анализа.

MANAGEMENT AND DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH PLEURAL EFFUSION UNDERGOING THORACENTESIS

Abstract

Introduction: Pleural effusion is a clinically significant pathology, defined as the accumulation of fluid in the pleural space, resulting in lung compression and impaired respiratory function. The aim of this study was to understand the complex interaction between demographic, clinical and therapeutic factors in patients with pleural effusion, with special emphasis on malignant diseases, and their impact on quality of life.

Material and methods: The study included 133 patients with symptoms of dyspnea, cough, hemoptysis and general weakness. Demographic data, anamnesis, physical examination, biochemical and radiodiagnostic examinations were systematically documented. Diagnostic methods included computed tomography, bronchoscopy and thoracocentesis, while therapeutic options included thoracocentesis, diuretics and pleuracan. Quality of life of patients was assessed with the QLQ-LC13 questionnaire, allowing for an appropriate assessment of subjective symptomatology.

Results: Analysis of the results showed a predominance of males (72.9%) and people from rural areas (61,7 %), with a high prevalence of smoking (85,7 %). The mean age of the subjects was $62,9 \pm 8,2$ years, with a mean number of cigarettes smoked of $23,4 \pm 14,0$ per day and a mean duration of smoking of $29,5 \pm 16,3$ years. The most frequently present symptoms were dyspnea (75,2 %) and hemoptysis (24,8 %). Computed tomography revealed apical and hilar changes, while bronchoscopic findings were positive in 82,7 % of cases. Cytological and histopathological analyses most often identified adenocarcinoma (25,6 %) and squamous cell carcinoma (24,1 %). Pleural effusion was present in 84,2 % of patients, most often unilateral. Therapeutically, the most frequently used intervention was thoracocentesis (39,1 %), followed by diuretics (27,8 %) and pleuracan (15,8 %). Statistical analysis revealed a significant association between

demographic factors and the development of malignant diseases, while hemoptysis did not prove to be a reliable predictor of malignant changes. Malignant diseases were not significantly associated with exudative pleural effusions, while thoracentesis proved to be an effective diagnostic method. The presence of pleural effusion significantly affected the quality of life, with moderate and mild symptoms being the most common according to the QLQ-LC13 questionnaire.

Conclusion: The findings of the study highlight that the management of pleural effusions requires a multidisciplinary clinical approach. Timely diagnosis, precise etiological classification and individualized therapeutic strategies are key to optimizing the outcome and improving the quality of life of patients. These results highlight the importance of integrated and personalized clinical management in patients with malignant pleural effusions.

Keywords: malignant pleural effusion, quality of life, multidisciplinary approach, cytological analysis.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	8
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА.....	10
2.1. Анатомија на плевралниот простор.....	10
2.2. Физиологија на белите дробови.....	11
2.3. Класификација и етиологија на плевралниот излив.....	13
2.4. Видови на плеврален излив.....	15
2.5. Клинички манифестации на плевралниот излив.....	25
2.6. Радиолошка дијагностика на плевралниот излив.....	31
2.7. Радиолошко-дијагностички и инвазивни методи.....	32
2.7.1. Ултразвук.....	32
2.7.2. Компјутеризирана томографија.....	32
2.7.3. Магнетна резонанца.....	33
2.7.4. Торакоскопија.....	33
2.7.5. Торакоцентеза.....	33
2.7.6. Позиционирање на пациентот.....	33
2.7.7. Затворени плеврални биопсии.....	34
2.7.8. Плевродеза.....	35
2.8. Масивни изливи.....	35
2.9. Плеврален излив и лабораториски анализи.....	37
2.10. Третман на плеврален излив.....	39
2.11. Малигни плеврални изливи.....	40
3. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	44
4. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА.....	45
4.1. Пациенти и критериуми за нивна селекција.....	45
4.1.1. Критериуми за вклучување.....	45
4.1.2. Критериуми за исклучување.....	45
4.2. Параметри кои се опфатени во истражувањето.....	46
4.2.1. Демографски карактеристики.....	46
4.2.2. Резултати од биопсија од примарниот тумор.....	46

4.2.3. Анализа на плевралниот излив.....	46
4.2.4. Биохемиски анализи.....	47
4.2.5. Квалитет на животот.....	47
4.3. Алгоритам на процесот на анализа на ексудативните плеврални ефузии и хипотези на трудот.....	49
4.4. Статистички метод.....	50
5. РЕЗУЛТАТИ.....	52
5.1. Број на пациенти и избрани податоци за анализа.....	52
5.2. Анализа на демографски податоци и животен стил.....	55
5.2.1. Возраст и пол.....	55
5.2.2. Место на живеење.....	56
5.2.3. Пушење, број на цигари дневно и години на пушење.....	56
5.3. Анализа на анамнестичките податоци.....	60
5.3.1. Диспнеа.....	60
5.3.2. Хемоптизија.....	60
5.3.3. Минати болести.....	61
5.3.4. Денови на хоспитализација.....	62
5.4. Резултати од одбрани клинички испитувања.....	64
5.4.1. Компјутеризирана томографија.....	64
5.4.2. Бронхоскопија.....	65
5.4.3. Цитолошка анализа.....	66
5.4.4. Хистопатолошка анализа.....	67
5.5. Присуство на плеврална ефузија.....	68
5.6. Лекување - третман на плевралната ефузија.....	69

5.7. Компаративна анализа на одбрани клинички испитувања.....	70
5.7.1. Сооднос помеѓу хистопатолошки наод и плеврална ефузија.....	70
5.7.2. Сооднос помеѓу тип на карцином и квалитет на животот.....	71
5.7.3. Сооднос помеѓу тип на карцином и С-реактивен протеин.....	73
5.7.4. Сооднос помеѓу тип на карцином и LDH.....	73
5.7.5. Сооднос помеѓу присуство на плеврална ефузија, квалитет на живот и место на живеење.....	75
5.7.6. Сооднос помеѓу тип на карцином и начин на лекување на плеврална ефузија.....	76
5.8. Резултати од тестирање на хипотезите.....	78
6. ДИСКУСИЈА.....	87
7. ЗАКЛУЧОК.....	98
8. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....	100

1. ВОВЕД

Плевралниот излив претставува абнормална акумулација на течност во плевралниот простор – тенка анатомска празнина помеѓу висцералниот и париеталниот слој на плеврата. Овој феномен може да произлезе од широк спектар на етиолошки фактори, вклучувајќи срцева инсуфициенција, пневмонија, малигнитети и системски инфламаторни заболувања (Krishna et al. 2025). Акумулацијата на течност може да доведе до компресија на белите дробови, ограничувајќи ја нивната способност за нормална експанзија при инспирација. Како резултат на тоа, пациентите често развиваат респираторни симптоми како диспнеа, градна болка и кашлица (Ferreiro et al. 2024).

Плевралниот излив се поврзува со зголемена смртност и морбидитет, особено кај пациенти со коморбидитети. Дијагностичкиот пристап обично вклучува клиничка проценка, радиолошки испитувања и дијагностичка торакоцентеза. Терапевтскиот менаџмент зависи од основната причина, обемот на изливот и присуството на компликации како инфекција или рецидив (Porcel et al. 2014).

Малигниот плеврален излив (МПИ) се јавува како честа компликација во напреднатите стадиуми на некои видови карциноми, особено кај белодробниот карцином, карциномот на дојка и лимфомите. Состојбата се карактеризира со присуство на малигни клетки во плевралната течност, проследено со диспнеа, градна болка и сува, непродуктивна кашлица (Jovanovic 2020).

Целите на овој труд се следниве:

- Да се објаснат патофизиолошките механизми на малигниот плеврален излив;
- Да се презентира преглед на современата литература за дијагнозата и третманот;
- Да се евалуираат достапните терапевтски опции со акцент на квалитетот на живот;
- Да се нагласи значењето на мултидисциплинарниот пристап во третманот на овие пациенти.

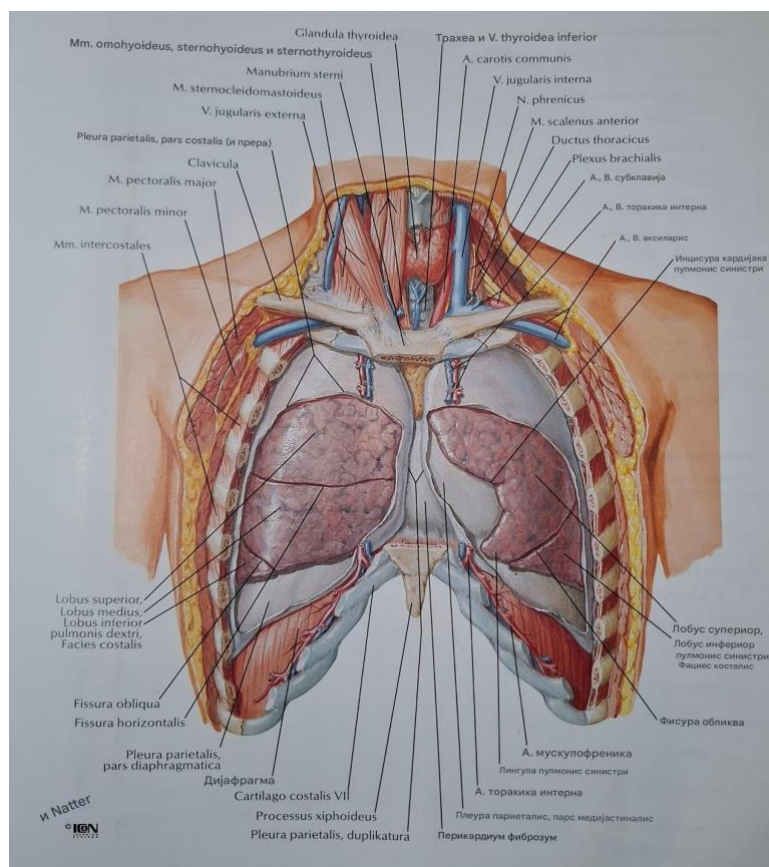
Дополнително, трудот има за цел да ги прикаже актуелните предизвици во клиничкото менаџирање, како и потенцијалните подобрувања преку современи дијагностички и терапевтски стратегии. Ефикасниот пристап кон МПИ подразбира соработка меѓу пулмолози, онколози, радиолози и здравствени работници од областа на палијативната нега. Освен контролата на локалната симптоматологија, потребно е интегрално управување со системските ефекти на основната малигна болест, обезбедување психолошка поддршка и подготовка за терминалните фази на болеста.

Современите истражувања се фокусираат на употреба на биомаркери за прецизна дијагноза и примена на таргетирана терапија за редукција на плевралната течност. Дополнително, новите методи на високорезолуциско снимање и торакоскопија овозможуваат побрза и помалку инвазивна дијагноза. Мултидисциплинарниот пристап, индивидуализираните терапевтски стратегии и техниките како што се плевродеза со талк или поставување на перманентни катетри претставуваат клучни компоненти за унапредување на третманот. И покрај неповолната прогноза кај пациентите со МПИ, адекватната интервенција значајно придонесува за олеснување на симптомите и подобрување на квалитетот на живот.

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

2.1. Анатомија на плевралниот простор

Плевралниот простор се наоѓа помеѓу двата слоја на плеврата – висцерална и париетална – и претставува потенцијален простор кој нормално содржи минимален волумен серозна течност. Оваа течност овозможува фриктиско намалено движење на белите дробови за време на респирација (Feller-Korman & Light 2018).



Слика 1: Анатомија на граден кош. Преземено од Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019

Figure 1: Anatomy of chest wall. From Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019

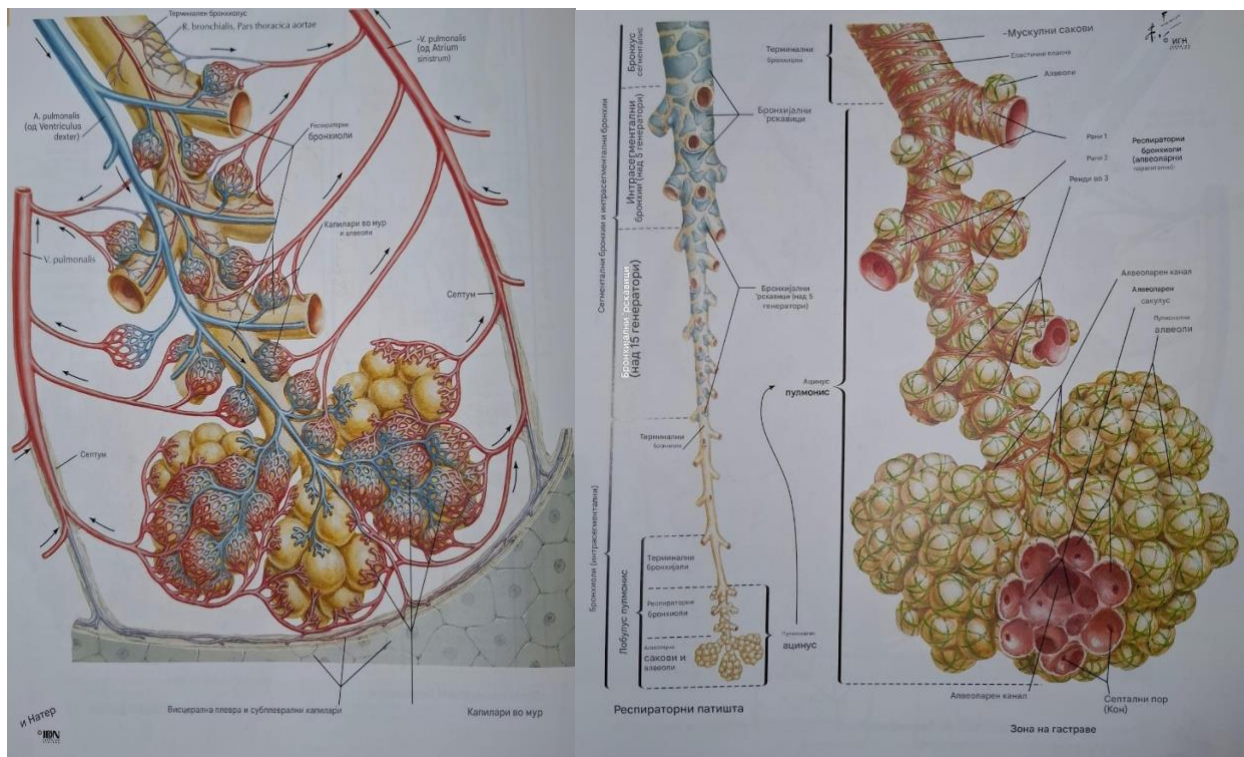
Висцералната плевра е тесно прилепена до површината на белите дробови и ја следи нивната анатомска структура, вклучувајќи ги лобусите и фисурите. Таа се состои од еден слој мезотелни клетки поткрепени со сврзно ткиво. Париеталната плевра го обложува внатрешниот дел на торакалната празнина и се дели на медијастинален, дијафрагмален, костален и цервикален дел. Овој слој е посензитивен на болка поради богатата инервација од интеркосталните и френичниот нерв (Krishna et al. 2025).

Рамнотежата на плевралната течност зависи од неколку физиолошки фактори, вклучувајќи хидростатски и онкотски притисоци, лимфна дренажа и респираторна подвижност. Нарушувањата во овие механизми, како што се воспаление, зголемена васкуларна пропустливост или лимфна опструкција, водат кон формирање на плеврален излив.

2.2. Физиологија на белите дробови

Белите дробови претставуваат главен орган на респираторниот систем, чија примарна функција е размена на гасови – кислород и јаглерод диоксид – помеѓу надворешната средина и крвотокот. Процесот се одвива на ниво на алвеолите, каде кислородот дифундира во капиларната крв, додека јаглеродниот диоксид се елиминира од телото преку издишување (Haddad & Sharma 2025).

Респираторниот тракт започнува од носот, преминува преку ларинксот и трахеата и завршува со терминалните бронхиоли и алвеолите. Белите дробови содржат околу 300 милиони алвеоли, овозможувајќи огромна површина за гасна размена. Дијафрагмата, која е инервирана од френичниот нерв (C3–C5), игра централна улога во инспирацијата, додека меѓуребрните мускули се активираат при зголемена респираторна потреба.



Слика 2: Физиологија на белите дробови. Преземено од Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019

Figure 2: Physiology of lungs. From од Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019

Физиолошки, респираторната механика се заснова на четири компоненти:

1. Комплијанса на белите дробови;
2. Комплијанса на градниот кош;
3. Респираторна фреквенција;
4. Отпорност на дишните патишта.

Овие фактори дејствуваат синхронизирано за создавање негативен притисок во плевралната празнина, овозможувајќи инспирација. При експирација, намалениот волумен доведува до зголемување на интрапулмоналниот притисок, што го поттикнува издишувањето на воздухот.

2.3. Класификација и етиологија на плевралниот излив

Плевралниот излив може да биде предизвикан од различни патофизиолошки процеси и се класифицира врз основа на **Light критериумите** на трансудативен или ексудативен излив. Разликувањето меѓу овие две форми е од суштинско значење за насочување на дијагностичката и терапевтската стратегија (Karkhanis & Joshi 2012).

Критериуми на Light

Критериумите на Light се златен стандард за проценка на плевралната течност и ги вклучуваат следниве параметри:

- Однос на протеините во плевралната течност и серум > 0.5 ;
- Однос на лактат дехидрогеназа (LDH) помеѓу плеврална течност и серум > 0.6 ;
- Вредност на LDH во плевралната течност $> 2/3$ од горната граница на нормалните серумски вредности.

Ако **ниеден од овие критериуми не е исполнет**, плевралниот излив се класифицира како трансудативен.

Критериуми на Heffner

Критериумите на Heffner претставуваат модификација на системот на Light и дополнително се користат за идентификација на ексудативен излив (Devkota et al. 2020):

- Протеини во плеврална течност > 2.9 g/dL;
- Холестерол > 45 mg/dL;
- LDH $> 2/3$ од горната граница на серумскиот нормален опсег.

Етиологија на трансудативен излив

Трансудативниот плеврален излив обично произлегува од нарушувања на хидростатскиот или онкотскиот притисок. Најчестите причини вклучуваат:

- Срцева слабост (конгестивна срцева инсуфициенција);

- Цироза на црниот дроб;
- Нефротски синдром;
- Хипоалбуминемија;
- Перитонеална дијализа.

Етиологија на ексудативен излив

Ексудативниот излив е резултат на зголемена васкуларна пропустливост или нарушена лимфна дренажа. Чести причини се:

- Инфекции: пневмонија, туберкулоза;
- Малигнитети: белодробен, дојка, лимфоми;
- Инфламаторни заболувања: системски лупус еритематозус, ревматоиден артритис, панкреатитис;
- Синдром на посткардијална повреда;
- Хемоторакс, хилоторакс;
- Бенигна азбестна плеврална ефузија;
- Состојба по коронарен артериски бајпас.

Поретки причини вклучуваат белодробна емболија, руптура на хранопроводникот, радиотерапија, синдром на хиперстимулација на јајниците и лекови.

Медикаментозно индуциран плеврален излив

Некои фармаколошки агенси се поврзани со индулција на плеврални изливи. Најчесто пријавени се:

- Метотрексат;
- Амiodарон;
- Фенитоин;
- Дасатиниб.

Навремената идентификација на вакви реакции е клучна за избегнување на непотребна инвазивна дијагностика и подобрување на исходот кај пациентите (Devkota et al. 2020; Gautam et al. 2022).

2.4. Видови на плеврален излив

Излив поради срцева слабост. Најчеста причина за плеврален излив е инсуфициенција на левата вентрикула. Изливот се јавува затоа што зголемените количини на течноста во белодробните интерстицијални простори делумно излегуваат низ висцералната плевра. Ова го надминува капацитетот на лимфните канали во париеталната плевра да ја отстранат течноста (Wijayarathne et al. 2024). Во срцева слабост, изолираните деснострани плеврални изливи се многу почести отколку левостраните изливи (Morales-Rull et al. 2018). Ако изливите не се билатерални и споредливи по големина, ако пациентот е фебрилен или има плевритична градна болка, за да се верифицира дека пациентот има трансудативен излив треба да се изврши дијагностичка торакоцентеза. Инаку, најдобрата терапија се диуретиците. Ако изливот перзистира и покрај диуретиците, тогаш треба да се изврши дијагностичка торакоцентеза. Висока вредност на N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) >1500 pg/mL во излив е практично дијагностички параметар за излив секундарен на конгестивна срцева слабост (Devkota et al. 2020; Janda & Swiston 2010). Макроскопски, течноста вообичаено е бистра, светложолта и без мирис. При хронични повторувачки плеврални изливи, синусите и интерлобарните фисури со текот на времето стануваат атхерентни. Последица се локализирани или интерлобуларни изливи кои даваат слика на „фантом тумори“. Долготрајните, повторувачки изливи под диуретска терапија со текот на времето добиваат биохемиски карактеристики за ексудат-псевдоексудат (Chakko et al. 1989; Mohan et al. 2023).

Излив поради бубрежна слабост. Кај нефротски синдром плевралниот излив речиси без исклучок е билатерален. Причина е намалениот плазматичен онкотски притисок поради губење на протеините преку бубрезите. Чести евакуации на плевралниот излив не се препорачуваат поради ниските вредности на протеини

во серумот. Терапијата се состои во супституција на плазма, а кај одделни болни доаѓа предвид и плевродеза како терапевтска постапка. Кај акутниот гломерулонефритис, трансудативниот плеврален излив е резултат на хиповолемијата и зголемениот системски венски притисок. Многу поретка причина за трансудативен плеврален излив од бубрежно потекло е излегувањето на урината од ретроперитонеалниот простор во абдоминалната шуплина и од тука трансдијафрагмално во плевралниот простор. Причина може да биде камен или тумор во бубрегот. Плевралната течност е со специфичен мирис, висок креатинин и ниска рН. Ова е единствена состојба на трансудативен плеврален излив со ниска рН на плевралната течност и се вика уриноторакс (Jabbar et al. 2021).

Хепатален хидроторакс. Плеврален излив се јавува кај 5 % од пациентите со цироза и асцит. Плевралниот излив е деснострани, а може да биде и билатерален или левостран. Главен пат за формирање течност во плевралниот простор е затегнатата дијафрагма од зголемениот интраабдоминален притисок и бројните пори во неа. Асцитната течност заради зголемениот интраабдоминален притисок навлегува трансдијафрагмално сè до изедначување на притисоците од двете страни. Ова е доминантниот механизам во формирањето на плевралниот излив. Овие болни имаат масивен плеврален излив и се многу диспнеични. Болните со хепатична цироза имаат намалена синтеза на албумин во црниот дроб. На овој начин, намаленото ниво на протеините во серумот учествува дополнително со уште еден механизам во формирањето на течноста и во двете средини. Лекувањето на овие болни е насочено во лекувањето на асцитот, бидејќи плевралниот излив претставува само проширување на асцитната течност во плевралниот простор. Се препорачува диета без сол и диуретици. Сериски терапевтски торакоцентези не се препорачуваат, бидејќи течноста многу брзо се реакумулира, се губат протеини, електролити и болниот пропаѓа. Извесен број болни знаат да бидат рефрактерни на диета без сол и диуретици. Кај нив доаѓаат предвид: плевродеза со склерозантно средство, имплантација на плевроперитонеален шант и корекција на дефектите на дијафрагмата со истовремена абразија на плевралната површина заради постигнување ефект на плевродеза (Banini et al. 2020; Krok 2014).

Парапневмонични изливи. Овие изливи се најчеста причина за ексудативен плеврален излив бидејќи се поврзани со абсцес на белите дробови, бактериска пневмонија или бронхиектазии. Емпием се однесува на грубо гноен излив. Аеробна бактериска пневмонија се манифестира со акутна фебрилна болест, со градна болка и искашлување. Присутна е и леукоцитоза. Анаеробна бактериска инфекција се манифестира со субакутна болест, губење на телесна тежина, леукоцитоза и блага анемија. Можноста за парапневмоничен излив треба да се земе предвид секогаш кога иницијално се оценува пациент со бактериска пневмонија. Присуство на слободна плеврална течност може да се докаже со латерална декубитна радиографија, компјутеризирана томографија на градниот кош или ултрасонографија. Терапевтска торакоцентеза треба да се изврши ако слободната течност ги одвојува белите дробови од ѕидот на градниот кош >10 mm.

