

2020–2022 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose gydytų sunkia COVID-19 sergančiųjų, kuriems skirta deguonies terapija per didelės tėkmės nosies kaniules, duomenų analizė

DATA ANALYSIS OF PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 WHO WERE TREATED WITH OXYGEN THERAPY THROUGH HIGH-FLOW NASAL CANNULAE IN HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNAS CLINICS IN 2020–2022

RUSNĖ GLINSKYTĖ-BIMBIRĖ¹, URTĖ GELČYTĖ², DIANA BARKAUSKIENĖ¹,
NERINGA VAGULIENĖ¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Santrauka. Tyrimo tikslas. Įvertinti sunkia koronaviruso liga 2019 (COVID-19) sergančių pacientų, kuriems skirta deguonies terapija per didelės tėkmės nosies kaniules (DTNK), demografinius ir klinikinius duomenis, ligos eigą, gydymą. **Tyrimo metodika.** Retrospektyviai analizuoti 110 sunkia COVID-19 sirgusių pacientų, kuriems buvo skirta deguonies terapija per DTNK, duomenys. Tyrimo dalyviai suskirstyti į dvi grupes: sėkmingas gydymas (sumažėjo arba išnyko deguonies poreikis) ir nesėkmingas gydymas (pacientas perkeltas į Intensyviosios terapijos skyrių, pradėta taikyti invazinė plaučių ventilacija ir (arba) mirė). Vertinti duomenys: amžius, lytis, kūno masės indeksas, deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmė, gretutinės ligos, C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija, leukocitų ir neutrofilų kiekis, limfocitų kiekis, neutrofilų ir limfocitų santykis, skirtas gydymas (antibiotikai, tocilizumabas, remdesiviras, COVID-19 imuninė plazma), vakcinacija nuo COVID-19.

Rezultatai. Ištirta 110 pacientų: sėkmingas gydymas deguonies terapija per DTNK – 53 pacientams (31 vyrams, 22 moterims); nesėkmingas – 57 pacientams (35 vyrams, 22 moterims). Sėkmingo gydymo grupėje pacientų amžius buvo reikšmingai jaunesnis nei nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Nesėkmingo gydymo grupės pacientai reikšmingai dažniau sirgo daugiau nei dviem gretutinėmis ligomis, sėkmingo gydymo grupės pacientai dažniau sirgo iki dviejų gretutinių ligų ($p < 0,05$). Nesėkmingo gydymo grupės pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis limfocitų kiekis ir didesnis neutrofilų bei limfocitų santykis, palyginus su sėkmingo gydymo grupės pacientais ($p < 0,05$). Nesėkmingo gydymo rizika padidėja 57,5 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems neskirtas gydymas tocilizumabu, bei pacientams, kurie sirgo daugiau nei dviem gretutinėmis ligomis ($p < 0,05$).

Išvados. Nesėkmingos gydymo grupės pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis limfocitų kiekis ir didesnis neutrofilų bei limfocitų santykis, palyginus su sėkmingos gydymo grupės pacientais. Pacientų, sirgusių sunkia COVID-19, deguonies terapijos taikymo per DTNK gydymo baigčiai įtakos turėjo pacientų amžius, gretutinių ligų skaičius ir skirtas gydymas tocilizumabu.

Reikšminiai žodžiai: COVID-19, deguonies terapija per DTNK, neutrofilų ir limfocitų santykis, tocilizumabas.

Summary. The aim of the study. To evaluate the demographic and clinical data and disease course of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) receiving oxygen therapy via high-flow nasal cannula (HFNAC). **Methods.** A retrospective analysis was performed of data from 110 patients with severe COVID-19 who received oxygen therapy via HFNAC. Study participants were divided into two groups – successful treatment (the need for oxygen decreased or disappeared) and unsuccessful treatment (the patient was transferred to the intensive care unit, invasive lung ventilation was started, and/or died). Patient's age, sex, body mass index, duration of oxygen therapy via HFNAC, patient's comorbidities, C-reactive protein (CRB) concentration, leukocyte count, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, the ratio of neutrophils to lymphocytes, prescribed treatment (antibiotics, Tocilizumab, Remdesivir, COVID-19 immune plasma), vaccination against COVID-19 data were evaluated.