Еволуцијата на парапневмоничниот излив се одвива во три стадиуми:

1. *Ексудативен стадиум* се карактеризира со формирање течност преку инфламираната плевра која има зголемен пермеабилитет. Плевралната течност се карактеризира со ниска вредност на LDH, мал процент на полиморфонуклеарни клетки, како и нормална гликоза и рН. Доколку се ординира соодветна антибиотска терапија, плевралниот излив не прогредира. Но ако болниот не се третира адекватно, бактеријата навлегува во плевралната течност и првиот стадиум прогердира во следен стадиум.
2. *Фибропурулентен стадиум* се карактеризира со забрзана акумулација на течност богата со полиморфонуклеарни клетки, бактерии и клеточен дебрис. На плевралните површини се таложат фибрински наслојки. Во овој стадиум постои тенденција за локулирање и формирање на прегради. На овој начин се ограничува ширењето на течноста, но во исто време се отежнува нејзината евакуација.
3. Во *третиот стадиум на организацијата*, фибробласите растат во ексудатот и од париеталната и од висцералната плевра и продуцираат нееластична мембрана, таканаречен плеврален реел. Најчесто појдовно место за парапневмоничниот излив е веќе присутното белодробно

воспаление, апсцес, бронхиектазии, како и белодробен инфаркт или тумор. Зафаќањето на плеврата може да биде директно од воспалението на белите дробови, или по лимфен или по крвен пат од некое оддалечено жариште.

Симптомите кај болен со парапневмоничен излив се слични со оние кај болен со белодробно воспаление без излив. Тие се: покачена телесна температура, градна болка, продуктивна кашлица и леукоцитоза. Предизвикувач обично е аеробна бактерија. Треба да се посомневаме за ваков излив доколку температурата се одржува и покрај антибиотска терапија. Токму затоа, плевралниот излив останува серофибринозен, а не пурулентен. Но, не сите парапневмонични изливи имаат акутен почеток. Анаеробните плеврални инфекции вообичаено имаат субакутен или хроничен тек. Овие болни обично немаат придружно зафаќање на паренхимот. Дијагнозата се поставува врз основа на анамнезата, физикалниот наод и радиографијата на белите дробови. Дијагностичката торакоцентеза макроскопски укажува на серозен, а не ретко и заматен изглед на плевралната течност. Понекогаш, течноста може да има и карактеристичен мирис за анаеробна инфекција. Еден дел од течноста се испитува за: протеини, гликоза, LDH, pH, како и диференцијална слика на белите клеточни елементи. Останатиот дел се испраќа за аеробна и анаеробна култура, Gram боење и култура за фунги. Доколку при дијагностичката торакоцентеза се добие гној, кај болниот треба да се постави дренажа без двоумење. За сите останати случаи многу е важно следењето на гликоза, pH и LDH на плевралната течност. Болните со комплициран плеврален излив имаат многу пониска pH и гликоза, а повисока LDH на плевралната течност во споредба со болните со некомплицирани плеврални изливи. Ако pH е над 7.20, гликоза над 3.4 mmol/L и LDH под 100 IU/L, парапневмоничниот излив е во ексудативен стадиум. Не се потребни сериски торакоцентези бидејќи некомплицираниот плеврален излив вообичаено се ресорбира спонтано, не оставајќи или оставајќи минимални резидуи ако се даде соодветен антибиотик. Но, ако болниот и понатаму е фебрилен и плевралниот излив расте, торакоцентеза треба да се изведе за да се процени дали плевралниот излив станува комплициран. Ако pH падне под 7.00, гликозата под 3.4 mmol/L и LDH

над 1000 IU/L, поставување на дрен е апсолутна индикација. Но, ако pH е помеѓу 7.00-7.20, а LDH над 1000 IU/L, треба да се вршат сериски торакоцентези на секои 12 до 24 часа. Ако pH и гликозата растат, а LDH паѓа, плевралниот излив се повлекува и не е потребен дрен. Испитувањето и терапијата не треба да се одложуваат, бидејќи за многу кратко време парапневмоничниот плеврален излив може да се организира. Доколку и покрај парентералната антибиотска терапија според антибиограм, плевралниот излив покажува тенденција за локулација и отежната дренажа, предвид доаѓа фибринолитичка терапија. При неуспех на оваа терапија, следен чекор е торакоскопија со раскинување на адхезиите или торакотомија со рана декортикација. Прогнозата на емпијот зависи од основната болест. Најчести компликации се амилоидоза, хематогена дисеминација и мозочни апсцеси.

Факторите кои укажуваат на веројатната потреба за процедура поинвазивна од торакоцентеза (по растечки редослед на важност) вклучуваат:

- Локулирана плеврална течност;
- pH во плеврална течност <7.20;
- Гликоза во плеврална течност <3.3 mmol/L (<60mg/dL);
- Позитивно Грам боење или култура на плеврална течност;
- Присуство на груб гној во плевралниот простор.

Ако течноста се повтори по инцијалната терапевтска торакоцентеза, и ако е присутна некоја од горенаведените карактеристики, треба да се повтори торакоцентезата. Ако течноста не може целосно да се отстрани со терапевтска торакоцентеза, треба да се размисли за торакален дрен и да се направи торакоскопија (Feller-Korman & Light 2018; Zhong et al. 2023).

Излив секундарно на малигнитет. Малигните плеврални изливи секундарни на метастатска болест се вториот најчест тип на ексудативен плеврален излив. Туморите кои предизвикуваат 75 % од сите малигни плеврални изливи се карциномот на белите дробови, карциномот на дојка и лимфомот. Повеќе пациенти се жалат на диспнеа, која често е непропорционална со големината на изливот. Течноста е ексудат, а неговото ниво на гликоза може да се редуцира ако

оптоварувањето на туморот во плевралниот простор е високо. Дијагноза обично се поставува преку цитолошка анализа на плеврална течност. Ако првичниот цитолошки преглед е негативен, тогаш торакоскопијата е најдобрата следна процедура доколку постои силно сомневање за малигнитет. За време на торакоскопијата, треба да се изврши процедура како што е плеврална абразија за да се изврши плевродеза. Ако торакоскопијата е недостапна, тогаш треба да се направи иглена биопсија на плеврата. Пациентите со малигнен плеврален излив во најголем дел се третираат симптоматски бидејќи присутноста на изливот укажува на дисеминирана болест и повеќето малигни тумори поврзани со плеврален излив не се лекуваат со хемотерапија. Единствениот симптом што може да се препише на самиот излив е диспнеа. Ако начинот на животот на пациентот е компромитиран од диспнеа, а диспнеата се ублажува со терапевтска торакоцентеа, тогаш треба да се земе предвид една од следниве процедури: а) Сместување на мал внатрешен катетер или б) Тубе торакостомија со капнување на склерозирачки агенс како што е доксициклин 500 mg (Rodriguez-Panadero & Romero-Romero 2011).

Малигни мезотелиоми. Малигните мезотелиоми се примарни тумори кои произлегуваат од мезотелијалните клетки кои ги обложуваат плевралните шуплини (Cao et al. 2012); повеќето се поврзани со изложеност на азбест. Пациентите со мезотелиом се жалат на градна болка и тешкотии при дишење (Најј et al. 2021). Радиографијата на градниот кош открива плеврален излив, генерализирано плеврално задебелување и намален хемиторакс. Торакоскопија или отворена плеврална биопсија се неопходни за утврдување на дијагнозата. Градната болка треба да се третира со опијати, а диспнеата со кислород и/или опијати (Scherpereel et al. 2020).

Излив секундарен на белодробна емболизација. Дијгнозата која најчесто се занемарува при диференцијалната дијагноза на пациент со недијагностициран плеврален излив е пулмонална емболија (Li et al. 2023). Плевралниот излив кај овие болни може да се формира со посредство на два различни механизми и затоа може да биде и трансудат и ексудат:

1. Опструкцијата на пулмоналната васкулатура, десносрцевата слабост и зголемениот притисок во капиларите на париеталната плевра водат до формирање на трансудативен плеврален излив;
2. Зголемувањето на пермеабилитетот на капиларите од висцералната плевра води до формирање на ексудативен плеврален излив.

Симптомите на овие болни не се разликуваат многу од оние со белодробен емболизам без излив. Болните обично се жалат на: диспнеа, плевритична болка од страна на изливот, сува кашлица, тахикардија, тахипнеја, хемоптизија, лесно покачена телесна температура. Плевралниот излив може да биде солитарен или со придружен белодробен инфилтрат. Ако има придружна инфилтрација на паренхимот, тој е поголем. Вообичаено е унилатерален, дури и ако е присутна билатерална пулмонална емболија. Плевралниот излив е трансудат или ексудат, најчесто хеморагичен. Во диференцијалната слика на белите крвни елементи доминираат полиморфонуклеарни клетки, лимфоцити и еозинофили. Во поставувањето на дијагнозата, покрај радиографија на белите дробови и дијагностичка торакоцентеза, од голема помош се перфузиониот белодробен скен, компјутеризирана томографија, како и пулмоналната ангиографија, која е златен стандард. Терапијата е идентична како и кај болните без плеврален излив. Ако по антикоагулантната терапија изливот се зголемува, болниот има веројатно рекурентни емболии или други компликации (хематоторакс или плеврална инфекција) (Findik 2012; Jackson & Aujaieb 2020).

Туберкулозен плеврален излив. Туберкулозниот плеврален излив е грануломатозно воспаление на плеврата предизвикано од *Mycobacterium tuberculosis*. Последнава деценија тој е повторно во пораст поради зголемената инциденца и преваленца на туберкулозата (Zhai et al. 2016). Тој е вообичаено секвела од една примоинфекција 3-6 месеци претходно. Одложената хиперсензитивност има важна улога во патогенезата на туберкулозниот плеврален излив. Притоа не се евидентни радиолошки промени во белодробниот паренхим. Но, туберкулозниот плеврален излив може да биде резултат и на руптура на супплеврален казеозен фокус во плевралниот простор, т.е. ширење по лимфен или хематоген пат. Генерално, болните со туберкулозен плеврален излив се помлади

од болните со туберкулоза на белодробниот паренхим. Почетокот на болеста може да биде постепен или акутен со клиничка слика на грип (висока телесна температура, сува кашлица, плевритична градна болка). На овие симптоми може да им претходи подолго време на исцрпеност, ноќно потење, диспнеа и губење на телесна тежина. Плевралната течност е ексудат со високи вредности на протеини, LDH и доминација на ситни лимфоцити. Дијагнозата се поставува врз основа на клиничката слика, позитивниот наод на БК (Кохов бацил) во спутумот, плевралната течност, односно од наодот на специфични грануломи од слепата плеврална биопсија. Се забележува висока седиментација и обично нема леукоцитоза. Туберкулинскиот кожен тест вообичаено е позитивен, а негативниот тест не ја исклучува дијагнозата. Ако болниот не е алергичен на титрот на тестот, истиот ќе биде позитивен осум недели од појавата на првите симптоми, задолжително тестот треба да се повторува кога тестот е негативен. Мерењето на нивото на ензимот аденозин дезаминаза (ADA) во плевралната течност е уште еден дополнителен тест во потврдувањето на дијагнозата. Сите болни со вредност над 70 IU/L се високосуспектни за туберкулоза, додека оние со вредности под 40 IU/L се со мала веројатност. ADA е преобладаант Т-лимфоцитен ензим и неговата активност е висока кај сите заболувања каде што е стимулиран целуларниот имунитет (ревматоиден плевритис, емпием, лимфом, леукемија). Уште еден тест кој ветува многу во потврдувањето на дијагнозата е определувањето на γ -интерферонот во плевралната течност, како и PCR тестот за туберкулозната бактерија. Плевралниот излив речиси без исклучок е едностран и обично е мал до средно голем. Многу поретко може да го окупира целиот хемиторакс. Туберкулозниот плеврален излив без терапија обично се ресорбира спонтано, за подоцна да се прошири врз паренхимот и да се развие активна туберкулоза. Токму затоа многу е важно навреме да се постави дијагнозата и да се третира со антитуберкуозна терапија доволно долго (6-9 месеци). Дури и ако не е можно од која било причина да се постави дијагноза за туберкулозен излив, а болниот е високосуспектен, терапија треба да се даде без потврда. Терапијата има три цели: да се превенира активна туберкулоза, да се ослободи болниот од симптомите на болеста и да се превенира развој на фиброторакс. Лекувањето на туберкулозниот плеврален излив е

идентично како и кај активната туберкулоза, со четворна туберкулозостатска терапија (izoniazid, rifampicin, etambutol, pirazinamid). Кај најголемиот број од болните, плевралниот излив под терапија се ресорбира за 2-4 месеци. Доколку болниот има поголем излив или е интоксизиран, пожелно е да се додадат и кортикостероиди со постепено намалување (Antonangelo et al. 2019).

Излив секундарно на вирусна инфекција. Вообичаено се установува при постоење на вирусни пневмопатии или епидемија на грип. Вирусните инфекции се одговорни за голем број недијагностицирани ексудативни изливи. Кај околу 20 % од овие плеврални изливи не може да се докаже причинителот, бидејќи тие вообичаено се мали и се повлекуваат спонтано. Кај болните со вирусна инфекција, плевралниот излив вообичаено е мал. Течноста е ексудат. Доминираат моноклеарни клетки на кои им претходат полиморфонуклеари. Дијагнозата за вирусна етиологија на плевралниот излив е деликатна, бидејќи таа серолошки треба да се потврди (Nestor et al. 2013).

AIDS. Плевралните изливи се невообичаени кај овие пациенти. Најчеста причина е Капошовиот сарком, проследен со парапневмонични изливи. Други чести причини се туберкулоза, криптококоза и примарен излив на лимфом. Плевралниот излив е ексудат кој обично е серохеморагичен или хеморагичен и многу често билатерален (поради билатералните инфилтрати во паренхимот) (Crothers et al. 2011).

Хилоторакс. Хилоторакс се јавува кога торакалниот канал е нарушен и хилото се акумулира во плевралниот простор (McGrath et al. 2010). Најчеста причина за хилоторакс е траума, но исто така може да биде резултат на тумори во медијастинумот. Пациентите со хилоторакс покажуваат диспнеа, а голем плеврален излив е присутен на радиографијата на градниот кош. Торакоцентезата открива млечна течност, а биохемиската анализа открива ниво на триглицериди што надминува 1,2 mmol/L (110 mg/dL). Пациентите со хилоторакс и без очигледна траума треба да направат лимфангиограм и КТ скен на медијастинумот за да се процени медијастинумот за зголемени лимфни гландули. Третман на избор за повеќето случаи на хилоторакс е вметнување на торакален дренаж плус

администрација на октреотид. Ако овие модалитети не успеат, треба да се постави плевро-перитонеален шант освен ако пациентот има хилозен асцит. Пациентите со хилоторакс не треба да подлежат на продолжена торакостомија со дренажа бидејќи тоа ќе доведе до малнутриција и оштетување на имунолошкиот систем (Bhatnagar et al. 2024).

Хемоторакс. Кога дијагностичката торакоцентеза открива плеврална течност со содржина на крв, треба да се испитува хематокрит на плеврална течност. Ако хематокритот е повеќе од половина од оној во периферната крв, тогаш се смета дека пациентот има хемоторакс. Повеќето хемоторакси се резултат на траума (Ludwig & Koryllos 2017); други причини вклучуваат руптура на крвен сад или тумори. Повеќето пациенти со хемоторакс треба да се третираат со дрен торакостомија, што овозможува континуирано квантифицирање на крварењето. Ако крварењето произлегува од раскинување на плеврата, поставувањето на двете плеврални површини најверојатно ќе го запре крварењето. Ако плевралната хеморагија надминува 200 mL/h тогаш треба да се земе предвид торакоскопија или торакотомија (Fusoon et al. 2016).

Останати причини за плеврален излив. Постојат многу други причини за плеврален излив. Клучните карактеристики на некои од овие состојби се следните: ако нивото на амилаза во плевралната течност е покачено, веројатно се работи за дијагноза на езофагеална руптура или болест на панкреасот. Ако пациентот е фебрилен, има претежно полиморфонуклеарни клетки во плевралната течност и нема пулмонални паренхимални абнормалности, треба да се земе предвид интраабдоминален апсцес. Дијагнозата на азбестниот плеврален излив е една од исклучените. Бенигните тумори на јајниците можат да произведат асцит и плеврален излив (Меигов синдром), како и синдромот на хиперстимулација на овариумите. Неколку лекови може да предизвикаат плеврален излив; течноста е обична еозинофилна. Плеврален излив најчесто се јавува по оперција на коронарен артериски бајпас. Ефузиите кои се јавуваат во првите недели се типично левострани и содржат крв, со голем број на еозинофили и реагираат на една или две терапевтски торакоцентези. Ефузиите што се случуваат по првите неколку недели се типично левострани и јасно жолти, со претежно мали лимфоцити и имаат

тенденција да се повторуваат. Други медицински манипулации кои предизвикуваат плеврален излив вклучуваат абдоминални хируршки интервенции, зрачење, трансплантација на црн дроб, белите дробови и срце, или интраваскуларно вментување на централните линии (Porcel et al. 2014).

2.5. Клинички манифестации на плевралниот излив

Нормално, плевралниот простор содржи само неколку милилитри течност, што е доволно да ги препокрие париеталната и висцералната плевра и да овозможи непречено одвивање на респираторниот циклус. Ова количество течност не се детектира со радиографија, но секое поголемо количество е патолошко, има своја клиничка слика и се препознава на рендгенолошки снимки.

Симптомите кај пациент со плеврален излив се различни и зависат пред сè од основниот процес кој довел до излив. Многу пациенти немаат специфични симптоми што директно се припишуваат на плевралниот излив. Кога симптомите сепак се појавуваат, тие најчесто се последица на воспаление на плеврата, вклучување на белодробни механизми или компромитирана размена на гасови.

Првиот симптом кој го манифестира воспалението на плеврата е плевралната градна болка. Бидејќи болни влакна поседува само париеталната плевра, присуството на болка укажува на воспаление токму на оваа структура. Некои пациенти повеќе се жалат на тапа градна болка отколку на типична плевритична болка. Оваа тапа болка е општ симптом и често се јавува кога основниот процес директно ја зафаќа париеталната плевра, како што е случај кај метастатски тумори или белодробен апсцес.

Плевритичната или тапа градна болка обично укажува дека париеталната плевра е зафатена и дека пациентот има ексудативен плеврален излив. Болката е добро локализирана и поврзана со местото на зафатената плевра, бидејќи париеталната плевра е инервирана главно од интеркосталните нерви. Понекогаш болката може да се прошири и кон абдоменот, поради дистрибуцијата на интеркосталните нерви кон абдоминалната регија. Исто така, болката може да се шири и кон истото рамо, што се објаснува со зафатеноста на централниот дел на дијафрагмалната плевра, инервиран од френичниот нерв.

Друг чест симптом е сувата, непродуктивна кашлица, за која механизмот не е целосно јасен. Се претпоставува дека е резултат на воспаление и дразнење на тусигените зони во плеврата, но и на белодробна компресија која може да стимулира рефлекс на кашлица преку иритација на трахеобронхијалните структури.

Диспнеата е трет значаен симптом на плеврален излив. Течноста во плевралниот простор го зазема просторот во торакалната празнина, што доведува до намалување на белодробните волумени. Мали и средно големи изливи повеќе предизвикуваат поместување отколку компресија на белите дробови, па ефектот врз белодробната функција е помал. Поголемите изливи предизвикуваат значително намалување на белодробните волумени, но подобрувањето на функцијата по торакоцентеза не е секогаш соодветно на очекувањата. Дополнителни заболувања на белодробниот паренхим може да ја објаснат оваа релативно мала подобреност. Исто така, степенот на диспнеа често не корелира директно со големината на изливот.

Физикалниот наод кај болен со плеврален излив зависи од волуменот на плевралната течност и од степенот на белодробната компресија. Статусот на заболениот белодробен паренхим и на трахеобронхијалното стебло се тие кои го дефинираат физикалниот наод. Детекцијата на мал плеврален излив (250-350 mL) е проблематична со физикален преглед. Но, тоа не е проблем доколку количеството течност е поголемо од 500 mL.

При инспекција на градниот кош, кај секој болен со суспектен плеврален излив треба да се обрне внимание на симетричноста на градниот кош, на респираторната подвижност на базите, како и на големината на хемитораксите и интеркосталните простори. Ако плевралниот притисок е зголемен на страната на изливот, тој хемиторакс ќе биде поголем и вообичаената конкавност на интеркосталните простори ќе биде затапена или дури конвексна. Доколку, пак, плевралниот притисок на страната на изливот е намален како при опструкција на главен бронх или комплетна ателектаза, исто страниот хемиторакс ќе биде помал и нормалната конкавност на интеркосталните простори ќе биде зголемена. Зголемување на хемитораксот со испакнување на интеркосталните простори е

индикација за терапевтска торакоцентеза и за намалување на зголемениот плеврален притисок. Знаците за намален плеврален притисок се релативна контраиндикација за терапевтска торакоцентеза, бидејќи намалувањето на плевралниот притисок може да доведе до белодробен едем. Има и голем број болни со плеврален излив кај кои хемитораксите се еднакви по големина, а интеркосталните простори нормални.

Палпацијата на градниот кош кај овие болни е корисна за дефинирање на проширеноста на плевралниот излив. Во палпација се проверува тонусот на градните мускули и широчината на интеркосталните простори. Над заболените делови од белите дробови или плеврата, мускулите обично имаат зголемен тонус (т.н. Потенгеров симптом). Во деловите на градниот кош каде што плевралниот излив го одвојува белиот дроб од градниот кош, тактилниот фремитус е придушен или отсутен, бидејќи течноста ги апсорбира вибрациите од белите дробови. Тактилниот фремитус е посензитивна техника од перкусијата ва однос на идентификацијата на горната гранична линија на плевралната течност и избор на добро место за торакоцентеза. При тенок слој на течност, перкуторниот тон може да биде сè уште резонантен, но тактилниот фремитус е веќе намален. Палпацијата исто така може да открие дека кај масивните плеврални изливи максималниот импулс на срцевиот врв е истуркан на едната или на другата страна, зависно од страната на изливот. Дури, врвот на срцевиот импулс може воопшто да не се палпира.

Перкусијата како метод на физикален преглед и понатаму останува незаменлива за доаѓање до дијагноза, особено во секојдневната практика. Тап звук се детектира над течноста во плевралниот простор, над плевралните атхезии и на површината на периферни тумори. Понекогаш кај болните е присутен и тимпаничен перкуторен тон над плевралниот излив во случаите на релаксација на сидовите од нормалните алвеоли, т.е. кога притисокот на воздухот во алвеолите се намалува, така што сидовите подобро вибрираат. Најголема тапост на перкусија даваат базите на белите дробови каде што дебелината на слојот е најголема. Нема перкуторна тапост доколку е присутен тенок слој течност. Кај малите плеврални изливи перкуторниот наод е уреден. Површната перкусија е подобра од длабоката

перкусија во детектирањето на мало количество течност. И доколку тапоста на перкуторниот раб е во зависност од позицијата на болниот, со сигурност може да се смета на слободна плеврална течност во плевралниот простор.

Аускултацијата на градниот кош кај болен со плеврален излив покажува намалување или отсуство на дишни тонови. Во близина на горниот раб на течноста дишните тонови можат да бидат акцентирани. Овој феномен придонесува да се зголеми спроводливоста на дишните звуци низ делумно ателектатичниот бел дроб предизвикан од течноста. Секако дека оваа акцентуација на дишните тонови не значи додатно паренхимно воспаление. Со помош на аускултацијата можно е да се чуе уште еден феномен, а тоа е плеврално триење. Плевралното триење се карактеризира со грубо чкрипење, звуци на триење од кожата кои се слушаат во последниот дел од инспириумот и раниот дел од ексириумот. Плевралното триење често е придружено со локална болка, која попушта со задржување на здивот. Плевралното триење се јавува кога плевралниот излив се ресорбира било спонтано или под терапија и притоа останува само многу тенок слој течност меѓу нерамните плеврални површини. Се разбира, градниот кош не е единствена структура која се испитува кога се дијагностицира болен со плеврален излив. Потребна е исцрпна анамнеза по системи, физикален наод и соодветни испитувања.

Плеврална течност која може клинички квантитативно да се докаже е патолошка состојба. Услов за успешна дијагностичка торакоцентеза е дебелината на течноста во радиолошка декубитус положба да изнесува повеќе од 10 mm или кога со ултразвук ќе се докаже локализирана плеврална течност.

Плевралниот излив класично е поделен на трансудат и ексудат.

Трансудативниот плеврален излив секогаш е резултат на нарушување на системските фактори кои се одговорни за формирањето и апсорпцијата на плевралната течност (зголемен белодробен и системски капиларен притисок кај десна и лева вентрикуларна слабост, како и намален онкотски притисок на серумот од хипопротеинемија). Аускултацијата на градниот кош кај болен со плеврален излив покажува намалување или отсуство на дишни тонови. Во близина на горниот раб на течноста дишните тонови можат да бидат акцентирани. Овој феномен

придонесува да се зголеми спроводливоста на дишните звуци низ делумно ателектатичниот бел дроб предизвикан од течноста. Секако дека оваа акцентуација на дишните тонови не значи додатно паренхимно воспаление. Со помош на аускултацијата можно е да се чуе уште еден феномен, а тоа е плеврално триење. Плевралното триење се карактеризира со грубо чкрипење, звуци на триење од кожа кои се слушаат во последниот дел од инспириумот и раниот дел од ексириумот. Плевралното триење често е придружено со локална болка, која попушта со задржување на здивот. Плевралното триење се јавува кога плевралниот излив се ресорбира било спонтано или под терапија и притоа останува само многу тенок слој течност меѓу нерамните плеврални површини. Се разбира, градниот кош не е единствена структура која се испитува кога се дијагностицира болен со плеврален излив. Потребна е исцрпна анамнеза по системи, физикален наод и соодветни испитувања.

Плевралните површини се интактни. Наспроти ова, кај ексудативниот плеврален излив плевралните површини се зафатени со патолошки процеси кои доведуваат до акумулација на плеврална течност. За овој тип плеврален излив најзначајни причини се зголемената пермеабилност на плеврата за протеините, како што е кај еден парапневмоничен плеврален излив, и намалување на лимфниот клиренс, што е најчеста причина за формирање на малигнен плеврален излив.

Во дијагностиката, а потоа и при третманот кај секој болен со плеврален излив, прво прашање е дали плевралниот излив е ексудат или трансудат. Доколку анализите од плевралната течност и серумот покажат дека станува збор за трансудат, понатамошни дијагностички процедури не се потребни и се спроведува терапија за постојната срцева слабост, црнодробна цироза или за нефротски синдром (како најчести заболувања од оваа група). Но, доколку плевралниот излив се дефинира како ексудат, потребен е многу поширок спектар дијагностички испитувања. Light со своите колеги последователно има покажано дека со истовременото определување на протеините и лактат дехидрогеназа (LDH) во плевралната течност и серумот, во 99 % од случаите плевралниот излив коректно се класифицира.

Ексудативниот плеврален излив треба да исполнува најмалку еден од следниве три критериуми (табела 1). За трансудативен плеврален излив сите три критериуми во исто време треба да бидат во однос на протеини p/s под 0.5, однос на LDH p/s под 0.6 и LDH во плевралната течност под 200 IU.

Табела 1: Критериуми по Light за класификација на плеврална ефузија

Table 1: Light's criteria for classification of pleural effusion

Критериуми за ексудативен плеврален излив по Light
1. Односот на плевралните протеини наспроти серумските протеини да биде поголем од 0.5
2. Односот на плевралната LDH наспроти серумската LDH да биде поголем од 0.6
3. Нивото на плевралната LDH да биде поголемо од 2/3 од нивото на нормалната вредност на LDH во серумот, т. е. 200 IU

Кај сите оние случаи кај кои постои двосмисленост во однос на овие два параметра, се користи холестеролот во серумот и плевралната течност како алтернативен критериум. За граница се користи вредност од 60 mg/dL, односно 1.55 mmol/L. Трансудативниот плеврален излив има вредност на холестерол во плевралната течност под оваа граница. За разрешување на оваа дилема од корист е албуминскиот градиент. Разликата помеѓу серумскиот и плевралниот албумин е помала од 1.2 g/dL за ексудат, односно поголемо од 1.2 g/dL за трансудат. Ако болниот со конгестивна срцева слабост или цироза ги исполнува критериумите за ексудат, според критериумите на Light треба да се одреди и албуминскиот градиент. Објаснувањето за протеините во ексудативен ранг кај овие болни го дале Chakko и sor., кои сметаат дека тоа се должи на диуретската терапија која претходно ја примале болните како резултат на што е зголемено нивото на

неалбуминските протеини и клеточниот дебрис (Beaudoin & Gonzalez 2018; Jany & Welte 2019).

2.6. Радиолошка дијагностика на плевралниот излив

Во случаите кога нативната рендгенографија открива само присуство на плеврален излив, можни се бројни етиолошки причини. Најнапред, потребно е да се земат предвид инфективни причини, како туберкулозен, вирусен или бактериски плевритис. Изолиран плеврален излив е почест кај системски заболувања на сврзното ткиво, како што се системски лупус еритематозус и ревматоиден артритис, отколку кога овие заболувања се придружени со други торакални манифестации. Солитарен плеврален излив може да биде првична презентација на малигнитет, како што се метастатски тумори, неходжкинов лимфом или леукемија.

Меѓу другите можни причини за појава на изолиран плеврален излив се белодробна тромбоемболија, лекови-индуциран излив, синдром на жолт нокт, хипотироидизам, уремичен плевритис, хилоторакс и констриктивен перикардитис. Масивен плеврален излив кој предизвикува контралатерално поместување на медијастинумот најчесто укажува на екстрапулмонален карцином. Од друга страна, голем плеврален излив без поместување на медијастинумот обично е асоциран со малигнен мезотелиом.

Солитарен излив може да биде и резултат на субдијафрагмална патологија, како што се хепатичен хилоторакс, нефротски синдром, уриноторакс или перитонеална дијализа. Исто така, ексудативни изливи се среќаваат и кај акутен или хроничен панкреатитис, Меигов синдром, супфреничен, хепатичен или спленичен апсцес.

Билатерални плеврални изливи најчесто се јавуваат во состојби со трансудативна патогенеза – срцева слабост, хипоалбуминемија, нефротски синдром, перитонеална дијализа и констриктивен перикардитис. Зголемена срцева силуета на рендгенографија обично се среќава кај срцева слабост, додека е нормална кај останатите наведени состојби. Билатерални ексудативни изливи со

нормална срцева силуета најчесто упатуваат на малигна етиологија, но може да се појават и кај лупус плевритис и ревматоиден плевритис.

Присуството на излив со интерстицијални инфилтрати бара диференцијална дијагноза со конгестивна срцева слабост, ревматски болести, азбестна плевропулмонална патологија, лимфангитис карциноматоза, лимфангиолеиомиоматоза, вирусна или микоплазмена пневмонија, саркоидоза и *Pneumocystis jirovecii* пневмонија. Плеврални изливи поврзани со мултипли нодули најчесто укажуваат на малигна болест.

2.7. Радиолошко-дијагностички и инвазивни методи

2.7.1. Ултразвук

Ултразвукот има широка примена во дијагностиката и третманот на плевралните заболувања (Patel et al. 2021; Radzina & Biederer 2019). Тој е особено корисен во локализацијата на изливот за дијагностичка торакоцентеза, плеврална биопсија и поставување дрен. Во однос на компјутеризираната томографија, предностите на ултразвукот се мобилноста, можноста за изведување покрај болнички кревет, отсуство на јонизирачко зрачење и економичност (Zaki et al. 2024). Дополнително, ултразвукот овозможува диференцијација меѓу плеврални и супфренични процеси, како и визуализација на фокални и дифузни задебелувања на плеврата (Bhatnagar & Maskell 2015; Soni et al. 2015).

2.7.2. Компјутеризирана томографија

КТ на тораксот претставува метод од избор при евалуација на плевралниот излив, особено кога постои сомнение за подлежаен паренхимски или плеврален процес кој не е видлив на обична рендгенографија. КТ обезбедува висок степен на визуализација на анатомските структури и овозможува детекција на суптилни промени во белодробниот паренхим, плеврата и екстраплевралниот простор (Hallifax et al. 2017).

2.7.3. Магнетна резонанца

Иако има ограничена примена во споредба со КТ и ултразвук, магнетната резонанца може да биде корисна во диференцијацијата на хеморагични плеврални изливи, особено кај подолготрајни хемоторакси (Bhatnagar & Maskell 2015).

2.7.4. Торакоскопија

Медицинската торакоскопија претставува минимално инвазивна метода за директна визуализација на плевралната празнина, овозможувајќи дијагностичка биопсија и терапевтска интервенција (дренажа, плевродеза). Иако слична по техника со VATS (video-assisted thoracoscopic surgery), таа има ограничена примена и обично ја изведуваат пулмолози (Chen et al. 2018).

2.7.5. Торакоцентеза

Претставува почетна инвазивна постапка за евалуација на плевралниот излив (Nicholson et al. 2023). Освен што обезбедува дијагностички материјал, може да биде и симптоматски корисна. Под ултразвучно водство, ризикот од компликации е минимален (Voccatonda et al. 2024). Торакоцентезата може да помогне во одлуките за понатамошен третман, како што се плевродеза или имплантација на плеврален катетер (Porcel et al. 2014).

2.7.6. Позиционирање на пациентот

Најоптимална положба за изведување на торакоцентеза е седење со подигнати раце потпрени на перници, што овозможува максимална експозиција на задните интеркостални простори.



Слика 3: Изведување на процедура на торакоцентеза

Figure 3: Performing a thoracocentesis procedure

Кај неподвижни пациенти, процедурата се изведува во латерален декубитус или во седечка положба во кревет со поддршка (Porcel et al. 2014).

2.7.7. Затворени плеврални биопсии

Ако плевралната течност не обезбеди дијагноза, следен чекор е перкутана плеврална биопсија. Со примена на биопсични игли, особено под водство на имиџинг методи, се зголемува дијагностичката точност (Çelik et al. 2025).

2.7.8. Плевродеза

Плевродезата претставува метод за индукција на фиброзна адхезија помеѓу париеталната и висцералната плевра, со цел спречување на повторна акумулација на течност или воздух. Се применува кај рекурентни малигни плеврални изливи или пневмоторакс и може да биде хемиска (на пр. со талк) или механичка (Hsu et al. 2020).

2.8. Масивни изливи

Масивните плеврални изливи претставуваат значаен клинички ентитет, кој бара внимателна радиолошка и дијагностичка проценка. На постеро-антериорна радиографија на градниот кош, масивен излив најчесто се манифестира како целосна опацификација на еден хемиторакс. Во вакви случаи, првиот и најважен чекор во интерпретацијата е проценка на позицијата на медијастинумот, бидејќи неговото поместување или фиксација може да даде суштински информации за плевралниот притисок и за природата на основниот патолошки процес.

Положбата на медијастинумот претставува индиректен показател за плевралниот притисок и за патофизиолошките механизми во белите дробови. Може да се разликуваат три основни сценарија:

A. Поместување на медијастинумот кон страна на изливот. Оваа состојба укажува на релативно намален (негативен) плеврален притисок на страната на изливот. Во најголем број случаи, причината е опструкција на главниот бронх, најчесто од малигна етиологија, што доведува до колапс на белодробниот паренхим. Како последица, медијастиналните структури се повлекуваат кон страната на изливот. Во ваков контекст, ретростерналниот простор на контралатералната страна е проширен поради компензаторна хиперинфалција на здравиот бел дроб. Почетната дијагностичка постапка во вакви случаи е бронхоскопија, со цел визуализација и евентуална биопсија на опструктивниот процес. Торакоцентезата, од друга страна, не се препорачува како почетна интервенција со оглед на зголемениот ризик од

акцентирање на негативниот плеврален притисок и потенцијалните компликации.

Б. Поместување на медијастинумот кон другата страна. Оваа појава се поврзува со зголемен (позитивен) плеврален притисок на страната на изливот, што упатува на активен процес во плевралниот простор, како што е масивен излив од малигна или воспалителна природа. Во такви случаи, не само што е компромитиран истостраниот бел дроб, туку и контралатералниот е потиснат, со што се нарушува целокупната респираторна функција. Во оваа клиничка состојба, терапевтската торакоцентеза претставува апсолутна индикација, со цел намалување на плевралниот притисок и подобрување на респираторната динамика.

Ц. Фиксирана положба на медијастинумот. Во ситуации каде што медијастинумот не покажува значително поместување на РА радиографијата, се сомнева на филтративен процес кој го фиксира медијастинумот, како што е медијастинален тумор или друг масивен инфилтрат. Ова бара дополнителни дијагностички постапки како компјутеризирана томографија и ткивна биопсија.

Најчеста причина за масивни плеврални изливи кои предизвикуваат контралатерална дислокација на медијастинумот се метастатските заболувања на плеврата. Освен нив, како релативни чести етиолошки фактори се јавуваат и:

- Туберкулоза на плеврата;
- Цироза на црн дроб со хепатоген хидроторакс;
- Конгестивна срцева слабост.

Во сите овие случаи, правилната радиолошка интерпретација и интегрирањето на клиничките податоци се клучни за навремена дијагноза и соодветно терапевтско менаџирање (Krishna et al. 2025).

2.9. Плеврален излив и лабораториски анализи

Кога етиологијата на плевралниот излив е непозната, првата и најважна дијагностичка интервенција е торакоцентезата. Со оваа постапка се добиваат најмалку 50 mL плеврална течност која потоа подлежи на биохемиска, цитолошка и микробиолошка анализа. Се препорачува процедурата да се изведува под водство на ултразвук, со цел да се минимизира ризикот од компликации и да се зголеми дијагностичката точност (Hooper et al. 2010). Преку анализа на плевралната течност, се овозможува формирање на диференцијална дијагноза, која директно влијае врз понатамошното терапевтско управување со пациентот.

Основата на дијагностичкиот алгоритам е диференцијацијата меѓу трансудативни и ексудативни изливи. Оваа класификација најчесто се врши според критериумите на Light, кои вклучуваат споредба на биохемиски параметри помеѓу плевралната течност и серумот:

1. Односот на протеин во плевралната течност и серум >0.5 ;
2. Односот на LDH во плеврална течност и серум >0.6 ;
3. Вредноста на LDH во плевралната течност $>$ две третини од горната нормална граница на серумскиот LDH (Devkota et al. 2020).

Доколку сите три критериуми се исполнети, изливот се класифицира како ексудативен. Сепак, во клинички случаи каде се очекува трансудативен излив, но лабораториските параметри упатуваат на ексудат, се препорачува дополнителна проверка преку албуминската градиентна разлика (serum-to-effusion albumin gradient). Разлика >1.2 g/dL ја потврдува трансудативната природа на изливот.

Биохемиска и цитолошка анализа на плевралната течност

По дефинирањето на типот на излив, следуваат дополнителни тестови за утврдување на причината. Основните анализи вклучуваат мерење на гликоза, LDH, амилаза, pH и број на клетки.

- **Ниска гликоза (<60 mg/dL), низок pH (<7.30) и LDH >1000 IU/L** се индикативни за комплициран парапневмоничен излив, емпием,

ревматоиден плевритис, туберкулоза или езофагеална руптура (Sandeesh et al. 2020).

- **Амилаза** повисока од нормалната серумска вредност, или однос плеврална/серумска амилаза >1 , сугерира руптура на хранопроводот, акутен или хроничен панкреатит или малигнитет (Hooper et al. 2010).
- **Триглицериди >110 mg/dL** укажуваат на хилоторакс, додека **хематокрит >50 %** потврдува хемоторакс.
- **Креатинин во плевралната течност повисок од оној во серумот** е индикативен за уриноторакс.
- **Покачен CRP во плевралната течност** има супериорна дијагностичка вредност во споредба со серумскиот CRP, особено во случај на инфекција или малигнитет (Chopra et al. 2025).

Цитолошката анализа има важна улога во детекцијата на малигнитет. При сомнение за карцином, негативен резултат од цитологија не ја исклучува дијагнозата (Pairman et al. 2022). Во такви случаи се препорачува торакоскопија или биопсија на плеврата (Hooper et al. 2010).

Специфични параметри за туберкулозен плевритис

Во случаи на туберкулозен излив, **високи нивоа на аденозин деаминаза (ADA >45 IU/L)** и **интерферон-гама >140 pg/mL** имаат висока сензитивност и специфичност. **Цитолошки профил со лимфоцитна доминација и висока концентрација на протеини (>4.0 g/dL)** ја поддржуваат дијагнозата. Дополнителни тестови како PCR за *Mycobacterium tuberculosis* можат да ја потврдат инфекцијата (Keng et al. 2013).

Во ситуација на ниско pH или гликоза, диференцијалната дијагноза меѓу туберкулозен и комплициран парапневмоничен излив може да се подобри со примена на **COMPLES скорот**, кој комбинира четири параметри: ADA, процент на мононуклеарни клетки, pH на плевралната течност и возраста на пациентот. Сума ≥ 12 поени укажува со висока сигурност на туберкулозен излив (Corral-Gudino et al. 2016).

Торакоцентезата останува фундаментален дијагностички алат во евалуацијата на плевралните изливи. Со прецизна биохемиска и цитолошка анализа, поддржана од клинички податоци и современи скорови како COMPLES, значително се зголемува веројатноста за поставување на точна дијагноза и одредување на соодветна терапија.

2.10. Третман на плеврален излив

Првичниот менаџмент на плевралната ефузија се фокусира на идентификација и лекување на основната етиологија. Кај симптоматски пациенти, особено при појава на диспнеа или болка, се препорачува дренажа на плевралната течност со цел ублажување на симптомите. Спротивно, кај асимптоматски пациенти дренажата се врши само за дијагностички цели, освен ако не постојат клинички индикации за хеморагичен или инфективен процес (Hooper et al. 2010).

Торакоцентезата претставува и дијагностичка и терапевтска процедура. Кај пациенти со срцева слабост, таа се индицира само кога диуретската терапија не е ефикасна или кога пациентот има изразени симптоми (Sundaralingam et al. 2020). Во случај на хилозни изливи, се започнува со конзервативен пристап кој вклучува нутритивна поддршка и намалување на лимфната продукција. Сепак, во случаи на перзистентен или масивен хилоторакс, потребна е хируршка интервенција (Wiesner et al. 2021).

Тековните насоки за изведување на торакоцентеза препорачуваат употреба на **ултразвук при кревет на пациентот**, кој не само што ја зголемува ефикасноста на процедурата туку значително го намалува ризикот од компликации, особено пневмоторакс (Hooper et al. 2010). Ултразвукот овозможува и визуализација на секвестрирани или септирани изливи. При аспирација на плеврална течност, секогаш е неопходна анализа која вклучува биохемиски параметри, микробиолошка култура и цитологија. Вредностите на рН мора да се мерат директно по аспирацијата, при што не се препорачува вбризување воздух или анестетици во примерокот, бидејќи тие можат да ја нарушат точноста на рН мерењата (Porcel et al. 2014).

Примената на **Light критериумите** останува клучна за диференцијација помеѓу трансудативни и ексудативни изливи. Дополнително, **лимфоцитно-доминантни изливи** се често поврзани со туберкулоза или малигнитет. Цитолошката анализа може да детектира малигнитет со сензитивност од 40 до 60 % (Hooper et al. 2010).

При **комплицирани парапневмонични изливи** или **емпиеми**, се препорачува комбиниран пристап со антибиотска терапија и дренажа на плевралната течност (Charron et al. 2025; Salerni et al. 2025). Одводи со мали димензии (10–14G) се докажано ефикасни и имаат предност поради полесно поставување и помала непријатност за пациентите (Jany & Welte 2019). Кај непотполно дренирливи емпиеми се применува **интраплеврална терапија со фибринолитик и DNase**, што ја подобрува дренажата и го намалува бројот на потребни хируршки интервенции (Ali et al. 2019). Сепак, кај пациенти со неуспешен одговор на медицински третман, може да се разгледа **торакоскопска декортикација** како дефинитивен третман.

Кај пациенти со **малигна плеврална ефузија**, менаџментот се фокусира на палијација. Честата дренажа не е секогаш потребна, освен при изразени симптоми или компликации како инфекција. Во случаи кога пациентот има рекурентен излив, **плевродеза** или **поставување на тунелиран катетер** можат да бидат ефикасни решенија. При дренажа, се препорачува ограничување на волуменот на евакуираната течност на максимум **1500 mL** за да се избегне ризикот од **реекспанзивен белодробен едем** (Jany & Welte 2019).

2.11. Малигни плеврални изливи

Малигната плеврална болест може да настане како резултат на директна инвазија од соседен тумор, метастатско ширење или како примарна плеврална неоплазма, најчесто **малигнен плеврален мезотелиом** (Feller-Kopman & Light 2018). Малигната плеврална ефузија (МПЕ), дефинирана како акумулација на плеврална течност со присуство на малигни клетки во плевралниот простор, е честа

компликација на напредната малигна болест и е асоцирана со висок морбидитет и морталитет (Gayen 2022; Zhao et al. 2022).

Клучните механизми во развојот на МПЕ вклучуваат комплексни интеракции меѓу туморските и мезотелните клетки, кои доведуваат до:

- **ангиогенеза** посредувана од VEGF,
- **зголемена васкуларна пропустливост**,
- **плеврално воспаление** и
- **нарушен лимфен дренажен систем.**

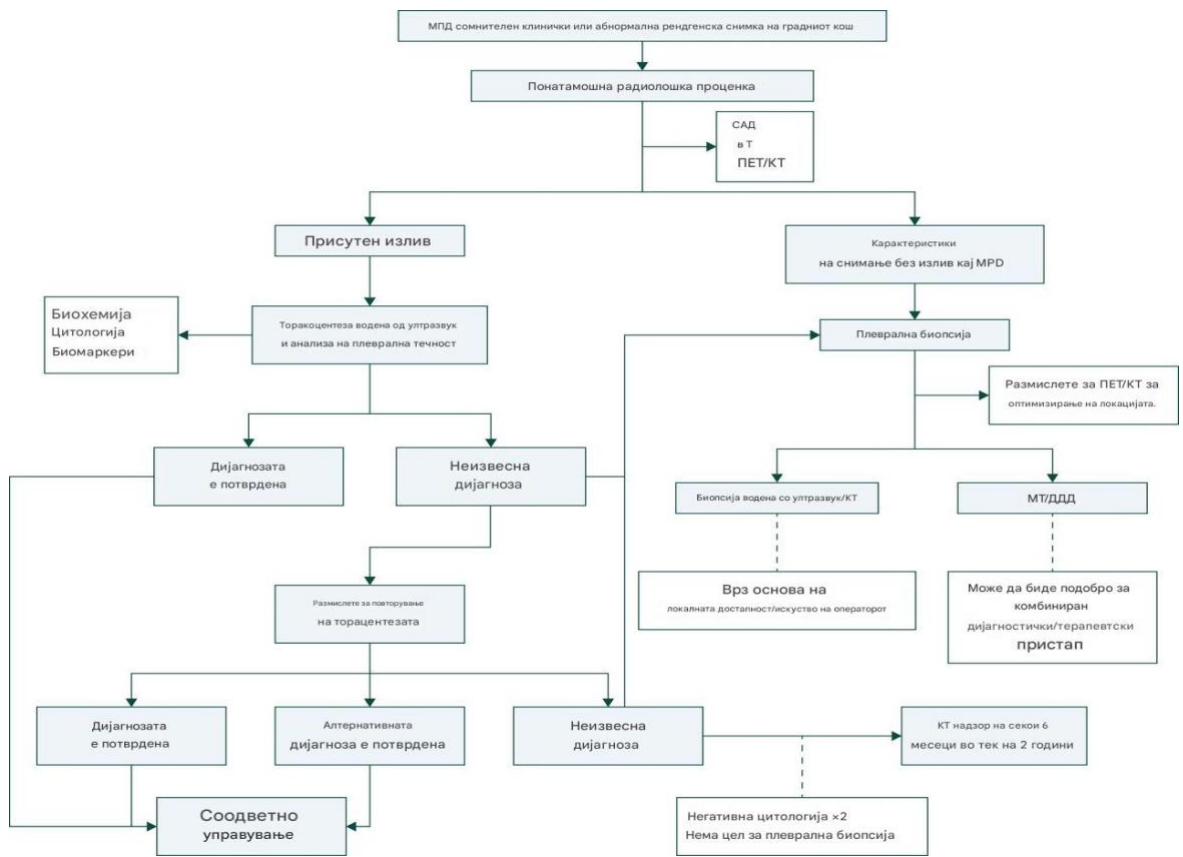
VEGF е идентификуван како главен медијатор, промовирајќи вазодилатација и зголемена пропустливост на протеини (Hughes & Carmichael 2022). Дополнително, цитокини како TNF- α , MCP-1 и остеопонтин придонесуваат за рекрутирање макрофаги и заштита на туморските клетки од апоптоза (Munavvar et al. 2025; Rath et al. 2024).

Најчест симптом е **диспнеа**, често диспропорционална на волуменот на изливот. Други симптоми се болка во градите и кашлица. Симптомите се резултат на нарушена механика на белите дробови, нарушена гасна размена и компресија на белодробното ткиво.

За дијагностицирање на малигниот плеврален излив се користат следните дијагностички методи (Ferreiro et al. 2020; Lim & Ryu 2019; Orlandi et al. 2024):

- **Радиографија на граден кош:** открива изливи >200 mL, со ограничена чувствителност.
- **Торакален ултразвук:** повисока чувствителност, корисен за проценка на морфологија на изливот и за водена биопсија.
- **Компјутеризирана томографија (КТ):** прецизна во визуализација на плеврални задебелувања и нодуларни формации.
- **ПЕТ/КТ:** значајна за откривање метастази и планирање на биопсија.

- **Цитологија на плеврална течност:** дијагностички принос 50 – 60 %, со најголема чувствителност кај аденокарцином (Özden et al. 2022; Wang et al. 2024).
- **Медицинска торакоскопија:** „златен стандард“ со висока сензитивност, овозможува дијагностика и терапија истовремено (Chen et al. 2018).