Results. One hundred ten patients were included in the study: successful treatment with oxygen therapy via HFNAC – 53 patients (31 males, 22 females), unsuccessful – 57 patients (35 males, 22 females). The age of the patients in the successful treatment group was significantly younger than that in the unsuccessful treatment group ($p < 0,05$). Patients in the unsuccessful treatment group were significantly more likely to have more than two comorbidities, while patients in the successful treatment group were

Moksliniai darbai ir apžvalgos

more likely to have up to two comorbidities ($p < 0.05$). The patients of the unsuccessful treatment group had a significantly lower absolute number of lymphocytes and a higher ratio of neutrophils to lymphocytes compared to the patients of the successful treatment group ($p < 0.05$). The risk of treatment failure increases in patients 57.5 years of age and older who are not prescribed tocilizumab treatment and in patients who have more than two comorbidities ($p < 0.05$). **Conclusion.** Patients in the unsuccessful treatment group had a significantly lower absolute number of lymphocytes and a higher ratio of neutrophils to lymphocytes compared to patients in the successful treatment group. Age, the number of comorbidities and the administration of Tocilizumab influenced the treatment outcome of patients with severe COVID-19 using oxygen therapy via HFNC.

Keywords: COVID-19, oxygen therapy via HFNC, the ratio of neutrophils to lymphocytes, tocilizumab.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1163>

IVADAS

Pasaulyje pirmą kartą koronavirusų sukelta koronaviruso liga 2019 (COVID-19) paminėta 2019 m. pabaigoje. Naujasis koronavirusas 2 (SARS-CoV-2) buvo identifikuotas kaip pneumonijos protrūkio Uhane (Kinija) priežastis. Jis greitai paplito, sukėlė epidemiją Kinijoje, o vėliau ir pandemiją visame pasaulyje. 2020 m. vasario mėn. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) suteikė ligai COVID-19 pavadinimą [1–3]. COVID-19 gali pasireikšti besimptomė, lengva (nekomplikuota viršutinių kvėpavimo takų infekcija), vidutine (pneumonija), sunkia (sunki pneumonija) ir kritiškai sunkia (kvėpavimo nepakankamumas, ūminis respiracinio distreso sindromas (ŪRDS), sepsis, sepsinis šokas ir (arba) dauginis organų disfunkcijos sindromas) ligos formomis [4].

Pacientams, sergantiems sunkia COVID-19, pasireiškia plaučių pažeidimas ir jo sąlygotas kvėpavimo nepakankamumas, todėl šiuo atveju yra svarbu užtikrinti tikslius oksigenacijos rodiklius. Deguonies terapija per didelės tėkmės nosies kaniules (DTNK) COVID-19 pandemijos metu pradėta naudoti ne tik Intensyviosios terapijos, bet ir terapinio profilio skyriuose [2]. Šis neinvazinis plaučių ventilacijos metodas taikomas, kai negalima užtikrinti tikslių oksigenacijos rodiklių įprastomis deguonies terapijos priemonėmis (mažos tėkmės nosies kaniulėmis, deguonies kauke, deguonies kauke su rezervuaru), padeda atitolinti bei išvengti intubacijos ir dirbtinės plaučių ventilacijos [5]. Skiriant deguonį per DTNK, užtikrinamas stabilus ir pastovus deguonies tiekimas (30–80 l/min.), palaikant 31–37 °C temperatūrą ir iki 100 proc. drėgmę. Didele tėkme tiekiant deguonį per DTNK, sumažinamas negyvasis tarpas kvėpavimo takuose, sumažinamas pakartotinis CO₂ įkvėpimas ir pagerinama plaučių ventilacija. Lyginant su įprastomis deguonies terapijos priemonėmis, DTNK yra patogiau naudoti, ji gerai toleruojama ir turi akivaizdų gydomąjį poveikį – sumažėja dusulys ir kvėpavimo dažnis [6, 7]. Deguonies terapija per DTNK rekomenduojama kaip pirmojo pasirinkimo hipokseminio normokapninio kvėpavimo nepakankamumo gydymo metodas pacientams, sergantiems sunkia COVID-19, tačiau gali būti naudojama ir hiperkapninio kvėpavimo nepakankamumo gydymui [8].