Слика 4: Алгоритам за дијагноза на малигна плеврална ефузија. Адаптирано од (Piggott et al. 2023)

Figure 4: Algorithm for diagnosis of malignant pleural effusion. Adapted from (Piggott et al. 2023)

ТРЕТМАН

Третманот на малигниот плеврален излив е комплексен и опфаќа (Ferreiro et al. 2020; Jacobs et al. 2022; Orlandi et al. 2024):

Системска терапија

1. **Хемотерапија** – најчесто базирана на платина (цисплатин + пеметрексед/паклитаксел).
2. **Имунотерапија** – PD-1/PD-L1 и CTLA-4 инхибитори значајно го подобруваат преживувањето кај НСЦЛЦ.
3. **Антиангиогена терапија** – бевацизумаб во комбинација со хемотерапија може да го подобри преживувањето.
4. **Таргетирана терапија** – EGFR (осимертиниб), ALK (алектиниб, лорлатиниб) и KRAS G12C инхибитори (соторасиб, адаграсиб) се одобрени за пациенти со специфични мутации.

Локален третман

- **Торакоцентеза** – за олеснување на симптомите.
- **Плевродеза** – со талк за трајно намалување на рецидив.
- **Интраплеврални агенси** – експериментални пристапи со локална хемотерапија, со ограничени докази.

МПЕ е неизлечлива состојба, со медијана на преживување од **3 до 12 месеци**. Стапката на морталитет е висока: 37 % на 30 дена и 77 % на една година (Desai & Lee 2017). Управувањето е примарно палијативно и насочено кон подобрување на квалитетот на животот (Liao et al. 2014; Polanski et al. 2016; Rha & Lee 2017).

3. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Целта на оваа докторска дисертација е да се изврши ретроспективна анализа на етиолошките фактори, дијагностичките методи, терапевтските пристапи и клиничките исходи кај пациенти со плеврална ефузија при ЈЗУ Клиничка болница – Тетово. Истражувањето има за цел да обезбеди подобро разбирање на локалните карактеристики на оваа состојба, со потенцијал да придонесе за унапредување на дијагностичкиот и терапевтскиот пристап.

Специфичните цели на истражувањето се следни:

1. Да се утврди епидемиолошката распределба (пол, возраст, коморбидитети) на пациентите со плеврална ефузија.
2. Да се анализира застапеноста на различни етиолошки типови на плеврална ефузија кај вклучените пациенти.
3. Да се процени дијагностичката вредност на клиничките, лабораториските и радиолошките методи (вклучувајќи анализа на плеврален излив, цитологија, биопсија, радиографија, компјутеризирана томографија и ултразвук).
4. Да се испита ефикасноста на различните терапевтски пристапи како што се торакоцентеза, плевродеза и хирушките интервенции, во зависност од типот и причината на плеврална ефузија.
5. Да се споредат клиничките исходи (денови на хоспитализација, компликации, морталитет) кај пациенти со различна етиологија на плеврална ефузија, со посебен акцент на разликите меѓу малигни и немалигни форми.
6. Да се идентификуваат прогностички фактори кои се поврзани со неповолен исход кај пациентите со плеврална ефузија.

4. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

Основниот материјал за изработка на овој труд се состои од собраните податоци од книгата на евидентирани, лекувани и третирани пациенти на Одделението за внатрешни болести при ЈЗУ Клиничка болница – Тетово.

Поради сензитивноста на преодниот период од COVID-19 пандемијата која имаше директни последици кај белодробните болести, се обидовме избраниот период за анализа да биде што е можно помалку импактиран од пандемијата. Избраниот период опфаќа 12 месеци, од јуни 2022 до јуни 2023 година со опфатени 133 пациенти со диспнеа, градна болка која перзистира, замор, хемоптизија и кашлица кои се категоризирани според возраст, пол, место на живеење, пушачки статус, засегнати болести (диспнеа и хемоптиза), минати болести и дијагностицирани болести.

За утврдување на актуелната состојба на пациентот (дијагностицирање на болеста) направени се неколку клинички испитувања, и тоа: клиничко-биохемиски анализи, електрокардиограм (ЕКГ), рендген (РТГ), ултразвук (ЕХО), компјутеризирана томографија (КТ), бронхоскопија, цитолошки и хистопатолошки наод. Собрани се и податоци за квалитетот на живеење преку QLQ-LC13 прашалникот (скор) и на крајот се применети соодветните методи за третирање/ лекување на плевралниот излив (диуретик, торакоцентеза, плеуракан, талк).

4.1. Пациенти и критериуми за нивна селекција

4.1.1. Критериуми за вклучување

1. Пациенти над 14-годишна возраст со диспнеа, градна болка која перзистира, замор, хемоптизија и кашлица, лекувани во ЈЗУ Клиничка болница – Тетово;
2. Доброволна и своерачно потпишана информирана согласност.

4.1.2. Критериуми за исклучување

1. Пациенти со контраиндикација за плеврална пункција;
2. Психијатриски болни;
3. Затвореници;

4. Пациенти коишто не се правно способни за да дадат информирана согласност;
5. Пациенти за кои се грижи старател/ негувател.

Согласно критериумите за селекција, пациентите кои се вклучени во нашето истражување вклучуваат:

1. Плеврална ефузија без докажано малигно заболување на белите дробови;
2. Докажано малигно заболување на белите дробови без присуство на плеврална ефузија;
3. Докажано малигно заболување на белите дробови со присуство на плеврална ефузија;
4. Малигна плеврална ефузија со малигна болест од вонбелодробно потекло;
5. Повторувачки плеврални изливи со вонбелодробно потекло, односно хепаторенален синдром.

4.2. Параметри кои се опфатени во истражувањето

4.2.1. Демографски карактеристики

Пол, возраст, пушачки статус.

4.2.2. Резултати од биопсија од примарниот тумор

Патохистолошки наод, работен според стандардна методологија.

4.2.3. Анализа на плевралниот излив

Кај секој пациент беше извршен ултрасонографски преглед на градниот кош со курвilinearна, конвексна, нискофреквентна сонда, според стандардна методологија на ЈЗУ Клиничка болница – Тетово. Кај секој пациент беше направена дијагностичка плеврална пункција под ултразвучна контрола според стандардната методологија на ЈЗУ Клиничка болница – Тетово. Земен е примерок од 70 mL

плеврална течност за потребните анализи и 10 mL за биохемиска анализа. Во исто време кај секој болен е земено 7 mL крв со венепункција.

4.2.4. Биохемиски анализи

Изработени се следниве клиничко-биохемиски параметри:

- Гликоза, протеини, лактат дехидрогеназа – LDH во пунктат и серум;
- Хемограм, CRP, pH, PCO₂, PO₂.

4.2.5. Квалитет на живот

За проценка на квалитетот на живот поврзан со здравјето (HRQOL) беше користен прашалникот на Европската организација за истражување и лекување на карциномот (EORTC).

Прашалникот за белодробниот карцином е прикажан на слика 5.



EORTC QLQ - LC13

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week :		Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31.	How much did you cough?	1	2	3	4
32.	Did you cough up blood?	1	2	3	4
33.	Were you short of breath when you rested?	1	2	3	4
34.	Were you short of breath when you walked?	1	2	3	4
35.	Were you short of breath when you climbed stairs?	1	2	3	4
36.	Have you had a sore mouth or tongue?	1	2	3	4
37.	Have you had trouble swallowing?	1	2	3	4
38.	Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
39.	Have you had hair loss?	1	2	3	4
40.	Have you had pain in your chest?	1	2	3	4
41.	Have you had pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
42.	Have you had pain in other parts of your body?	1	2	3	4
	If yes, where _____				
43.	Did you take any medicine for pain?				
	1 No 2 Yes				
	If yes, how much did it help?	1	2	3	4

Слика 5: Прашалник за квалитет на животот. Преземено од (Bergman et al. 1994)

Figure 5: Quality of life questionnaire. From (Bergman et al. 1994)

4.3. Алгоритам на процесот на анализа на ексудативните плеврални ефузии и хипотези на трудот

Согласно податоците од литературата и целите на нашето истражување, предлагаме алгоритам за процесот на анализа на ексудативните плеврални ефузии, прикажан на слика 6.



Слика 6: Алгоритам на процесот на анализа на ексудативните плеврални ефузии

Figure 6: Algorithm of the process for the analysis of exudate effusions

Врз основа на поставените цели на докторската дисертација и горенаведениот алгоритам на истражувањето, поставени се следниве хипотези:

- H1: Демографските фактори и стилот на живеење имаат влијание во настанувањето на малигните промени во белодробиеето.
- H2: Хемоптизијата претставува предиктор за малигни заболувања на белодробиеето.
- H3: Малигните заболувања на белодробиеето имаат значајно влијание во појавата на ексудативните ефузии.
- H4: Торакоцентеза е значајна метода за диференцијација на плевралните ефузии.
- H5: Плевралните ефузии значајно влијаат на квалитетот на животот (QLQ-LC13).
- H6: Цитолошкиот наод по процедурата на торакоцентеза има круцијално значење во утврдување на малигните заболувања на белодробиеето.

4.4. Статистички метод

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето е направена со помош на статистичкиот програм SPSS. При обработка на избраната мостра користени се дескриптивни и компаративни статистички методи со коишто се докажуваат или отфрлаат хипотезите од нашата студија, при што се понудени соодветни заклучоци и клинички препораки.

Анализата на фреквенции, како основна статистичка метода што се користи за пресметување и прикажување на бројот и процентот на појавување на одредени категории или вредности кај истражуваните променливи, во нашето истражување се применува за утврдување на распространетоста на симптоми, дијагнози или други клинички карактеристики во избраната мостра. Резултатите се прикажани во табели или графикони, со што се овозможува јасен преглед на истражуваните појави.

Описната статистика, која овозможува систематско резимирање на демографските, клиничките и лабораториските карактеристики на пациентите

(просек, медијана, мод) и дисперзија (стандардна девијација, варијанса, минимум и максимум), во нашето истражување се користи за споредба на параметри помеѓу различни подгрупи, на пример според пол, возраст, место на живеење, пушачки статус или изложеност на ризик (инфилтративна сенка, карцином, плеврална ефузија и др.) што е од суштинско значење за истражуваните исходи.

Вкрстена табеларна анализа, како статистичка метода за испитување на поврзаноста помеѓу две категоријални променливи, во нашето истражување се користи за анализа на асоцијации помеѓу различни фактори на ризик и здравствени исходи. Овој метод се надополнува со спроведување на тестови за статистичка значајност, за да се процени дали набљудуваните разлики се резултат на случајот или постои значајно влијание меѓу променливите.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Број на пациенти и избрани податоци за анализа

Во истражувањето беа вклучени вкупно 133 пациенти со клиничка презентација на диспнеа, градна болка која перзистира, замор, хемоптизија и кашлица, со историја за минати заболувања и други коморбидни состојби. Структурата на избраните податоци е прикажана во табела 2.

Табела 2: Структура на избрани податоци

Table 2: Structure of selected data

Бр.	Категорија	Вредносни опции
1.	Возраст	Години
2.	Пол	М/Ж
3.	Живеалиште	Рурална средина/Урбана средина
4.	Пушач	Да/Не
5.	Години на пушење	0-60
6.	Цигари (дневно)	0-60
7.	Диспнеа	Има/Нема
8.	Хемоптизија	Има/Нема
9.	ЕКГ	Фреквенција
10.	Оска	Левопонирано/Деснопонирано/Нормопонирано
11.	Минати болести	Има/Негира
12.	Хоспитализација	Денови (0-20)
13.	РТГ на белите дробови	Базално/Хиларно/Апикално/Периферно/Инфилтративно лево/десно
14.	КТ на белите дробови	Базално/Хиларно/Апикално/Периферно/Инфилтративно лево/десно
15.	Лабораториски анализи	Хемограм/CRP/LDH
16.	Хистопатолошки наод	Вид на белодробниот карцином
17.	Цитолошки наод	Класификациона група (1-5)
18.	Бронхоскопија	Позитивен наод/Негативен наод

19.	Инфилтративна сенка	Базално/Хиларно/Апикално/Периферно/Инфилтративно лево/десно
20.	Ехо на белите дробови	Нема/Има/Лево/Десно/Обострано Пункција Лево/Десно/Обострано
21.	Гасни анализи	pH, PCO ₂ , PO ₂
22.	Лекување	Диуретик/Торакоцентеза/Плеуракан/Талк
23.	QLQL-LC13 score	14 прашања за нивото на квалитет на живеење (воопшто не-1, малку-2, доста многу-3 и многу-4)

Според изворот Survey Monkey (2018) (достапно online, <https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size/>, пристапено на 19.9.2025), во случаи кога се работи со точен број на општа популација, се препорачува истражувачите да ја следат логиката за креирање на мострата прикажана во табела 3.

Табела 3: Големина на мострата според популацијата

Table 3: Sample size by population

Популација	Маргинална грешка			Ниво на доверливост		
	10 %	5 %	1 %	90 %	95 %	99 %
100	50	80	99	74	80	88
500	81	218	476	176	218	286
1,000	88	278	906	215	278	400
10,000	96	370	4,900	264	370	623
100,000	96	383	8,763	270	383	660
1,000,000	97	384	9,513	271	384	664

Имајќи предвид дека кон Клиничкиот центар во Тетово гравитира населението од Полошкиот Регион со 322 605 жители (2019), нашата избрана мостра од 133 пациенти одговара на 10 % маргинална грешка.

Авторот Семујел Б. Грин во трудот „*How many subjects does it take to do a regression analysis*“ (Green 1991) предложил различни практични правила за одредување на минималниот број испитаници во мострата на едно истражување. Според него бројот на анкетираниите (N) во услови кога се анализираат (m) променливи изнесува:

$$N \geq 50 + 8 \times m$$

Бројот на променливите кои се дел од поставените хипотези на нашето истражување изнесува осум (8) и тоа: демографски фактори, стил на живеење, хемоптиза, цитолошки наод, инфилтративна сенка, плеврална ефузија, QLQ-LC13 скор и лекување на плеврална ефузија.

Равенката за минималниот број испитаници според Грин за нашето истражување (мостра = 133 испитаници) гласи:

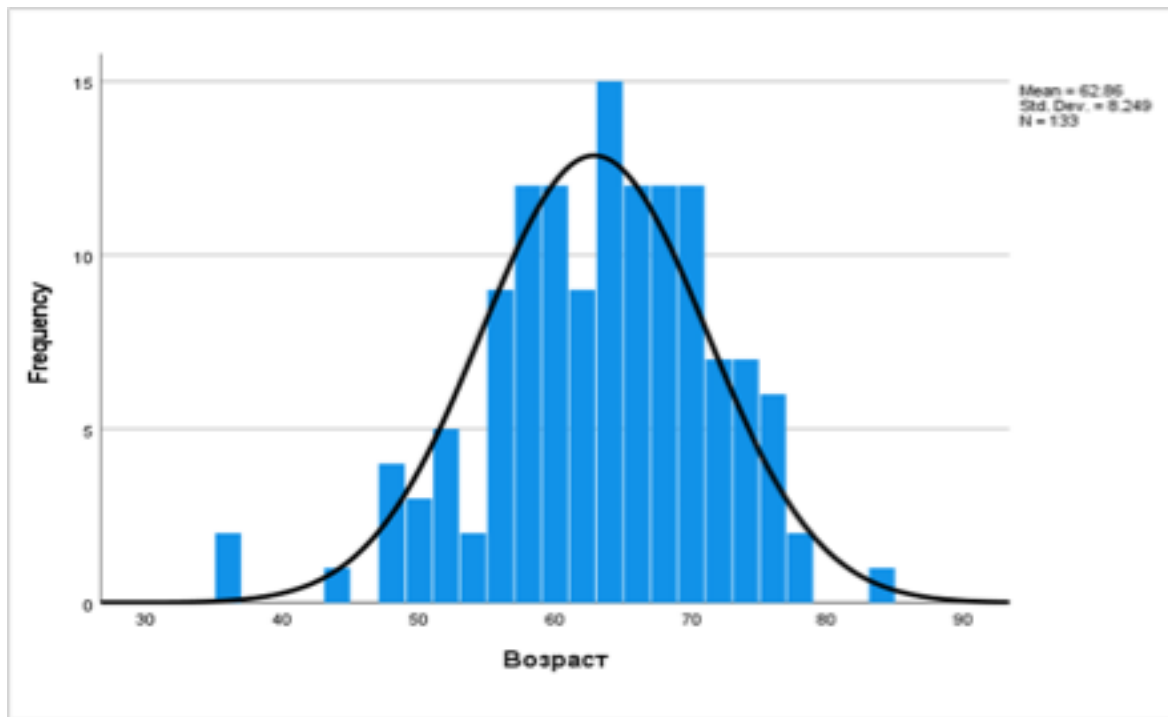
$$N \geq 50 + 8 \times m \rightarrow 133 \geq 50 + 8 \times 8 \text{ т.е. } 133 \geq 50 + 64 \rightarrow 133 \geq 114$$

Ова значи дека бројот на пациентите е адекватен и одговара со значајна доверливост за испитување (тестирање) на поставените хипотези.

5.2. Анализа на демографски податоци и животен стил

5.2.1. Возраст и пол

Од извршената анализа на мострата можеме да констатираме дека во ова истражување се опфатени пациенти од 36 до 84-годишна возраст, со средна вредност од 62,9 години и стандардна девијација $\pm 8,2$ години (графикон 1).



Графикон 1: Возраст на пациентите

Chart 1: Age of patients

Родовата структура на пациентите е 72,9 % спрема 27,1 % во доминација на машкиот спрема женскиот пол (табела 4).

Табела 4: Родова припадност на пациентите

Table 4: Gender of the patients

	Фреквенција	Процент (%)
Мажи	97	72,9
Жени	36	27,1
Вкупно	133	100,0

5.2.2. Место на живеење

Од анализата на пациентите според местото на живеење, можеме да констатираме дека доминираат пациенти од руралните средини со 61,7 % (или 82 пациенти), наспроти 38,3 % (или 51 пациент) со живеалиште во град (табела 5).

Табела 5: Место на живеење

Table 5: Place of residence

	Фреквенција	Процент (%)
Рурална средина	82	61,7
Урбана средина	51	38,3
Вкупно	133	100,0

5.2.3. Пушење, број на цигари дневно и години на пушење

Од процесираниите одговори на пациентите констатираме дека најголемиот дел, т. е. 85,7 % (или 114 пациенти) се пушачи, додека само 14,3 % (или 19 пациенти) се непушачи (табела 6).

Табела 6: Пушење

Table 6: Smoking

	Фреквенција	Процент (%)
ДА	114	85,7
НЕ	19	14,3
Вкупно	133	100,0

Во табела 7 се прикажани податоците за бројот на испушени цигари дневно.

Табела 7: Испушени цигари дневно

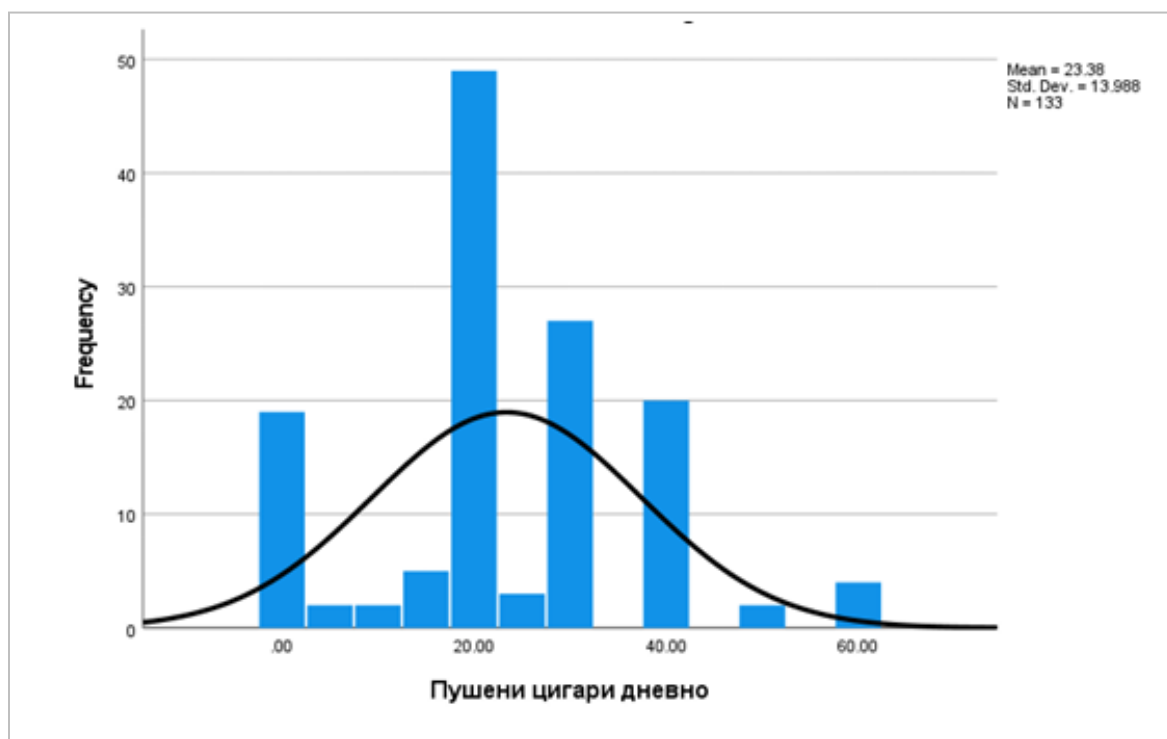
Table 7: Cigarettes smoked per day

	Фреквенција	Процент (%)	Кумулативен процент (%)
Број на цигари дневно 0	19	14,3	14,3
5	2	1,5	15,8
10	2	1,5	17,3
15	5	3,8	21,1
20	49	36,8	57,9
25	3	2,3	60,2
30	27	20,3	80,5
40	20	15,0	95,5
50	2	1,5	97,0
60	4	3,0	100,0
Вкупно	133	100,0	

Од обработените податоци од табела 7, можеме да ја констатираме следнава доминација (кај 72,1 % од испитаниците), и тоа:

1. Пушење 20 цигари дневно, 49 испитаници или 36,8 %;
2. Пушење 30 цигари дневно, 27 испитаници или 20,3 %;
3. Пушење 40 цигари дневно, 20 испитаници или 15,0 %.

Во рамките на графичкиот приказ на овие резултати (графикон 2) се прикажани исто така средната вредност (mean) и стандардната девијација (std. dev.) на бројот испушени цигари дневно за целата популација пациенти вклучени во ова истражување, што изнесуваат $23,4 \pm 14,0$ цигари дневно.

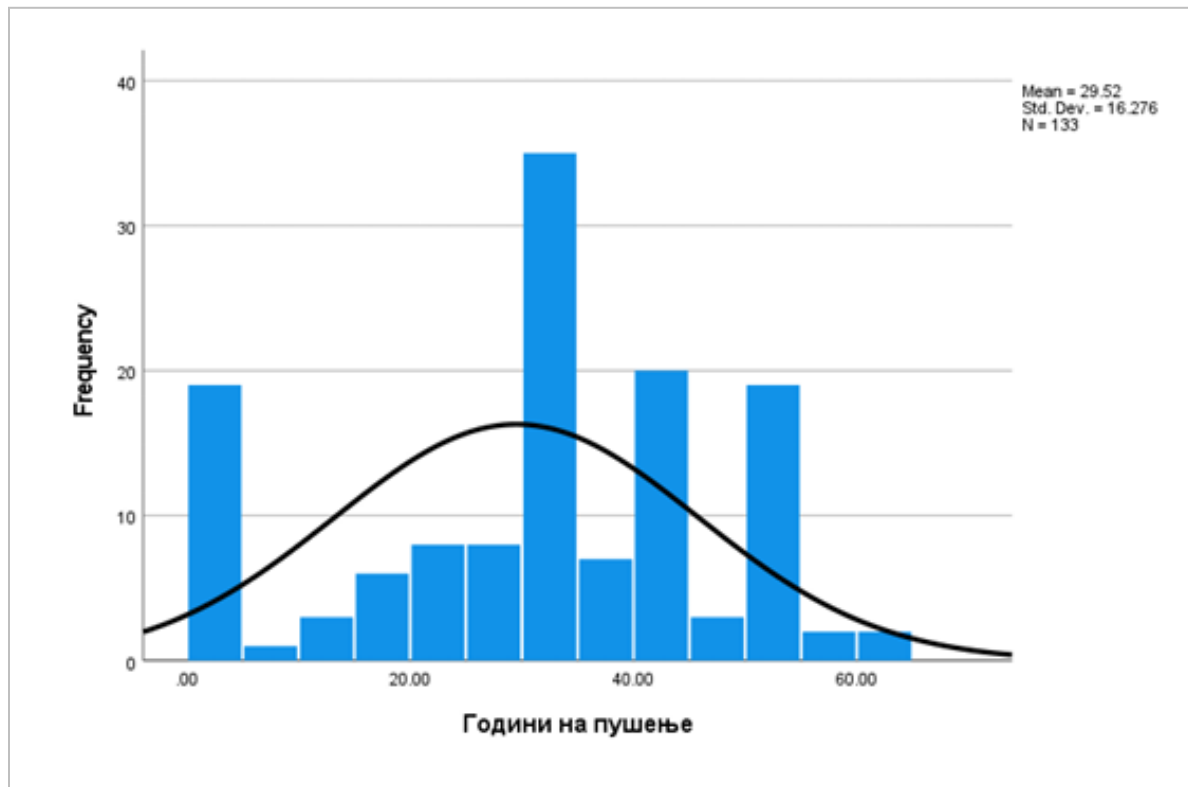


Графикон 2: Број на испушени цигари дневно

Chart 2: Number of cigarettes smoked per day

Времетраењето на пушењето се движи од 6 до 60 години, со следната доминација: 30 години, 32 испитаници (24,1 %); 40 години, 18 испитаници (13,5 %); 50 години, 18 испитаници (13,5 %).

Средната вредност на времетраењето на пушење за популацијата пациенти вклучени во ова истражување изнесува 29,5 години, со стандардна девијација од $\pm 16,3$ години (графикон 3).



Графикон 3: Години на пушење

Graph 3: Years of smoking

5.3. Анализа на анамнестичките податоци

Од обработката на анамнестичките податоци за пациентите вклучени во ова истражување, можеме да ги издвоиме следните здравствени состојби: диспнеа, хемоптизија и минати болести.

5.3.1. Диспнеа

Диспнеа е состојба кај пациентите со отежнато дишење. Од вкупниот број пациенти вклучени во ова истражување, 75,2 % или 100 пациенти се изјасниле дека имаат диспнеа, додека 24,8 % или 33 пациенти се изјасниле дека немаат (табела 8).

Табела 8: Присуство на диспнеа

Table 8: Presence of dyspnea

	Фреквенција	Процент (%)
Има	100	75,2
Нема	33	24,8
Вкупно	133	100,0

5.3.2. Хемоптизија

Хемоптизија е состојба при која пациентот искашлува крв од устата т. е. од белите дробови и трахеобронхијалното стебло. Од вкупниот број пациенти, 24,8 % или 33 пациенти се изјасниле дека имаат хемоптизија, додека 75,2 % или 100 пациенти се изјасниле дека немаат (табела 9).

Табела 9: Присуство на хемоптизија

Table 9: Presence of hemoptysis

	Фреквенција	Процент (%)
Има	33	24,8
Нема	100	75,2
Вкупно	133	100,0

5.3.3. Минати болести

Од вкупниот број пациенти (N=133), 68,4 % или 91 пациент се изјасниле дека имале минати болести, додека 31,6 % или 42 пациенти негирале, односно декларирале дека немале никакви претходни болести.

Табела 10: Минати болести

Table 10: Past illnesses

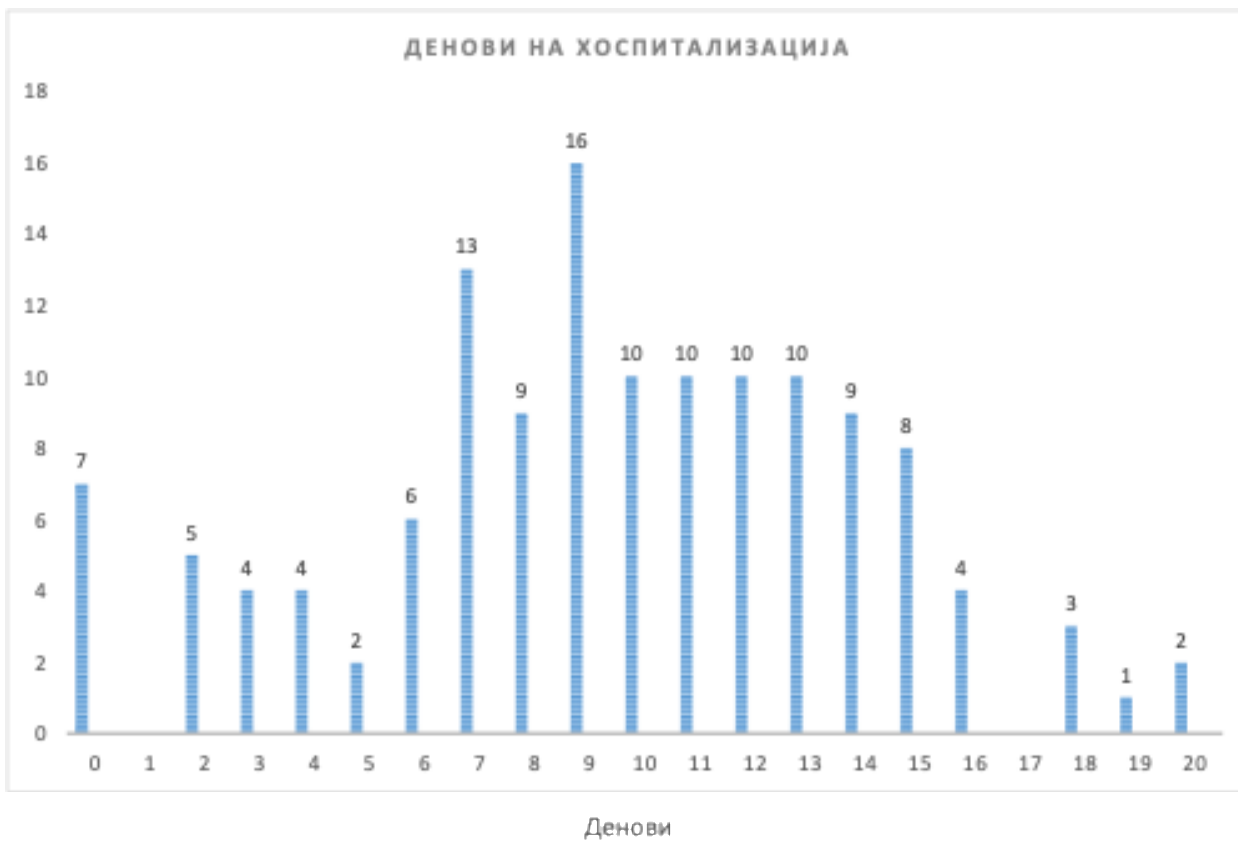
	Фреквенција	Процент (%)
Има	91	68,4
Негира	42	31,6
Вкупно	133	100,0

5.3.4. Денови на хоспитализација

Графиконот 4 ја прикажува распределбата на пациентите според времетраењето на нивната хоспитализација, изразено во денови. На хоризонталната оска се прикажани деновите на престој во болничката установа (0-20 дена), додека на вертикалната оска е прикажан бројот на пациенти кои престојувале во болничката установа соодветен број денови. Податоците укажуваат дека најголем процент од пациентите беа хоспитализирани во период од девет дена (16 пациенти), што претставува доминантна категорија во анализираната група. Значајна концентрација на случаи се забележува и во интервалот од 7 до 14 дена, каде што бројот на пациенти се движи од девет до тринаесет, што укажува на тенденција за среднорочна хоспитализација кај мнозинството пациенти.

Од друга страна, минимална фреквенција се забележува на петтиот и дваесеттиот ден, со само 2 пациенти, како и на деветнаесеттиот ден со еден пациент, што укажува на тоа дека крајно кратка или долга хоспитализација се поретки појави.

Генерално, дистрибуцијата покажува асиметричност со благо поместување кон десно, што е карактеристично за ситуации каде што поголемиот број пациенти престојуваат умерено долго во болница, додека мал дел имаат екстремно краток или продолжен престој.



Графикон 4: Денови на хоспитализација

Graph 4: Days of hospitalization

5.4. Резултати од одбрани клинички испитувања

За утврдување на актуелната состојба на пациентите направени се неколку клинички испитувања, и тоа: клиничко-биохемиски анализи, електрокардиограм (ЕКГ), рендген (РТГ), ултразвук (ЕХО), компјутеризирана томографија (КТ), бронхоскопија, цитолошки и хистопатолошки наод. Собрани се и податоци за квалитетот на живеење преку QLQ-LC13 прашалникот (скор) и на крајот се применети соодветните методи за третирање/лекување на плевралниот излив (диуретик, торакоцентеза, плеуракан, талк). Во продолжение ќе ги наведеме исходите од најрелевантните искористени методи за утврдување на болестите поврзани со белодробното.

5.4.1. Компјутеризирана томографија

Компјутеризираната томографија како дијагностичка метода дава јасна слика за промените на белодробното ткиво. Податоците за пациентите офатени во нашето истражување се прикажани во табела 11.

Табела 11: Промени утврдени со компјутеризирана томографија

Table 11: Changes determined by computed tomography

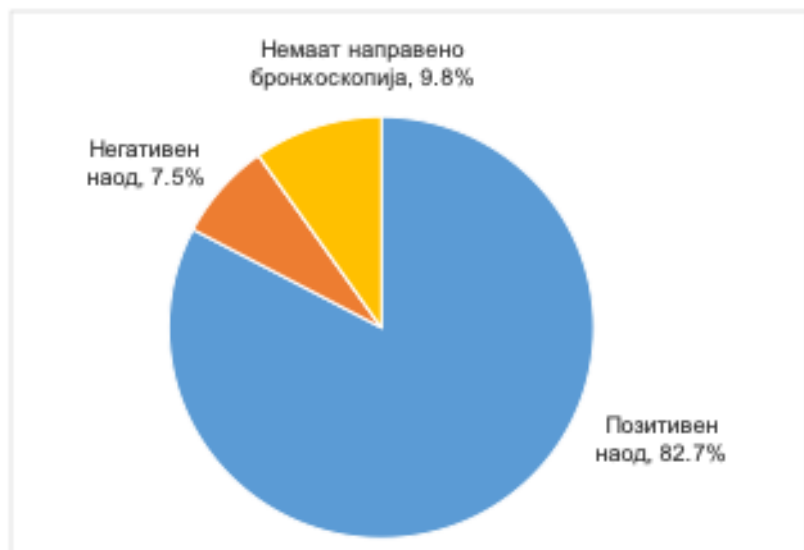
	Фреквенција	Процент (%)
Нема промени	20	15,0
Инфилтративно – лево	10	7,5
Инфилтративно – десно	3	2,3
Базално – лево	2	1,5
Базално – десно	2	1,5
Хиларно – лево	14	10,5
Хиларно – десно	12	9,0
Апикално – лево	24	18,0
Апикално – десно	41	30,8
Периферно – десно	1	0,8

Излив – лево	3	2,3
Инфилтративно – обострано	1	0,8
Вкупно	133	100

5.4.2. Бронхоскопија

Од анализираните информации за 133 пациенти за направена или не бронхоскопија доаѓаме до следните констатации:

- Позитивен наод кај 110 испитаници или 82,7 %;
- Негативен наод кај 10 испитаници или 7,5 %;
- Немаат направено бронхоскопија 13 испитаници или 9,8 %.



Графикон 5: Резултати од бронхоскопија

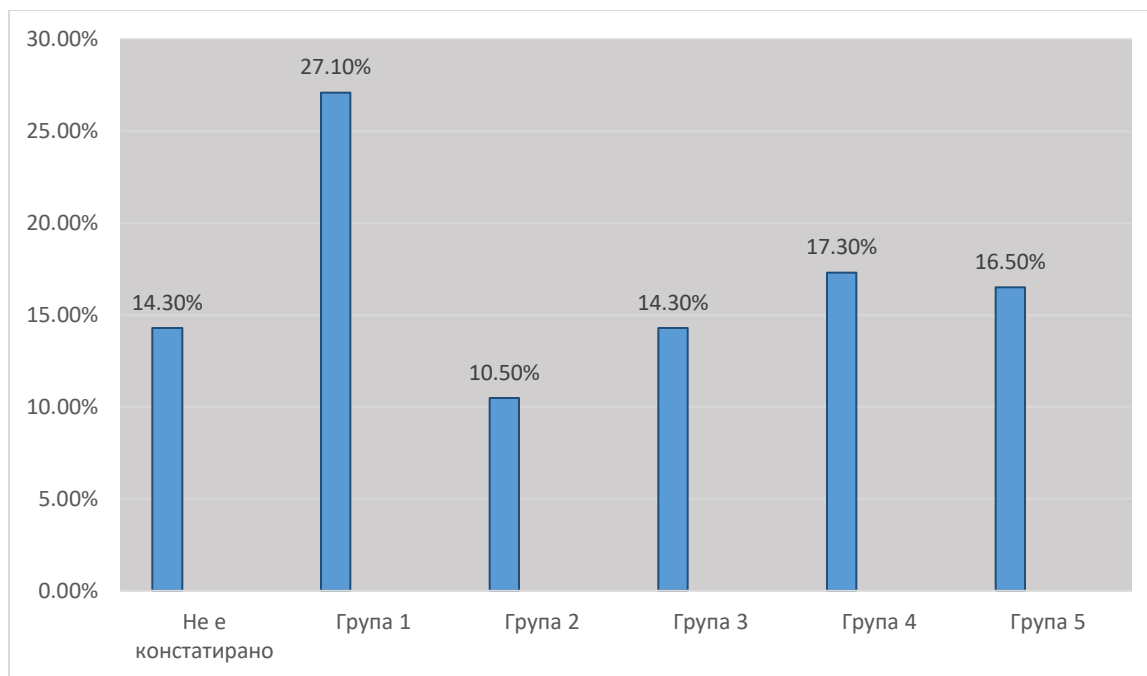
Chart 5: Bronchoscopy results

5.4.3. Цитолошка анализа

Од анализираниите податоци за 133 пациенти за направените цитолошки анализи се добиени следните наоди:

- Група 1, кај 36 пациенти или 27,1 %,
- Група 4, кај 23 пациенти или 17,3 %,
- Група 5, кај 22 пациенти или 16,5 %,
- Група 3, кај 19 пациенти или 14,3 %,
- Група 2, кај 14 пациенти или 10,5 %.

Кај 19 пациенти или 14,3 % е присутен или негативен наод (N=10) или, пак, наод не е достапен (N=9). Овие податоци се прикажани графички, во графикон 6.



Графикон 6: Резултати од цитолошка анализа

Chart 6: Results of cytological analysis

5.4.4. Хистопатолошка анализа

Од анализираните информации за направениот хистопатолошки преглед на биоптичниот материјал за 133 пациенти се добиени следните наоди: аденокарцином доминира кај 34 пациенти (25,6 %), планоцелуларен карцином е пронајден кај 32 пациенти (24,1 %) и неситноклеточен карцином кај 24 пациенти (18 %). Дијагнозата ситноклеточен карцином е констатирана кај 20 пациенти (15 %), додека 4 пациенти (3 %) се дијагностирани со секундарен депозит. Кај 10 пациенти не се пронајдени болести (негативен наод), додека за 9 пациенти резултати не се достапни (табела 12).

Табела 12: Резултати од хистопатолошка анализа

Table 12: Results of histopathological analysis

	Фреквенција	Процент (%)
Негативен наод	10	7,5
Планоцелуларен карцином	32	24,1
Ситноклеточен карцином	20	15,0
Неситноклеточен карцином	24	18,0
Аденокарцином	34	25,6
Секундарен депозит	4	3,0
Резултати не се достапни	9	6,8
Вкупно	133	100,0

5.5. Присуство на плеврална ефузија

Во фокус на нашата студија е плеврата како двојна мембрана (надворешна и внатрешна) на белите дробови. Како една од многуте болести на плеврата е плевралната ефузија (излив) чија етиологија може да биде од трансудатен и ексудатен карактер.

Од процесираниите податоци за пациентите вклучени во ова истражување, за постоење на плевралната ефузија можеме да ја констатираме следнава состојба: од 133 пациенти, кај 112 пациенти или 84,2 % е дијагностицирана плеврална ефузија, еднострано, додека само кај 1 испитаник (0,8 %) е дијагностицирана плеврална ефузија, обострано. Кај останатите 20 испитаници или 15 % од пациентите вклучени во ова истражување, плеврален излив не е дијагностициран (табела 13).

Табела 13: Присуство на плеврална ефузија

Table 13: Presence of pleural effusion

	Фреквенција	Процент (%)
Има плеврална ефузија	112	84,2
Нема плеврална ефузија	20	15,0
Има – обострано	1	0,8
Вкупно	133	100,0

5.6. Лекување – третман на плевралната ефузија

Како терапија за третман на плевралната ефузија се применуваат: диуретици (фуросемид/ едемид), торакоцентеза, плеуракан, талк и др.

Од процесираниите податоци за 133 пациенти вклучени во нашето истражување, добиени се следните резултати:

1. Торакоцентеза – иако е инвазивен медицински третман за отстранување на течност или воздух од плевралниот простор, е најкористена процедура, односно кај 52 испитаници или 39,1 %;
2. Диуретик – користен е кај 37 испитаници или 27,8 %;
3. Плеуракан – користен е кај 21 испитаник или 15,8 %;
4. Талк – користен е кај 3 испитаници или 2,3 %;
5. Без терапија (нема плеврален излив) – 20 испитаници или 15 %.

Овие податоци се прикажани во табела 14.

Табела 14: Вид на лекување

Table 14: Type of treatment

	Фреквенција	Процент (%)
Без терапија	20	15,0
Диуретици	37	27,8
Торакоцентеза	52	39,1
Плеуракан	21	15,8
Талк	3	2,3
Вкупно	133	100,0

5.7. Компаративна анализа на одбрани клинички испитувања

Понатаму, изработени се неколку компаративни анализи од податоците собрани во рамките на ова клиничко истражување.

5.7.1. Сооднос помеѓу хистопатолошки наод и плеврална ефузија

Анализата на соодносот помеѓу хистопатолошкиот наод и присуството на плеврална ефузија ги покажа следните резултати:

1. Од вкупниот број $n=24$ пациенти со неситноклеточен карцином само кај еден пациент е присутен плеврален излив обострано, 21 пациент имаат плеврален излив еднострано, а кај 2 пациенти не е констатиран плеврален излив.
2. Од вкупниот број $n=20$ пациенти со ситноклеточен карцином, 18 пациенти имаат плеврален излив еднострано, а кај 2 пациенти не е евидентирано присуство на плеврален излив.
3. Од вкупниот број $n=32$ пациенти со планоцелуларен карцином, 25 пациенти имаат едностран плеврален излив, а само кај 7 пациенти плеврален излив не е присутен.
4. Од вкупниот број $n=34$ пациенти со аденокарцином, 30 пациенти имаат плеврален излив, а само кај 4 пациенти не е потврден плеврален излив.
5. Од групата пациенти со секундарен депозит ($n=4$), 2 пациенти имаат плеврален излив, а исто така и кај 2 не е потврдано присуството на излив.

Овие резултати се прикажани во графикон 7.



Графикон 7: Хистопатолошки наод и плеврална ефузија

Chart 7: Histopathological findings and pleural efusion

5.7.2. Сооднос помеѓу тип на карцином и квалитет на животот

Од анализата на соодносот помеѓу типот на карцином и квалитетот на животот ги добивме следните податоци:

1. Во групата пациенти со аденокарцином ($n=34$), 17 пациенти имаат умерени симптоми и проблеми со квалитет на животот, 14 пациенти имаат благи симптоми и проблеми со квалитет на животот, а само 3 пациенти имаат тешки симптоми и проблеми со квалитет на животот.
2. Кај пациенти со неситноклеточен карцином ($n=24$), еден пациент има тешки симптоми и проблеми со квалитет на животот, еден пациент нема симптоми и проблеми со квалитет на животот, 13 пациенти имаат умерени симптоми и проблеми со квалитет на животот, а 9 пациенти имаат благи симптоми и проблеми со квалитет на животот.

3. Во групата пациенти со ситноклеточен карцином, (n=20), 14 пациенти имаат умерени симптоми и проблеми со квалитет на животот, додека 6 пациенти имаат благи симптоми и проблеми со квалитет на животот.
4. Кај пациенти со планоцелуларен карцином (n=32), еден пациент има тешки симптоми и проблеми со квалитет на животот, 24 пациенти имаат умерени симптоми и проблеми со квалитет на животот, а 7 пациенти имаат благи симптоми и проблеми со квалитет на животот.
5. Кај пациенти со секундарен депозит (n=4), 3 пациенти имаат умерени симптоми и проблеми со квалитет на животот, а еден пациент има благи симптоми и проблеми со квалитет на животот.



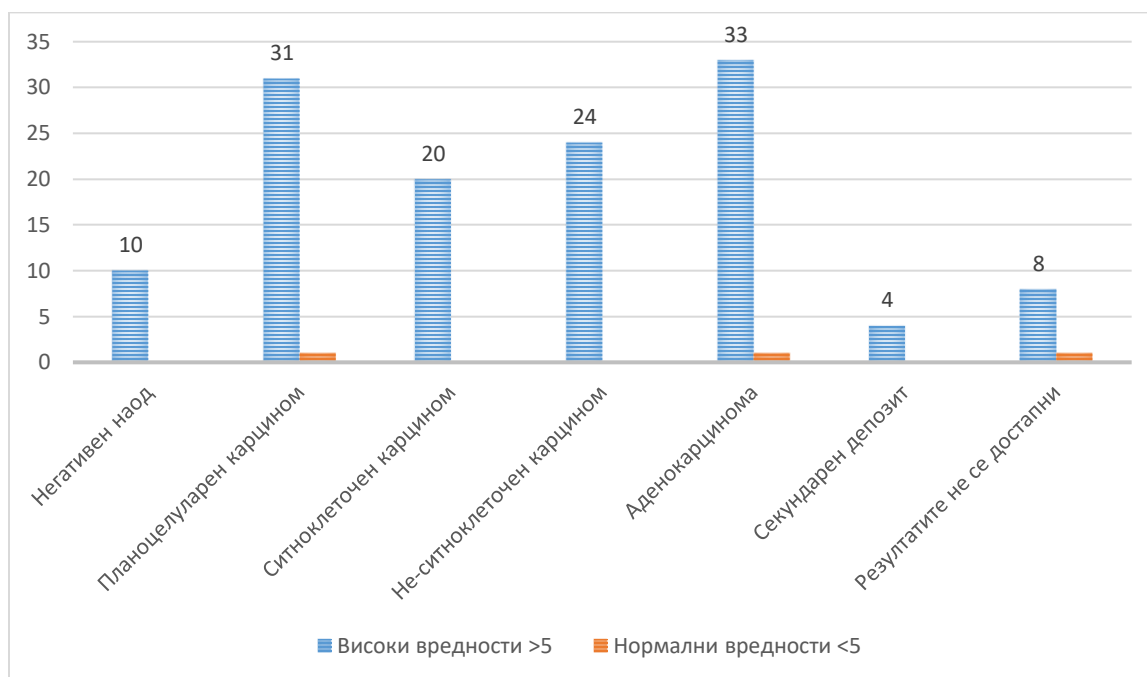
Графикон 8: Типови на карцином и квалитет на животот

Chart 8: Type of cancer and quality of life

5.7.3. Сооднос помеѓу тип на карцином и Ц-реактивен протеин

Во однос на серумските концентрации на Ц-реактивен протеин (CRP), истите беа покачени кај речиси сите пациенти опфатени во нашето истражување. Единствено во групите пациенти со планоцелуларен карцином и аденокарцином имаше по еден пациент со нормални вредности на CRP.

Овие резултати се прикажани во графикон 9.



Графикон 9: Типови на карцином и CRP

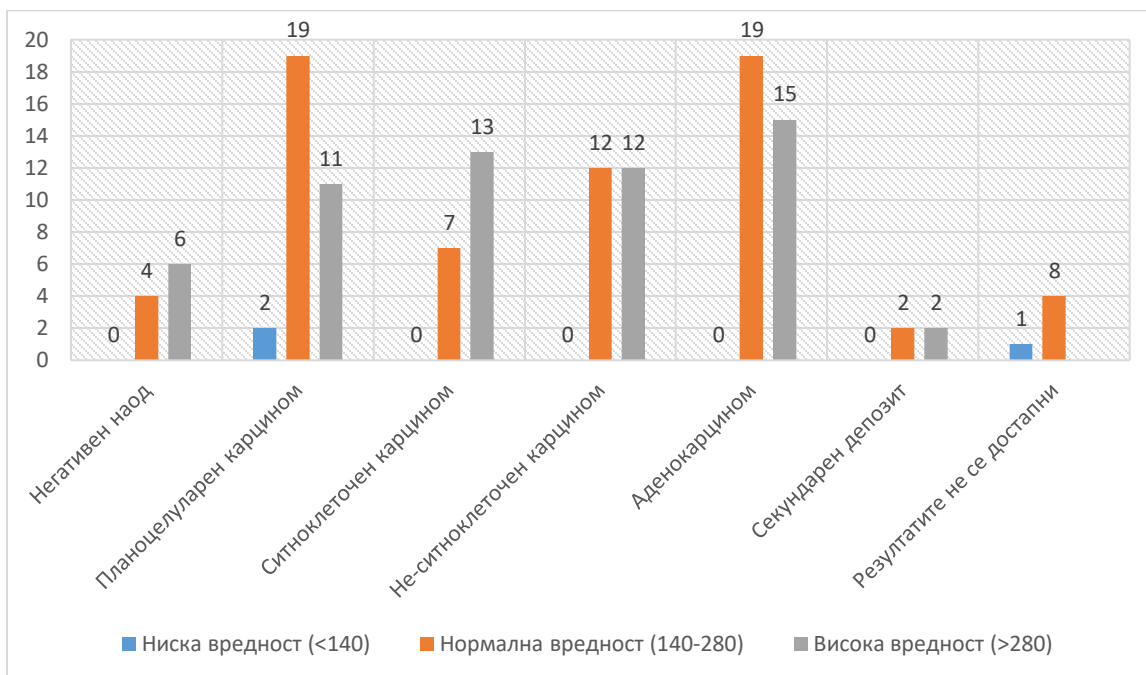
Chart 9: Type of cancer and CRP

5.7.4. Сооднос помеѓу тип на карцином и LDH

Кај пациентите со планоцелуларен карцином 2 пациенти имаат ниска вредност на LDH, нормална вредност на LDH имаат 19 пациенти и 11 пациенти имаат висока вредност на LDH. Кај пациенти со ситноклеточен карцином, 7 пациенти имаат нормални вредности на LDH, а 13 пациенти имаат високи вредности на LDH. Од групата пациенти со неситноклеточен карцином, 12 пациенти

имаат нормални вредности на LDH, исто така и 12 пациенти имаат високи вредности на LDH. Кај пациенти со аденокарцином, 19 пациенти имаат нормални вредности на LDH, а високи вредности имаат само 15 пациенти. Кај пациенти со секундарен депозит, по 2 пациенти имаат нормални вредности, односно високи вредности на LDH.

Овие резултати се прикажани во графикон 10.

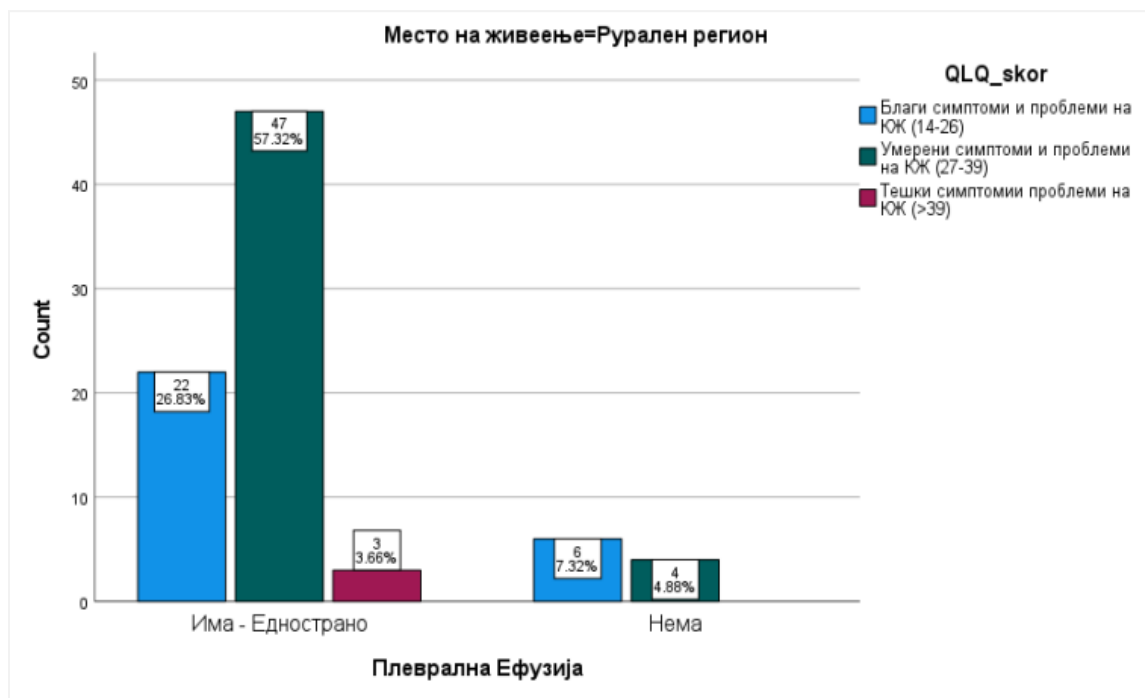


Графикон 10: Типови на карцином и LDH

Chart 10: Types of cancer and LDH

5.7.5. Сооднос помеѓу присуство на плеврална ефузија, квалитет на живот и место на живеење

Меѓу пациентите со едностран плеврален излив кои живеат во рурални средини, 22 пациенти пријавиле благи симптоми со минимално влијание врз квалитетот на животот, додека 47 пациенти имале умерени симптоми и соодветни ограничувања во секојдневните активности. Тешки симптоми и значително нарушување на квалитетот на животот биле присутни кај 3 пациенти. Кај пациентите кај кои плеврален излив не е регистриран, 6 пациенти пријавиле благи, а 4 пациенти умерени симптоми со ограничување на квалитетот на животот (графикон 11).

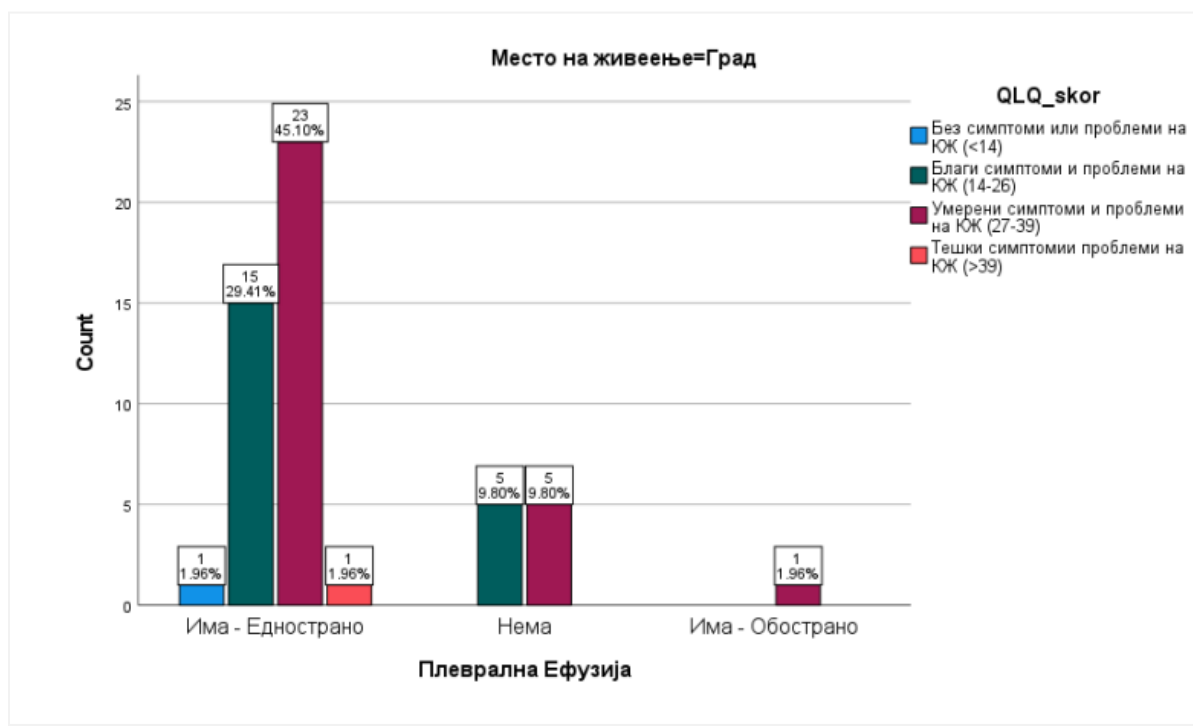


Графикон 11: Плеврална ефузија, QLQ-LC 13 и рурален регион

Chart 11: Pleural effusion, QLQ-LC 13 and rural region

Меѓу пациентите кои живеат во урбано подрачје и имаат едностран плеврален излив, 1 пациент не пријавил нарушување на квалитетот на животот,

додека 15 пациенти имале благи симптоми и минимално влијание врз квалитетот на животот. Најголем дел од пациентите, 23 имале умерени симптоми со значајно нарушување на квалитетот на животот. Со обостран плеврален излив е регистриран еден пациент кој пријавил умерени симптоми и ограничувања во квалитетот на животот. Меѓу пациентите кај кои плеврален излив не е регистриран, 5 пациенти пријавиле благи, а исто толку пациенти пријавиле умерени симптоми и нарушувања на квалитетот на животот (графикон 12).



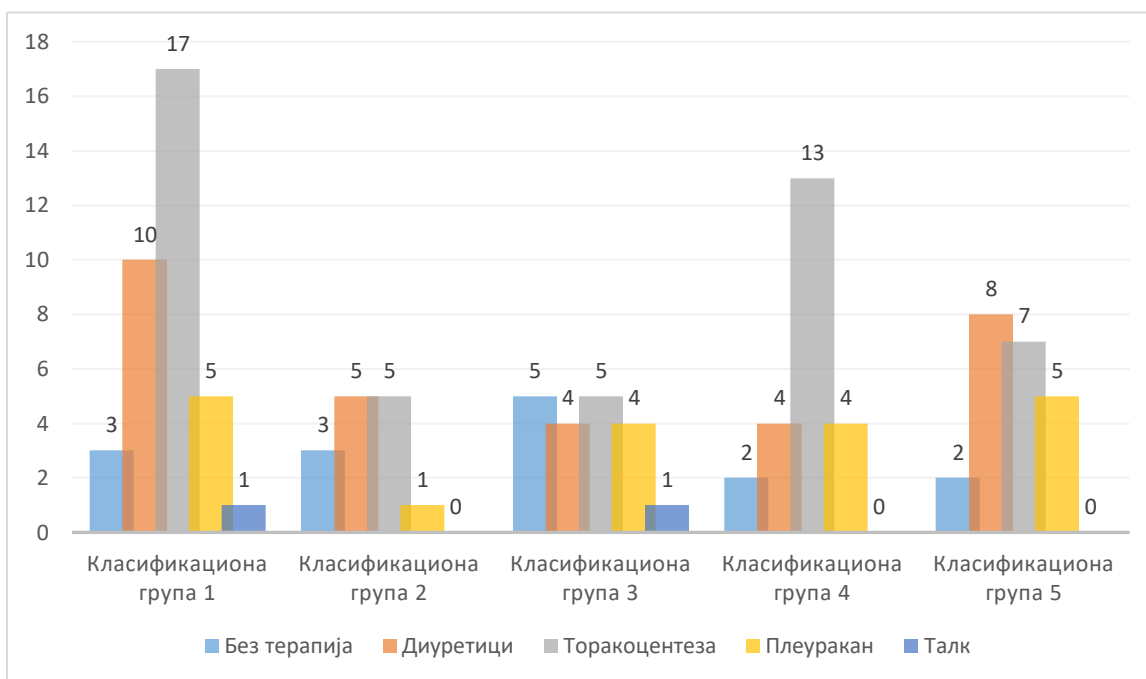
Графикон 12: Плеврална ефузија, QLQ-LC-13 и урбан регион

Chart 12: Pleural effusion, QLQ-LC-13, and urban region

5.7.6. Сооднос помеѓу тип на карцином и начин на лекување на плеврална ефузија

Во следниот графикон е прикажан типот на лекување според класификациона група. Од пациентите со класификациона група 1, 3 пациенти се без терапија, 10 пациенти се лекувани со диуретици, кај 17 пациенти е направено

торакоцентеза, 5 пациенти се лекувани со плеуракан и 1 со талк. Од пациентите со класификациона група 2, 3 пациенти се без терапија, 5 пациенти се лекувани со диуретици, 5 пациенти се подложени на торакоцентеза и еден е лекуван со плеуракан. Кај оваа група пациенти талкот не е користен. Од пациентите со класификациона група 3, 5 пациенти се без терапија, 4 испитаници се лекувани со диуретици, кај 5 пациенти е користена торакоцентеза, 4 пациенти со плеуракан и еден е лекуван со талк. Кај пациенти со класификациона група 4, 2 пациенти се без терапија, 4 се лекувани со диуретици, кај 13 пациенти е направено торакоцентеза, 4 пациенти се лекувани со плеуракан. Талкот не е користен. Кај пациенти со класификациона група 5, 2 пациенти се без терапија, 8 пациенти се лекувани со диуретици, кај 7 пациенти е направено торакоцентеза, 5 пациенти се лекувани со плеуракан. Кај оваа група талкот не е користен.



Графикон 13: Тип на лекување на плеврална ефузија vs класификациона група

Chart 13: Type of pleural effusion treatment vs. classification group

5.8. Резултати од тестирање на хипотезите

H1: Демографските фактори и стилот на живеење имаат влијание во настанувањето на малигните промени во белодробиеето.

- H1a: Демографските фактори и стилот на живеење немаат влијание во настанувањето на малигните промени во белодробиеето.

Од добиените резултати за поврзаноста на демографските фактори и стилот на живеење врз настанувањето на малигните промени во белодробиеето ги даваме следниве констатации:

- Вкупно анализирани пациенти во руралниот регион се 82 (61,7 % од мострата) од кои 62 мажи и 20 жени, додека во градски (урбан) регион се 51 (38,3 % од мострата) од кои 35 мажи и 16 жени.
- Во руралните средини 71 од 82 пациенти или 86,6 % имаат малигни промени во белодробните органи, додека во урбаните средини 48 од 51 пациент или 94,1 % имаат малигни промени во белодробните органи, т. е. местото на живеење има влијание во појавата на малигните заболувања.
- Во руралните средини 17/20 пациенти од женски пол или 85 %, како и 54/62 пациенти од машки пол или 87,1 % се изложени на малигни промени во белодробните органи, додека во градските подрачја нема жени помеѓу пациентите со малигни промени, но доминираат пациентите од машкиот пол со 32/35 или 91,4 %. Тоа значи дека женскиот пол во руралните средини е со поголема веројатност да има малигни заболувања на белодробиеето наспроти жените од урбаните средини. Но, сепак, машките пациенти доминираат со 86/97 или 88,66 % (од машките пациенти) се со малигни последици.
- Пациентите над 48 години до 74 години се идентификувани со малигни заболувања во белодробните органи со доминација на машкиот пол.
- Сите пациенти на возраст од 48, 59, 62, 66, 69, 72, 73, 74 и 75 години од нашата мостра се со малигни заболувања во белодробните органи. Од аспект на последователни години јасно се гледа дека пациентите од трета

доба од 72, 73, 74 и 75 години се со најголем потенцијал за добивање на малигни заболувања на белодробните органи.

Од извршената анализа на пациентите вклучени во истражувањето од аспект на стилот на живеење, полот и белодробните заболувања се добиваат значајни резултати и можеме да констатираме:

- Вкупно пушачи се 114 пациенти (85,7 % од мострата) од кои 89 мажи (78,1 % од групата пушачи) и 25 жени (21,9 % од групата пушачи). Од вкупно 89 пациенти од машки пол, 74 или 83,1 % се дијагностицирани со белодробни заболувања, додека кај пациентите од женски пол процентот изнесува 100 % т. е. сите 25 пациентки се заболени. Овие податоци говорат дека жените кои пушат се повеќе предиспонирани за добивање на респираторни заболувања.

- Вкупно непушачи се 19 пациенти (14,3 % од мострата) од кои 8 мажи (42,1 % од групата непушачи) и 11 жени (57,9 % од групата непушачи). Од вкупно 8 машки пациенти, 6 пациенти (75 %) се дијагностицирани со белодробни заболувања, додека од 11 женски пациенти, 8 пациентки (72,7 %) се со белодробни заболувања.

- Можеме да констатираме дека пушењето има поврзаност со појавата на белодробни заболувања бидејќи од групата 114 пациенти пушачи, 86,8 % (99 пациенти) се дијагностицирани со белодробни заболувања, додека кај непушачите овој број е 14 пациенти од 19 или 73,7 % што е за 13,1 процентни поени помалку.

Од сета наша анализа на демографските фактори и стилот на живеење можеме да констатираме дека тие имаат значајно влијание во настанувањето на белодробните малигни заболувања.

Затоа можеме да ја прифатиме хипотезата 1.

H2: Хемоптизата како предиктор за малигни заболувања на белодробиеето.

- **H2a: Хемоптизата не е предиктор за малигни заболувања на белодробиеето.**

Од тестираните резултати за поврзаноста помеѓу присуството на хемоптиза (крварење од респираторниот тракт) и наодите од компјутерска томографија се добиваат следниве параметри:

Chi-Square TEST & Fisher's exact Test				
Pearson chi2(11) =	=	8.8544	Pr =	0.635
Likelihood-ratio chi2(11)	=	10.6237	Pr=	0.475
Cramér's V	=	0.258		
Gama	=	-0.1414	ASE=	0.137
Kendall's tau-b	=	-0.0777	ASE=	0.075
Fisher's exact	=	0.764		

Коментар на статистичките тестови

- **Пирсонов χ^2 тест ($\chi^2 = 8.8544$, $p = 0.635$)** → Висока р-вредност укажува дека нема значајна асоцијација помеѓу хемоптизата и КТ наодите.
- **Likelihood-ratio χ^2 ($\chi^2 = 10.6237$, $p = 0.475$)** → Потврдува сличен заклучок како Пирсоновиот тест.
- **Крамерова V (0.2580)** → Укажува на слаба врска помеѓу двете варијабли.
- **Гама (-0.1414) и Kendall's tau-b (-0.0777)** → Ниска и негативна асоцијација, што значи дека нема значајна корелација.
- **Fisher's exact (0.764)** → Потврдува дека **нема значајна поврзаност** помеѓу присуството на хемоптиза и КТ наодите.

Хипотезата 2 се одбива бидејќи нема статистички значајна поврзаност/асоцијација помеѓу присуството на хемоптиза и различните наоди на компјутерска томографија.

Но втората хипотеза ја анализираме и од аспект на поврзаноста помеѓу присуството на хемоптиза (крварење од респираторниот тракт) и наодите од бронкоскопија.

Добиените резултати од **Chi-Square TEST & Fisher's exact Test** се како што следува:

Chi-Square TEST & Fisher's exact Test				
Pearson chi2(11) =	=	0.8854	Pr =	0.642
Likelihood-ratio chi2(11)	=	0.9571	Pr=	0.62
Cramér's V	=	0.0816		
Gama	=	-0.1019	ASE=	0.247
Kendall's tau-b	=	-0.0314	ASE=	0.076
Fisher's exact	=	0.789		

Коментар на статистичките тестови:

- **Пирсонов χ^2 тест ($\chi^2 = 0.8854$, $p = 0.642$)** → Висока p-вредност укажува дека нема значајна асоцијација помеѓу хемоптизата и бронкоскопски наод.
- **Likelihood-ratio χ^2 ($\chi^2 = 0.9571$, $p = 0.62$)** → Потврдува сличен заклучок како Пирсоновиот тест.
- **Крамерова V (0.0816)** → Вредноста е многу ниска (близу до нула), што значи дека врската помеѓу променливите е многу слаба.
- **Гама (-0.1019) и Kendall's tau-b (-0.0314)** → Овие две мерки ја оценуваат врската помеѓу рангираните (ординални) променливи. Негативните вредности покажуваат слаба обратна (негативна) корелација, но истата не е значајна, бидејќи стандардната грешка (ASE) е поголема од самите вредности на мерките.
- **Fisher's exact (0.789)** → Потврдува дека нема значајна поврзаност помеѓу присуството на хемоптиза и бронкоскопскиот наод.

Хипотезата 2 се одбива бидејќи нема статистички значајна поврзаност/асоцијација помеѓу присуството на хемоптиза и различните наоди на бронкоскопија.

Н3: Малигните заболувања на белодробие то имаат значајно влијание во појавата на ексудативните ефузии.

- **H3a: Малигните заболувања на белодробното немаат значајно влијание во појавата на ексудативните ефузии.**

Врз основа на добиените резултати од хистопатолошките наоди и плевралните ефузии како и со **Chi-Square TEST & Fisher's exact Test** се добива следново:

Chi-Square TEST & Fisher's exact Test				
Pearson chi2(12) =	=	14.306	Pr =	0.282
Likelihood-ratio chi2(11)	=	13.1391	Pr=	0.359
Cramér's V	=	0.2319		
Gama	=	-0.2199	ASE=	0.166
Kendall's tau-b	=	-0.104	ASE=	0.079
Fisher's exact	=	0.17		

Коментар на статистичките тестови:

- **Pearson Chi-Square ($\chi^2 = 14.306$, $df = 12$, $p = 0.282$).** P-вредноста (0.282) е значително поголема од вообичаениот праг на значајност (0.05), што значи дека **нема статистички значајна асоцијација** помеѓу хистопатолошки наод и плеврална ефузија.
- **Likelihood-Ratio Chi-Square ($\chi^2 = 13.1391$, $df = 12$, $p = 0.359$).** Овој тест, кој е покорисен кај помали примероци, дава сличен резултат ($p = 0.359$), дополнително потврдувајќи дека нема статистички значајна врска меѓу хистопатолошки наод и плеврална ефузија.
- **Cramér's V = 0.2319.** Овој коефициент ја мери јачината на асоцијацијата меѓу двете променливи. Вредноста 0.2319 укажува на слаба до умерена врска, но без статистичка значајност.
- **Fisher's Exact Test ($p = 0.170$).** Овој тест е покорисен кај мали фреквенции во одредени ќелии. Вредноста $p = 0.170$ е исто така поголема од 0.05, што значи дека **нема статистички значајна врска**.

Хистопатолошкиот наод укажува слаба до умерена врска со појава на плеврална ефузија, но без статистичка значајност, па затоа и **се одбива хипотезата 3**. Со тоа се прифаќа алтернативната 3. хипотеза: Малигните заболувања на белодробното немаат значајно влијание во појавата на ексудативните ефузии.

H4: Торакоцентезата е значајна метода за диференцијација на плевралните ефузии.

- **H4a: Торакоцентезата не е значајна метода за диференцијација на плевралните ефузии.**

Врз основа на добиените резултати од поврзаноста на методите на лекување со посебен акцент на торакоцентезата и плевралните ефузии, како и направениот **Chi-Square TEST & Fisher's exact Test** се добива следново:

Chi-Square Test & Fisher's Exact Test				
Pearson chi2(12) =	=	138.2024	Pr =	0.00
Likelihood-ratio chi2(11)	=	116.0192	Pr=	0.00
Cramér's v	=	0.7208		
Gama	=	-0.9073	ASE=	0.09
Kendall's tau-b	=	-0.5484	ASE=	0.069
Fisher's exact	=	0.00		

Коментар на статистичките тестови:

- **Хи-квадрат тестови (Pearson & Likelihood-ratio).** Вредностите на χ^2 (138.2024 и 116.0192) се многу високи. Р-вредноста (Pr = 0) покажува дека асоцијацијата меѓу променливите е статистички значајна на кој било вообичаен праг на значајност (на пр. 0.05, 0.01).
- **Cramér's V (0.7208).** Високата вредност (блиску до 1) укажува на силна асоцијација меѓу променливите.
- **Мерки на редоследна поврзаност (Gamma & Kendall's tau-b).** Негативните вредности на γ (-0.9073) и τ -b (-0.5484) укажуваат на силна негативна асоцијација: кога една променлива расте, другата има тенденција да опаѓа. ASE вредностите (0.09 и 0.069) се релативно мали, што сугерира стабилност на овие проценки.
- **Fisher's exact test (0).** Покажува дека врската меѓу променливите е исклучително значајна.

Бидејќи постои силна и статистички значајна врска меѓу Лекување * Плеврална ефузија се прифаќа **H4: Торакоцентеза е значајна метода за диференцијација на плевралните ефузии**. Негативните коефициенти на редоследна поврзаност укажуваат на обратна релација, односно со пораст на лекувањето се намалуваат плевралните ефузии.

H5: Плевралните ефузии значајно влијаат на квалитетот на животот (QLQ-LC13).

- **H5a: Плевралните ефузии не влијаат значајно на квалитетот на животот (QLQ LC13).**

Врз основа на добиените резултати од поврзаноста на плевралните ефузии и квалитетот на животот на пациентот (QLQ-LC13), како и направениот **Chi-Square TEST & Fisher's exact Test** се добива следново:

Chi-Square Tests				
Место на живеење		Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Рурален регион	Pearson Chi-Square	3.548 ^b	2	0.170
	Likelihood Ratio	3.672	2	0.159
	Linear-by-Linear Association	3.437	1	0.064
	N of Valid Cases	82		
Град	Pearson Chi-Square	1.682 ^c	6	0.947
	Likelihood Ratio	2.415	6	0.878
	Linear-by-Linear Association	0.001	1	0.975
	N of Valid Cases	51		
Total	Pearson Chi-Square	4.700 ^a	6	0.583
	Likelihood Ratio	5.601	6	0.469
	Linear-by-Linear Association	1.859	1	0.173
	Fisher's exact			0.375
	N of Valid Cases	133		

Коментар на статистичките тестови:

Бидејќи добиените вредности за град и вкупно се многу незначајни ќе ги коментираме резултатите само за рурални средини.

- **Pearson Chi-Square χ^2 тест ($\chi^2 = 3.548$, $df = 2$, $p = 0.170$).** P-вредноста (0.170) е поголема од 0.05. $P = 0.175$ сугерира дека нема доволно статистичка значајност на ниво на стандардно $P = 0.001$, $P = 0.05$ или $P = 0.1$), но не значи дека врската/ефектот не постои – можеби само не е доволно силна или примерокот не е доволен за да ја открие.
- **Likelihood Ratio χ^2 ($\chi^2 = 3.672$, $df = 2$, $p = 0.159$).** Овој тест дава сличен резултат како Пирсоновиот, со p-вредност од 0.159, што исто така покажува недостаток на значајна врска.
- **Линеарна асоцијација ($\chi^2 = 3.437$, $df = 1$, $p = 0.064$).** Оваа вредност е блиску до прагот на значајност (0.05), што може да укажува на потенцијален тренд, но сè уште нема доволно докази за да се смета за значаен. P-вредноста од 0.064 кај тестот за линеарна асоцијација сугерира дека би можел да постои слаб тренд, кој можеби би станал статистички значаен со еден поголем примерок.

Хипотеза 5: Плевралните ефузии значајно влијаат на квалитетот на животот (QLQ-LC13) на ниво на цела мостра се одбива. Но на ниво на рурални средини, базирајќи се на линеарна асоцијација ($\chi^2 = 3.437$, $df = 1$, $p = 0.064$) со степен на значајност 90 % ($p = 0.064 < 0.1$) или пак на интервал на доверливост (Confidence Level, CL) од $\alpha = 83$ % (Pearson Chi-Square & Likelihood Ratio) **хипотезата може да се прифати.**

H6: Цитолошкиот наод по процедурата на торакоцентеза има круцијално значење во утврдување на малигните заболувања на белодробие.

- **H6a: Цитолошкиот наод по процедурата на торакоцентеза нема круцијално значење во утврдување на малигните заболувања на белодробие.**

Врз основа на добиените резултати од поврзаноста на цитолошкиот наод по процедурата на торакоцентеза и малигните заболувања на белодробие, како и направениот **Chi Square TEST & Fisher's exact Test** се добива следново:

Chi-Square Tests				
Место на живеење		Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Рурален регион	Pearson Chi-Square	13.235 ^b	20	0.867
	Likelihood Ratio	12.689	20	0.890
	Linear-by-Linear Association	0.648	1	0.421
	N of Valid Cases	82		
Град	Pearson Chi-Square	15.340 ^c	20	0.757
	Likelihood Ratio	15.691	20	0.736
	Linear-by-Linear Association	0.175	1	0.676
	N of Valid Cases	51		
Total	Pearson Chi-Square	17.341 ^a	20	0.631
	Likelihood Ratio	18.184	20	0.575
	Linear-by-Linear Association	0.771	1	0.380
	N of Valid Cases	133		

Коментар на статистичките тестови:

Од гореизнесените резултати јасно се гледа дека резултатите од тестовите Pearson Chi-Square, Likelihood Ratio, Linear-by-Linear Association, како за руралните така и за градските средини се незначајни ($p > 0.05$), па затоа се отфрла основната хипотеза и се прифаќа алтернативната хипотеза (**H_{6a}**) **Цитолошкиот наод по процедурата на торакоцентеза нема круцијално значење во утврдување на малигните заболувања на белодробие.**

6. ДИСКУСИЈА

Плевралниот излив претставува сериозен медицински проблем со широк спектар на етиологии. Според различни студии, најчестите причини за плеврален излив се срцева слабост, пневмонија и малигни заболувања. На пример, покажано е дека најголемиот дел од ексудативните изливи се појавуваат како резултат на малигни заболувања, особено белодробен карцином, до 40 % од сите случаи на плеврален излив (Hughes & Carmichael 2022). Во исто време, трансудативните изливи, кои се поврзани со срцева слабост или цироза, се почести и често се дијагностицираат како дел од хронични заболувања на срцето и црниот дроб. Истражувањата покажуваат дека дијагностиката и третманот на плевралниот излив не можат да бидат успешни без детална анализа на плевралната течност. Според Light, анализата на плевралната течност е клучна за разликување на трансудативните и ексудативните изливи, што ја насочува терапевтската стратегија. Важноста на анализата е потврдена и во студијата на Sahn, која истакнува дека одредувањето на протеини, LDH и број на клетки во плевралната течност може да има значителен дијагностички удел (Sahn 2012). Торакоцентезата, како дијагностичка така и терапевтска, продолжува да игра централна улога во менаџирањето на пациентите со плеврален излив (Duong et al. 2025). Студиите покажуваат дека иако торакостомијата може да биде потребна во одредени случаи, торакоцентезата е минимално инвазивна и ефективна техника која може да доведе до брзо олеснување на симптомите и да овозможи поточна дијагноза.

Истовремено, управувањето со основната причина за плевралниот излив е од суштинско значење за спречување на рецидиви и компликации. Во многу случаи е покажано дека третманот на основните болести како што се срцева слабост или карцином, значително го намалува ризикот од повторување на изливите. На пример, пациенти со срцева слабост и ефективна терапија за срцева инсуфициенција имаат значително помал ризик од повторен плеврален излив, што укажува на важноста на мултидисциплинарниот пристап во третманот на овие пациенти.

Неодамнешни студии покажуваат дека плевралниот излив има висока поврзаност со зголемената смртност, особено кај пациенти со малигни заболувања (Roberts et al. 2010). Така, на пример, ретроспективна анализа на пациенти со плеврален излив поврзан со белодробниот карцином покажала дека околу 50 % од пациентите развиваат рецидивирачки изливи, кои се поврзани со пониска прогноза на преживување. За разлика од тоа, пациенти со трансудативни изливи, кои обично се предизвикани од срцева слабост или цироза, покажале подобри исходи по соодветен третман на основната болест.

Плевралниот излив е клиничка состојба која вклучува акумулација на течност во плевралниот простор и која може да биде резултат на различни етиологии. Различните видови на плеврални изливи, трансудативни и ексудативни, имаат различни патофизиолошки механизми и дијагностички значења, што е од суштинско значење за точното дијагностицирање и ефективно лекување на пациентите (Saguil et al. 2014). Разликите во составот на плевралната течност, како што се соодносите на протеини и LDH, се клучни за разликување на овие два типа изливи, што ги прави критериумите на Light и Heffner основни алатки во процесот на проценка.

Трансудативните изливи се најчесто предизвикани од состојби кои влијаат на хидростатичкиот или онкотскиот притисок во плевралниот простор. Соочени со овие состојби, како што се срцева слабост, нефротски синдром, цироза на црниот дроб и хипоалбуминемија, пациентите доживуваат зголемен притисок во крвните садови, што доведува до излевање на течност во плевралниот простор. Бројни клинички студии потврдуваат дека срцевата инсуфициенција претставува една од најчестите причини за трансудативен излив (Porcel 2010).

Сепак, **ексудативните изливи** се потешки за дијагностицирање и се поврзани со воспалителни и малигни процеси (Hussein et al. 2024). Heffner и Light го разработиле патофизиолошкиот механизам на овие изливи, нагласувајќи ја разликата помеѓу трансудативните и ексудативните изливи преку квантитативните параметри на плевралната течност. На пример, ако соодносот на протеините во плевралната течност и серумот е поголем од 0.5, или ако LDH во плевралната

течност надминува две третини од горната граница на нормалните серумски вредности на LDH, тогаш се поставува дијагноза на ексудативен излив, што е често случај кај малигни заболувања како што е карциномот на белите дробови или други малигни заболувања (Sandeesh et al. 2020).

Разбирањето на физиологијата на белите дробови и механизмите на размена на гасови е од суштинско значење за разбирање на плевралниот излив. Белите дробови, преку алвеолите и капиларната мрежа, овозможуваат размена на гасови (кислород и јаглерод диоксид), што е клучно за клеточната аеробна активност. Проблеми како што се зголемени хидростатички притисоци (во случаи на срцева слабост) или нарушена пермеабилност на капиларните ѕидови (како што е случај со воспалителни заболувања) можат да доведат до излевање на течност во плевралниот простор. Овие процеси, дополнети со патофизиолошки механизми на воспаление или малигност, резултираат со акумулација на течност која може да ја наруши нормалната респираторна функција и да доведе до симптоми како што се отежнато дишење и болка во градите.

Доколку се набљудуваат патофизиолошките аспекти на плевралниот излив, важно е да се напомене дека адекватната дијагностика на оваа состојба во голема мера зависи од лабораториските анализи на плевралната течност. Во многу студии е потврдено дека правилната анализа на плевралната течност – со посебно внимание на протеините, LDH и холестеролот – може да укаже на точната етиологија на изливот и да ја упати терапевтската стратегија. Резултатите од анализите на течноста го насочуваат клиничарот дали станува збор за трансудативен или ексудативен излив, што е критично за понатамошното лекување.

Торакоцентезата се применува како дијагностичка и терапевтска процедура за пациентите со плеврален излив. Оваа техника овозможува не само ослободување на акумулираната течност, туку и добивање на важни информации за типот на плевралната течност. Примената на торакоцентеза е критична за решавање на симптомите, а истовремено обезбедува важни податоци за основната болест која го предизвикала изливот.

Третманот на плевралниот излив во голема мера зависи од основната патофизиолошка состојба. Така на пример, третманот на срцевата слабост или малигните заболувања може да ја подобри прогнозата на пациентите со плеврален излив. За разлика од тоа, пациенти со инфективни причинители, како пневмонија или туберкулоза, бараат специфични антимикробни третмани.

Плевралниот излив е сериозна состојба која може да доведе до значително намалување на квалитетот на животот и да ја зголеми смртноста, особено ако не се адресира навремено и соодветно. Прогнозата зависи од навремената дијагноза, лекувањето на основната болест и превенцијата на компликации како што се повторување на изливот или инфекција.

Плевралниот излив може да има различни клинички манифестации, зависно од неговата големина и етиологија. Симптомите, како што се болката во градите, кашлицата и диспнеата (пореметено дишење), се резултат на воспалението на плеврата и можат да варираат во зависност од тоа дали се работи за трансудат или ексудат.

Диференцијацијата помеѓу трансудат и ексудат е клучна за правилното третирање на плевралниот излив. Како што е наведено, најчестите причини за трансудативен излив вклучуваат срцева слабост, црнодробна цироза и нефротски синдром, додека ексудативниот излив најчесто е резултат на воспаление или малигнитет. Дијагностичките тестови, како што се протеините и LDH во плевралната течност, се основа за разликување на овие две категории.

Физикалниот преглед, кој вклучува инспекција, палпација, перкусија и аускултација, има важна улога во идентификацијата и проценката на плевралниот излив. Според количество и вискозитетот на течноста, лекарите можат да ги препознаат знаците на излив и да го насочат понатамошното лекување.

Менаџментот на плевралната ефузија, како што е опишано, вклучува не само дијагностички и терапевтски пристапи, туку и внимателно разгледување на причините и патофизиологијата на оваа состојба (Psallidas et al. 2016). Овие мерки се базирани на различни клинички и дијагностички податоци кои се користат за да

се осигура дека пациентот го добива најдоброто можно управување со своето здравје.

1. Основна стратегија за менаџмент:

- Првично, третманот се фокусира на идентификување и лекување на основната причина за плевралниот излив, а не само на ублажување на симптомите.
- Кај асимптоматските пациенти, интервенцијата (дренажа) се прави само ако постојат знаци на инфекција или хеморагија.
- Кај пациентите со срцева слабост, торакоцентезата е препорачана само доколку диуретиците не се ефективни или ако пациентот има значителни симптоми.
- Торакоцентезата е важна како за дијагностика, така и за терапија, а ултразвукот покрај креветот го подобрува успехот и намалува ризикот од пневмоторакс.

2. Дијагностички пристап:

- Примената на ултразвук е многу корисна, бидејќи ја зголемува точноста и ја намалува стапката на компликации. Ултразвукот може да открие анекхоични изливи, плеврално задебелување и други индикатори на малигна болест.
- Комбинирањето на радиографија, компјутеризирана томографија и ПЕТ/КТ е од суштинско значење за идентификација на плевралниот излив и други аномалности.

3. Малигни плеврални изливи:

- Малигнен плеврален излив е сериозна состојба која произлегува од метастази или примарни тумори (како белодробен карцином или мезотелиом).
- Третманот на малигните плеврални изливи најчесто се фокусира на палијативни стратегии кои го подобруваат квалитетот на животот и ги контролираат симптомите.

— Прогнозата за пациентите со малигни плеврални изливи е често неповолна, со просечно преживување од 3 до 12 месеци.

4. Плевродеза:

— Плевродезата е ефикасна процедура која ги спречува повторните изливи. Може да се изведе механички или со хемиски агенс, зависно од потребите на пациентот и неговата клиничка состојба.

5. Системски третмани:

— Хемотерапија и имунотерапија се основните третмани за малигни плеврални изливи, при што се користат лекови како цисплатин за белодробен карцином.

— Имунотерапијата се користи за активирање на Т-клетките и подобрување на антитуморскиот одговор.

— Антиангиогена терапија се користи за блокирање на новоформираните крвни садови кои го хранат туморот, а што ја намалува и акумулацијата на течност во плевралниот простор.

6. Процедури и интервенции:

— Во случаите на комплицирани изливи или емпиеми, може да биде потребна хируршка интервенција, како што е торакоскопска декортикација или поставување на тунелиран катетер за постојана дренажа.

— Плевралните биопсии (поставени со ултразвук или КТ) се важен дијагностички инструмент, а медициска торакоскопија нуди и дијагностички и терапевтски придобивки.

Управувањето со малигните плеврални изливи останува предизвик, но со напредок во дијагностиката и терапијата, пациентите можат да имаат подобар квалитет на живот, дури и во напредната фаза на болеста.

Во нашето истражување се вклучени 133 пациенти кои се подложени на различни дијагностички и терапевтски процедури. За да се процени валидноста на

мострата и да се утврди дали е доволно голема за тестирање на хипотезите, анализираме неколку клучни аспекти:

1. Големина на мострата

Според изворот Survey Monkey, кога се работи со точно определена популација, препорачливо е да се користи мостра која ќе биде репрезентативна за таа популација. Избрани се 133 пациенти од население од 322 605 жители (Полошки Регион), што одговара на околу 0,04 % од целокупната популација.

Авторот Семујел Б. Грин (1991), за да се одреди минималниот број на испитаници во едно истражување, ја предложил следната формула:

$$N \geq 50 + 8 \times m$$

Каде што **N** претставува минимален број на испитаници, а **m** претставува бројот на променливи во моделот.

Во нашето истражување, бројот на променливи е 8 (демографски фактори, стил на живот, хемоптизија, цитолошки наод, инфилтративна сенка, плеврална ефузија, QLQ-LC13 скор, лекување на плеврална ефузија), односно:

$$N \geq 50 + 8 \times m \rightarrow 133 \geq 50 + 8 \times 8 \text{ т.е. } 133 \geq 50 + 64 \rightarrow 133 \geq 114$$

Ова значи дека мострата од 133 пациенти е доволно голема за анализа на поставените хипотези, со што ја гарантира статистичката релевантност на истражувањето.

2. Структура на податоците

Нашата структура на податоци е добро дефинирана, со различни категоријални и континуирани променливи. Тие вклучуваат:

- **Демографски податоци** (возраст, пол, пушачки статус, живеалиште);
- **Клинички симптоми** (диспнеа, хемоптизија);
- **Радиолошки и лабораториски наоди** (РТГ, КТ, лабораториски анализи);
- **Третман и лекување** (торакоцентеза, плеуракан, диуретик);
- **Квалитет на живот** (QLQ-LC13 score).

Оваа детализирана структура овозможува широко разгледување на различни фактори кои може да влијаат на исходот на плевралната ефузија, како и на исходот на третманите.

3. Корисност на избраните променливи

Тестирањето на хипотезите преку анализата на неколку основни променливи е важно за добивање на точни и валидни резултати. Во оваа смисла:

- **Демографските фактори (возраст, пол, пушачки статус)** се важни бидејќи тие можат да имаат значајно влијание на развојот на плевралната ефузија и на исходот на болеста.
- **Клиничките симптоми (диспнеа, хемоптизија)** се важни за проценка на сериозноста на состојбата и можат да помогнат при диференцијацијата на малигни од немалигни изливи.
- **Радиолошките и лабораториските наоди (РТГ, КТ, LDH, CRP)** се важни за потврдување на дијагнозата и за проценка на потенцијалните компликации.
- **QLQ-LC13 score** е мерка за квалитетот на живот на пациентите, што е важно за проценка на ефективноста на лекувањето и за мониторирање на прогресијата на болеста.

4. Доверливост на резултатите

Применувањето на Гриновата формула покажува дека мострата од 133 пациенти е доволно голема за да се анализираат сите овие променливи и да се тестираат хипотезите. Ова значи дека резултатите од анализата ќе бидат доверливи и можат да се применат на целата популација со маргинална грешка од 10 %.

5. Потенцијални ограничувања

Иако мострата е статистички релевантна, има и некои потенцијални ограничувања кои треба да се разгледаат:

- **Репрезентативност на популацијата:** Ако испитаниците се претежно од одредени демографски или географски области, тоа може да влијае на општата примена на резултатите на пошироката популација.
- **Контрола на конфузни фактори:** Понатамошна анализа на променливите, како што се историја на минати заболувања и коморбидности, би можела да ја подобри точноста на интерпретацијата на резултатите.

Анализа на резултатите од нашата студија

Врз основа на податоците, испитаниците се во возрастниот опсег од 36 до 84 години, што претставува доволно широк опсег за да се добие релевантен увид во ефектите на плевралната ефузија врз пациентите од различни возрастни групи. Важно е да се разгледа која возраст е најзастапена и дали постојат значајни разлики помеѓу различните возрастни групи кога станува збор за присуството на симптоми или тежината на болеста. Половата структура на мострата покажува дека доминираат машки пациенти (72,9 %) во споредба со женски пациенти (27,1 %).

Според овие податоци можеби ќе треба да се разгледа дали постојат разлики во дијагнозата и третманот помеѓу мажите и жените, особено со оглед на тоа што мажите се претставени со значителна преовладување. Ова може да биде поврзано со различна изложеност на фактори на ризик или со други социо-демографски фактори.

Од рурални области потекнуваат 61,7 % од пациентите, што има значење за анализа на здравствените разлики во однос на географската локација.

Постојат значајни разлики во здравствената нега која се нуди во руралните и урбаните области. Истражувањата покажуваат дека пациентите од рурални области можат да имаат ограничен пристап до здравствена грижа и ресурси. Ова може да влијае на дијагнозата и третманот на плевралната ефузија.

Од вкупниот број на пациентите 85,7 % се пушачи, додека само 14,3 % не се пушачи.

Овој висок процент на пушачи може да биде значителен фактор на ризик за развој на белодробни заболувања, вклучувајќи и плеврална ефузија. Според многу истражувања, пушењето е еден од главните ризик-фактори за развој на малигни заболувања на белите дробови. Статистички, најголемиот процент на испитаници пушат 20 цигари дневно, што покажува дека има значителен број на пациенти со умерен до висок степен на пушење. Големото количество на испушени цигари дневно може да се поврзе со зголемен ризик за развој на хронични респираторни заболувања и плеврални изливи. За повеќето пациенти пушењето трае повеќе од 30 години, што е значителен период од животот. Ова поставува основа за утврдување на поврзаноста меѓу долгорочното пушење и развојот на болестите поврзани со плевралната ефузија. Пушењето е значаен фактор кој може да влијае на развојот на плевралната ефузија. Големата бројка на пушачи и нивното долгорочно пушење ја става пушачката навика во центарот на истражувањето како главен фактор што влијае во исходот на болеста.

Од целокупната популација на истражување, 75,2 % од пациентите (100 од 133 испитаници) имаат диспнеа, што укажува на висока зачестеност на овој симптом. Диспнеа е еден од клучните симптоми за пациенти со болести на белите дробови, вклучувајќи и плеврална ефузија и различни респираторни проблеми. Големите процент на пациенти со диспнеа укажува на тоа дека оваа состојба е сериозно присутна кај популацијата вклучена во истражувањето, што може да го отежнува секојдневниот живот и да има значителен ефект врз квалитетот на живеење. Секој пациент со диспнеа ќе има потреба од дополнителна медицинска грижа и следење на прогресијата на болеста.

Од вкупниот број на пациентите, 24,8 % (33 од 133 испитаници) имаат хемоптиза, додека 75,2 % (100 од 133 испитаници) не го пријавуваат овој симптом. Хемоптизата е **алармантен** симптом кој може да биде поврзан со сериозни белодробни состојби, вклучувајќи инфекција, белодробен карцином или хронични болести. 24,8 % од испитаниците кои имаат хемоптиза покажуваат дека имаат сериозни здравствени проблеми кои бараат итно внимание и соодветен третман. Иако ова е помал процент во споредба со диспнеата, присуството на хемоптиза може да укажува на напредната форма на болест, што ја прави оваа група пациенти

со потенцијално повисок ризик. За овие пациенти, можеби ќе биде потребно да се направат дополнителни тестови (како што се бронхоскопија или биопсија) за да се утврди основната причина за хемоптиза и да се започне со соодветен третман.

7. ЗАКЛУЧОК

Плевралниот излив претставува честа клиничка состојба со широк етиолошки спектар, која често бара мултидисциплинарен пристап за прецизна дијагноза и ефикасно управување. Малигниот плеврален излив, во оваа рамка, е од посебно значење поради неговата поврзаност со напреднат стадиум на неопластична болест, висок морбидитет и ограничена прогноза.

Торакоцентезата е централна процедура која има двојна улога: од една страна претставува примарен дијагностички метод што овозможува биохемиска, цитолошка и молекуларна анализа на плевралната течност; од друга страна има значајна палијативна функција преку ублажување на симптомите, пред сè диспнеата, со што се подобрува квалитетот на живот на пациентите.

И покрај дијагностичката и терапевтската корист, торакоцентезата има одредени ограничувања, меѓу кои најзначајни се: ограничена чувствителност на цитологијата, ризик од компликации и високата стапка на рецидив на изливот. Овие фактори ја потенцираат потребата за комбинирање на торакоцентезата со напредни дијагностички техники (ултразвук, КТ, молекуларна анализа) и со дополнителни терапевтски пристапи како плевродеза или имплантација на долготрајни катетери.

Заклучно, торакоцентезата претставува незаменлива процедура во дијагнозата и управувањето со плеврални изливи, но нејзината максимална клиничка корист се постигнува само во контекст на интегриран и персонализиран пристап кој комбинира современи дијагностички и терапевтски стратегии.

Препораки за клиничка пракса

1. **Стандарди за торакоцентеза** – потребна е примена на ултразвучна навигација при сите процедури заради намалување на ризикот од компликации.
2. **Молекуларна анализа на плевралната течност** – задолжителна кај пациенти со сомнение за малигна етиологија, особено кај белодробен аденокарцином, со цел навремено насочување кон таргетирана терапија.
3. **Персонализирана терапија** – изборот помеѓу повторувани торакоцентези, плевродеза или долготрајни катетери треба да се темели на клиничкиот статус, прогнозата и желбите на пациентот.
4. **Палијативна грижа** – управувањето со симптомите и одржувањето на квалитетот на животот треба да бидат примарни цели кај пациентите со ограничен животен век.

Препораки за идни истражувања

1. **Подобрување на дијагностичката точност** – потребни се дополнителни студии за нови биомаркери и молекуларни панели кои би ја зголемиле чувствителноста на анализа на плевралната течност.
2. **Интраплеврални терапии** – неопходни се рандомизирани контролирани испитувања за евалуација на ефикасноста и безбедноста на локални цитотоксични и имунотерапевтски агенси.
3. **Прогностички модели** – развој на валидирани скорови кои би овозможиле подобра предикција на преживување и помагање при избор на оптимална терапевтска стратегија.
4. **Квалитет на живот** – истражувања насочени кон мерење и оптимизација на животниот квалитет како примарен исход, а не само на времетраење на преживувањето.

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Ali, M. S., Light, R. W., & Maldonado, F. (2019, Jul). Pleuroscopy or video-assisted thoracoscopic surgery for exudative pleural effusion: a comparative overview. *J Thorac Dis*, 11(7), 3207-3216. <<https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.86>> пристапено на: 15.9.2025.
- Antonangelo, L., Faria, C. S., & Sales, R. K. (2019, Aug). Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management. *Expert Rev Respir Med*, 13(8), 747-759. <<https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1637737>> пристапено на: 15.9.2025.
- Banini, B. A., Alwatari, Y., Stovall, M., Ogden, N., Gershman, E., Shah, R. D., Strife, B. J., Shojaee, S., & Sterling, R. K. (2020, Nov). Multidisciplinary Management of Hepatic Hydrothorax in 2020: An Evidence-Based Review and Guidance. *Hepatology*, 72(5), 1851-1863. <<https://doi.org/10.1002/hep.31434>> пристапено на: 15.9.2025.
- Beaudoin, S., & Gonzalez, A. V. (2018, Mar 12). Evaluation of the patient with pleural effusion. *Cmaj*, 190(10), E291-e295. <<https://doi.org/10.1503/cmaj.170420>> пристапено на: 17.9.2025.
- Bergman, B., Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Kaasa, S., & Sullivan, M. (1994). The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*, 30a(5), 635-642. <[https://doi.org/10.1016/0959-8049\(94\)90535-5](https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)90535-5)> пристапено на: 17.9.2025.
- Bhatnagar, M., Fisher, A., Ramsaroop, S., Carter, A., & Pippard, B. (2024, Feb 29). Chylothorax: pathophysiology, diagnosis, and management-a comprehensive review. *J Thorac Dis*, 16(2), 1645-1661. <<https://doi.org/10.21037/jtd-23-1636>> пристапено на: 17.9.2025.
- Bhatnagar, R., & Maskell, N. (2015, Sep 8). The modern diagnosis and management of pleural effusions. *Bmj*, 351, h4520. <<https://doi.org/10.1136/bmj.h4520>> пристапено на: 18.9.2025.
- Boccatonda, A., Baldini, C., Rampoldi, D., Romani, G., Corvino, A., Cocco, G., D'Ardes, D., Catalano, O., Vetrugno, L., Schiavone, C., Piscaglia, F., & Serra, C. (2024). Ultrasound-Assisted and Ultrasound-Guided Thoracentesis: An Educational Review. *Diagnostics*, 14(11), 1124. <<https://www.mdpi.com/2075-4418/14/11/1124>> пристапено на: 18.9.2025.

- Cao, C., Croce, B., & Harris, R. (2012). MPM: Malignant Pleural Mesothelioma. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 1(4), 544.
<<https://www.annalscts.com/article/view/1069>> пристапено на: 20.9.2025.
- Çelik, E., Metintaş, M., Ak, G., Yıldırım, H., Dündar, E., Aydın, N., & Metintaş, S. (2025, Jul 1). Ultrasound-Guided Pleural Needle Biopsy Which Needle for Which Patient: A Prospective Randomized Study. *Balkan Med J*, 42(4), 321-328.
<<https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2025-4-90>> пристапено на: 20.9.2025.
- Chakko, S. C., Caldwell, S. H., & Sforza, P. P. (1989, Apr). Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry. *Chest*, 95(4), 798-802.
<<https://doi.org/10.1378/chest.95.4.798>> пристапено на: 25.9.2025.
- Charron, M., Roy, V., Gut-Gobert, C., Jutant, E. M., Leclere, L., Hourmant, B., Meurice, J. C., Jouneau, S., & Luque Paz, D. (2025, May 25). Chest tube drainage versus repeated therapeutic thoracentesis for the management of pleural infections: a retrospective multicentre propensity-matched study. *Pneumonia (Nathan)*, 17(1), 13. <<https://doi.org/10.1186/s41479-025-00167-x>> пристапено на: 25.9.2025.
- Chen, R. L., Zhang, Y. Q., Wang, J., Wu, H., & Yang, S. M. (2018, Dec). Diagnostic value of medical thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions. *Exp Ther Med*, 16(6), 4590-4594. <<https://doi.org/10.3892/etm.2018.6742>> пристапено на: 25.9.2025.
- Chopra, A., Hu, K., Feller-Kopman, D., & Judson, M. A. (2025, Sep). Pleural Fluid Analysis: Maximizing Diagnostic Yield in the Pleural Effusion Evaluation. *Chest*, 168(3), 828-838. <<https://doi.org/10.1016/j.chest.2025.06.001>> пристапено на: 25.9.2025.
- Corral-Gudino, L., García-Zamalloa, A., Prada-González, C., Bielsa, S., Alexis, D., Taboada-Gómez, J., Dos-Santos-Gallego, P. R., Alonso-Fernández, M. A., & Porcel, J. M. (2016, Oct). Development and Validation of the COMPLES Score for Differentiating Between Tuberculous Effusions with Low Pleural pH or Glucose and Complicated Parapneumonic Effusions. *Lung*, 194(5), 847-854.
<<https://doi.org/10.1007/s00408-016-9923-y>> пристапено на: 25.9.2025.
- Crothers, K., Huang, L., Goulet, J. L., Goetz, M. B., Brown, S. T., Rodriguez-Barradas, M. C., Oursler, K. K., Rimland, D., Gibert, C. L., Butt, A. A., & Justice, A. C. (2011, Feb 1). HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(3), 388-395. <<https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0836OC>> пристапено на: 25.9.2025.

- Desai, N. R., & Lee, H. J. (2017, Sep). Diagnosis and management of malignant pleural effusions: state of the art in 2017. *J Thorac Dis*, 9(Suppl 10), S1111-s1122. <<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.79>> пристапено на: 5.10.2025.
- Devkota, K. C., Hamal, S., & Panta, P. P. (2020). Comparison of Heffner Criteria and Light Criteria in Differentiating Exudative and Transudative Pleural Effusion. *Nepal Medical College Journal*, 22(3), 141-145. <<https://doi.org/10.3126/nmcj.v22i3.32638>> пристапено на: 5.10.2025.
- Duong, V., Hargreaves, B., & Muruganandan, S. (2025, Jun). Management of Malignant Pleural Effusion in 2024: A Definitive and Unified Global Approach. *JCO Oncol Pract*, 21(6), 739-741. <<https://doi.org/10.1200/op-24-00925>> пристапено на: 5.10.2025.
- Feller-Kopman, D., & Light, R. (2018, Feb 22). Pleural Disease. *N Engl J Med*, 378(8), 740-751. <<https://doi.org/10.1056/NEJMra1403503>> пристапено на: 5.10.2025.
- Ferreiro, L., Suárez-Antelo, J., Álvarez-Dobaño, J. M., Toubes, M. E., Riveiro, V., & Valdés, L. (2020). Malignant Pleural Effusion: Diagnosis and Management. *Can Respir J*, 2020, 2950751. <<https://doi.org/10.1155/2020/2950751>> пристапено на: 5.10.2025.
- Ferreiro, L., Toubes, M. E., Suárez-Antelo, J., Rodríguez-Núñez, N., & Valdés, L. (2024, Sep). Clinical overview of the physiology and pathophysiology of pleural fluid movement: a narrative review. *ERJ Open Res*, 10(5). <<https://doi.org/10.1183/23120541.00050-2024>> пристапено на: 9.10.2025.
- Findik, S. (2012, Jul). Pleural effusion in pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*, 18(4), 347-354. <<https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835395d5>> пристапено на: 9.10.2025.
- Fusoon, L., Huang, C. H., Ng, Y. B., & Liang, J. H. (2016). Differentiate pleural effusion from hemothorax after blunt chest trauma; comparison of computed tomography attenuation values. *Journal of Acute Medicine*, 6(1), 1-6. <<https://doi.org/10.1016/j.jacme.2015.12.001>> пристапено на: 9.10.2025.
- Gautam, S., K, C. S., Bhattarai, B., K, C. G., Adhikari, G., Gyawali, P., Rijal, K., & Sijapati, M. J. (2022, Oct). Diagnostic value of pleural cholesterol in differentiating exudative and transudative pleural effusion. *Ann Med Surg (Lond)*, 82, 104479. <<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104479>> пристапено на: 12.10.2025.

- Gayen, S. (2022). Malignant Pleural Effusion: Presentation, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Medicine*, 135(10), 1188-1192. <<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.04.017>> пристапено на: 12.10.2025.
- Green, S. B. (1991, Jul 1). How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. *Multivariate Behav Res*, 26(3), 499-510. <https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2603_7> пристапено на: 12.10.2025.
- Haddad, M., & Sharma, S. (2025). Physiology, Lung. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
- Hajj, G. N. M., Cavarson, C. H., Pinto, C. A. L., Venturi, G., Navarro, J. R., & Lima, V. C. C. (2021). Malignant pleural mesothelioma: an update. *J Bras Pneumol*, 47(6), e20210129. <<https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210129>> пристапено на: 15.10.2025.
- Hallifax, R. J., Talwar, A., Wrightson, J. M., Edey, A., & Gleeson, F. V. (2017, Mar). State-of-the-art: Radiological investigation of pleural disease. *Respir Med*, 124, 88-99. <<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.02.013>> пристапено на: 15.10.2025.
- Hooper, C., Lee, Y. C., & Maskell, N. (2010, Aug). Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*, 65 Suppl 2, ii4-17. <<https://doi.org/10.1136/thx.2010.136978>> пристапено на: 15.10.2025.
- Hsu, L. H., Soong, T. C., Chu, N. M., Huang, C. Y., Kao, S. H., & Lin, Y. F. (2020, Dec 11). The Inflammatory Cytokine Profile of Patients with Malignant Pleural Effusion Treated with Pleurodesis. *J Clin Med*, 9(12). <<https://doi.org/10.3390/jcm9124010>> пристапено на: 15.10.2025.
- Hughes, S. M., & Carmichael, J. J. (2022, Dec 31). Malignant Pleural Effusions: Updates in Diagnosis and Management. *Life (Basel)*, 13(1). <<https://doi.org/10.3390/life13010115>> пристапено на: 17.10.2025.
- Hussein, M., Thomas, M., Al-Tikrity, M., Elarabi, A., Hameed, M., Al-Adab, A., Ibrahim, W., Chandra, P., Ahmed, S., Muslim, M., Al-Qahoush, O., & Raza, T. (2024, Sep). Etiology of exudative pleural effusion among adults: differentiating between tuberculous and other causes, a multicenter prospective cohort study. *IJID Reg*,

12, 100425. <<https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.100425>> пристапено на: [17.10.2025.](https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.100425)

Jabbar, A., Qureshi, R., Nasir, K., Dhrolia, M., & Ahmad, A. (2021, Oct). Transudative and Exudative Pleural Effusion in Chronic Kidney Disease Patients: A Prospective Single-Center Study. *Cureus*, 13(10), e18649. <<https://doi.org/10.7759/cureus.18649>> пристапено на: [17.10.2025.](https://doi.org/10.7759/cureus.18649)

Jackson, K., & Aujayeb, A. (2020, Dec 6). Pleural Effusions in Pulmonary Emboli: A Single Centre Experience. *Cureus*, 12(12), e11942. <<https://doi.org/10.7759/cureus.11942>> пристапено на: [18.10.2025.](https://doi.org/10.7759/cureus.11942)

Jacobs, B., Sheikh, G., Youness, H. A., Keddissi, J. I., & Abdo, T. (2022, Apr 18). Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusion: A Decade in Review. *Diagnostics (Basel)*, 12(4). <<https://doi.org/10.3390/diagnostics12041016>> пристапено на: [18.10.2025.](https://doi.org/10.3390/diagnostics12041016)

Janda, S., & Swiston, J. (2010, Nov 20). Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*, 10, 58. <<https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-58>> пристапено на: [18.10.2025.](https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-58)

Jany, B., & Welte, T. (2019, May 24). Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 116(21), 377-386. <<https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0377>> пристапено на: [18.10.2025.](https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0377)

Jovanovic, D. (2020). Etiopathogenesis of malignant pleural effusion. *AME Medical Journal*, 6. <<https://amj.amegroups.org/article/view/5951>> пристапено на: [18.10.2025.](https://amj.amegroups.org/article/view/5951)

Karkhanis, V. S., & Joshi, J. M. (2012). Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Open Access Emerg Med*, 4, 31-52. <<https://doi.org/10.2147/oaem.S29942>> пристапено на: [19.10.2025.](https://doi.org/10.2147/oaem.S29942)

Keng, L. T., Shu, C. C., Chen, J. Y., Liang, S. K., Lin, C. K., Chang, L. Y., Chang, C. H., Wang, J. Y., Yu, C. J., & Lee, L. N. (2013, Oct). Evaluating pleural ADA, ADA2, IFN- γ and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy. *J Infect*, 67(4), 294-302. <<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.05.009>> пристапено на: [19.10.2025.](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.05.009)

Krishna, R., Antoine, M. H., Alahmadi, M. H., & Rudrappa, M. (2025). Pleural Effusion. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

- Krok, K. L. (2014, Aug). Hepatic hydrothorax: Current concepts. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 4(2), 35-37. <<https://doi.org/10.1002/cld.375>> пристапено на: [19.10.2025.](#)
- Li, P., An, J., Wang, S., Hu, X., Zeng, T., Wan, C., Shen, Y., & Wang, T. (2023, Mar 16). Incidence and Prognostic Role of Pleural Effusion in Patients with Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 12(6). <<https://doi.org/10.3390/jcm12062315>> пристапено на: [19.10.2025.](#)
- Liao, Y. C., Shun, S. C., Liao, W. Y., Yu, C. J., Yang, P. C., & Lai, Y. H. (2014, Mar 1). Quality of life and related factors in patients with newly diagnosed advanced lung cancer: a longitudinal study. *Oncol Nurs Forum*, 41(2), E44-55. <<https://doi.org/10.1188/14.Onf.E44-e55>> пристапено на: [22.10.2025.](#)
- Lim, J. H., & Ryu, J. S. (2019, May). Current perspective on the diagnosis of malignant pleural effusion. *J Thorac Dis*, 11(Suppl 9), S1234-s1236. <<https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.64>> пристапено на: [22.10.2025.](#)
- Ludwig, C., & Koryllos, A. (2017, Apr). Management of chest trauma. *J Thorac Dis*, 9(Suppl 3), S172-s177. <<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.52>> пристапено на: [22.10.2025.](#)
- McGrath, E. E., Blades, Z., & Anderson, P. B. (2010, Jan). Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med*, 104(1), 1-8. <<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.010>> пристапено на: [25.10.2025.](#)
- Mohan, G., Bhide, P., Agrawal, A., Kaul, V., & Chaddha, U. (2023, Aug). A practical approach to pseudoexudative pleural effusions. *Respir Med*, 214, 107279. <<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107279>> пристапено на: [25.10.2025.](#)
- Morales-Rull, J. L., Bielsa, S., Conde-Martel, A., Aramburu-Bodas, O., Llàcer, P., Quesada, M. A., Suárez-Pedreira, I., Manzano, L., Barquero, M. M., & Porcel, J. M. (2018, Jun). Pleural effusions in acute decompensated heart failure: Prevalence and prognostic implications. *Eur J Intern Med*, 52, 49-53. <<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.02.004>> пристапено на: [25.10.2025.](#)
- Munavvar, M., Bodtger, U., Carus, A., Cordovilla, R., Naik, S., Salud, A., & Porcel, J. M. (2025, Jun). Current Trends in Treating Malignant Pleural Effusion: Evidence,

- Guidelines, and Best Practice Recommendations. *JCO Oncol Pract*, 21(6), 759-765. <<https://doi.org/10.1200/op.24.00387>> пристапено на: 25.10.2025.
- Nestor, J., Huggins, T., Kummerfeldt, C., DiVietro, M., Walters, K., & Sahn, S. (2013, Oct). Viral diseases affecting the pleura. *J Clin Virol*, 58(2), 367-373. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.06.013>> пристапено на: 25.10.2025.
- Nicholson, M. J., Manley, C., & Ahmad, D. (2023). Thoracentesis for the Diagnosis and Management of Pleural Effusions: The Current State of a Centuries-Old Procedure. *Journal of Respiration*, 3(4), 208-222. <<https://www.mdpi.com/2673-527X/3/4/20>> пристапено на: 25.10.2025.
- Orlandi, R., Cara, A., Cassina, E. M., Degiovanni, S., Libretti, L., Pirondini, E., Raveglia, F., Tuoro, A., Vaquer, S., Rizzo, S., & Petrella, F. (2024, Nov 2). Malignant Pleural Effusion: Diagnosis and Treatment-Up-to-Date Perspective. *Curr Oncol*, 31(11), 6867-6878. <<https://doi.org/10.3390/curroncol31110507>> пристапено на: 25.10.2025.
- Özden, Ş., Gökdemir, I., Durmaz, A., Kiyık, M., & Özden, Y. (2022). The Predictive Role of Second and Third Fluid Cytology in the Diagnosis of Malign Pleural Fluids in Patients with Negative First Fluid Cytology. *Haydarpasa Numune Med J*, 62(4), 428-433. <<https://doi.org/10.14744/hnhj.2021.50465>> пристапено на: 26.10.2025.
- Pairman, L., Beckert, L. E. L., Dagger, M., & Maze, M. J. (2022, Jul). Evaluation of pleural fluid cytology for the diagnosis of malignant pleural effusion: a retrospective cohort study. *Intern Med J*, 52(7), 1154-1159. <<https://doi.org/10.1111/imj.15725>> пристапено на: 26.10.2025.
- Patel, K. M., Ullah, K., Patail, H., & Ahmad, S. (2021, May). Ultrasound for Pleural Disease. Beyond a Pocket of Pleural Fluid. *Ann Am Thorac Soc*, 18(5), 749-756. <<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-948CME>> пристапено на: 26.10.2025.
- Piggott, L. M., Hayes, C., Greene, J., & Fitzgerald, D. B. (2023, Dec). Malignant pleural disease. *Breathe (Sheff)*, 19(4), 230145. <<https://doi.org/10.1183/20734735.0145-2023>> пристапено на: 27.10.2025.
- Polanski, J., Jankowska-Polanska, B., Rosinczuk, J., Chabowski, M., & Szymanska-Chabowska, A. (2016). Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*, 9, 1023-1028. <<https://doi.org/10.2147/ott.S100685>> пристапено на: 27.10.2025.

- Porcel, J. M. (2010, Dec). Pleural effusions from congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med*, 31(6), 689-697. <<https://doi.org/10.1055/s-0030-1269828>> [пристапено на: 27.10.2025.](#)
- Porcel, J. M., Esquerda, A., Vives, M., & Bielsa, S. (2014, May). Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol*, 50(5), 161-165. <<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.11.007>> [пристапено на: 27.10.2025.](#)
- Psallidas, I., Kalomenidis, I., Porcel, J. M., Robinson, B. W., & Stathopoulos, G. T. (2016, Jun). Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*, 25(140), 189-198. <<https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2016>> [пристапено на: 28.10.2025.](#)
- Radzina, M., & Biederer, J. (2019, Oct). Ultrasonography of the Lung. *Rofo*, 191(10), 909-923. <<https://doi.org/10.1055/a-0881-3179>> (Ultraschall der Lunge.) [пристапено на: 28.10.2025.](#)
- Rath, B., Stickler, S., Hochmair, M. J., & Hamilton, G. (2024, Jan 31). Expression of cytokines in pleural effusions and corresponding cell lines of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 13(1), 5-15. <<https://doi.org/10.21037/tlcr-23-569>> [пристапено на: 28.10.2025.](#)
- Rha, S. Y., & Lee, J. (2017, May). Symptom clusters during palliative chemotherapy and their influence on functioning and quality of life. *Support Care Cancer*, 25(5), 1519-1527. <<https://doi.org/10.1007/s00520-016-3545-z>> [пристапено на: 28.10.2025.](#)
- Roberts, M. E., Neville, E., Berrisford, R. G., Antunes, G., & Ali, N. J. (2010, Aug). Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*, 65 Suppl 2, ii32-40. <<https://doi.org/10.1136/thx.2010.136994>> [пристапено на: 28.10.2025.](#)
- Rodriguez-Panadero, F., & Romero-Romero, B. (2011, Jul). Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*, 17(4), 269-273. <<https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283474015>> [пристапено на: 29.10.2025.](#)
- Saguil, A., Wyrick, K., & Hallgren, J. (2014, Jul 15). Diagnostic approach to pleural effusion. *Am Fam Physician*, 90(2), 99-104.

- Sahn, S. A. (2012, Feb). Getting the most from pleural fluid analysis. *Respirology*, 17(2), 270-277. <<https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02100.x>> пристапено на: [29.10.2025.](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02100.x)
- Salerni, C., Mondoni, M., & Sotgiu, G. (2025, May 22). Chest drainage or repeated thoracentesis for pleural infections: a clinical dilemma. *Pneumonia (Nathan)*, 17(1), 16. <<https://doi.org/10.1186/s41479-025-00170-2>> пристапено на: [29.10.2025.](https://doi.org/10.1186/s41479-025-00170-2)
- Sandeesh, V., Ravi Kiran, C. V., Ushakiran, P., Sulemani, M. D., & Lakshmanakumar, N. (2020, Sep). A comparative study of serum effusion albumin gradient and Light's criteria to differentiate exudative and transudative pleural effusion. *J Family Med Prim Care*, 9(9), 4847-4852. <https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_321_20> пристапено на: [29.10.2025.](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_321_20)
- Scherpereel, A., Opitz, I., Berghmans, T., Psallidas, I., Glatzer, M., Rigau, D., Astoul, P., Bölükbas, S., Boyd, J., Coolen, J., De Bondt, C., De Ruyscher, D., Durieux, V., Faivre-Finn, C., Fennell, D., Galateau-Salle, F., Greillier, L., Hoda, M. A., Klepetko, W., Lacourt, A., McElroy, P., Maskell, N. A., Mutti, L., Pairon, J. C., Van Schil, P., van Meerbeeck, J. P., Waller, D., Weder, W., Cardillo, G., & Putura, P. M. (2020, Jun). ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*, 55(6). <<https://doi.org/10.1183/13993003.00953-2019>> пристапено на: [29.10.2025.](https://doi.org/10.1183/13993003.00953-2019)
- Soni, N. J., Franco, R., Velez, M. I., Schnobrich, D., Dancel, R., Restrepo, M. I., & Mayo, P. H. (2015, Dec). Ultrasound in the diagnosis and management of pleural effusions. *J Hosp Med*, 10(12), 811-816. <<https://doi.org/10.1002/jhm.2434>> пристапено на: [29.10.2025.](https://doi.org/10.1002/jhm.2434)
- Sundaralingam, A., Bedawi, E. O., & Rahman, N. M. (2020, Dec 4). Diagnostics in Pleural Disease. *Diagnostics (Basel)*, 10(12). <<https://doi.org/10.3390/diagnostics10121046>> пристапено на: [29.10.2025.](https://doi.org/10.3390/diagnostics10121046)
- Wang, S., PrÉville-Ratelle, S., Berdugo, J., & Zhu, P. S. (2024). DIAGNOSTIC ROLE OF THORACENTESIS AND CYTOLOGICAL SPECIMENS IN THE INVESTIGATION OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS. *Chest*, 166(4), A3696. <<https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.2215>> пристапено на: [29.10.2025.](https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.2215)
- Wiesner, S., Loch, E., Uller, W., Gößmann, H., Neu, R., Hofmann, H. S., & Ried, M. (2021, Oct 4). Evaluation of treatment options for postoperative and spontaneous

- chylothorax in adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 33(4), 527-533. <<https://doi.org/10.1093/icvts/ivab127>> пристапено на: 29.10.2025.
- Wijayaratne, T., Yousuf, A., & Panchal, R. (2024, Feb 29). Cardiac related pleural effusions: a narrative review. *J Thorac Dis*, 16(2), 1674-1686. <<https://doi.org/10.21037/jtd-23-1731>> пристапено на: 30.10.2025.
- Zaki, H. A., Albaroudi, B., Shaban, E. E., Shaban, A., Elgassim, M., Almarri, N. D., Basharat, K., & Azad, A. M. (2024, Jan 23). Advancement in pleura effusion diagnosis: a systematic review and meta-analysis of point-of-care ultrasound versus radiographic thoracic imaging. *Ultrasound J*, 16(1), 3. <<https://doi.org/10.1186/s13089-023-00356-z>> пристапено на: 30.10.2025.
- Zhai, K., Lu, Y., & Shi, H.-Z. (2016). Tuberculous pleural effusion. *Journal of Thoracic Disease*, 8(7), E486-E494. <<https://jtd.amegroups.org/article/view/7851>> пристапено на: 31.10.2025.
- Zhao, Y., Yu, L., Wang, L., Wu, Y., Chen, H., Wang, Q., & Wu, Y. (2022). Current status of and progress in the treatment of malignant pleural effusion of lung cancer. *Front Oncol*, 12, 961440. <<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.961440>> пристапено на: 31.10.2025.
- Zhong, M., Ni, R., Zhang, H., & Sun, Y. (2023, Sep 20). Analysis of clinical characteristics and risk factors of community-acquired pneumonia complicated by parapneumonic pleural effusion in elderly patients. *BMC Pulm Med*, 23(1), 355. <<https://doi.org/10.1186/s12890-023-02649-4>> пристапено на: 31.10.2025.