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, vyresnis amžius gali turėti įtaką blogesnei ligos eigai sergantiesiems sunkia COVID-19 [9]. Tačiau apie kitų veiksnių (lyties, gretutinių ligų, paciento svorio ir kt.), galėjusių lemti gydymo baigtį, sergant sunkia COVID-19, duomenys yra įvairūs ir prieštaringi, nes Lietuvoje nėra pakankamai atliktų tyrimų šia tema [10]. Šiame tyrime atlikta sunkia COVID-19 sergančių pacientų, kuriems skirta deguonies terapija per DTNK, duomenų analizė, įvertinant demografinius ir klinišnius rodiklius, laboratorinius žymenis, skirtą gydymą.

TYRIMO METODAI

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (Nr. BEC-LSMU(R)-11). Atlikta retrospektyvioji pacientų, sirgusių sunkia COVID-19, kuriems buvo skirta deguonies terapija per DTNK ir kurie buvo gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) COVID-19 Antrajame skyriuje nuo 2020 m. lapkričio mėn. iki 2022 m. birželio mėn., duomenų analizė. Buvo renkami pacientų demografiniai duomenys (lytis, amžius), antropometriniai duomenys (pagal paciento kūno masės indeksą suskirstyti į grupes: normalaus svorio, turintys antsvorio, nutukę), deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmė, gretutinės ligos (plaučių ligos: astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, plaučių fibrozė, plaučių sarkoidozė; širdies ir kraujagyslių ligos: arterinė hipertenzija, ritmo sutrikimai, širdies nepakankamumas; inkstų ligos: ūminis ir lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas, glomerulonefritas; endokrinologinės sistemos ligos: cukrinis diabetas; reumatologinės ligos: reumatoidinis artritas, jungiamojo audinio ligos), periferiniame kraujyje vertinta C reaktyviojo baltymo koncentracija (CRB), leukocitų kiekis, neutrofilų kiekis, limfocitų kiekis, prieš pradedant deguonies terapiją per DTNK, bronchų aspirato pasėlio rezultatai, skirtas gydymas (remdesiviras, antibakterinis gydymas, COVID-19 imuninė plazma, tocilizumabas) bei kiti duomenys: paciento pozicija, taikant gydymą (kniūbsčia padėtis), vakcinacija nuo COVID-19. Deksametazonas buvo skirtas visiems pacientams. Tyrimo dalyviai buvo suskirstyti į dvi

Moksliniai darbai ir apžvalgos

grupės: sėkmingas gydymas (pacientui sumažėjo arba išnyko deguonies poreikis) ir nesėkmingas gydymas (pacientas perkeltas į Intensyviosios terapijos skyrių, pradėta taikyti invazinė plaučių ventilacija ir (arba) mirė). Buvo analizuojami dviejų nepriklausomų grupių duomenys, turėję įtakos geresnei arba blogesnei gydymo baigčiai.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „R“ ir „Python“ programavimo kalbas, duomenų kaupimas – „Microsoft Excel“ programą. Diagramų braižymas atliktas „Microsoft Excel“ programa. Rezultatai pateikti taikant duomenų aprašomąją statistiką: kiekybiniais kintamiesiems: vidurkis, standartinio vidurkio paklaida; kategoriniams duomenims – procentinis pasiskirstymas. Tolydaus kintamojo normalumo prielaidai tikrinti taikytas Kolmogorov-Smirnov metodas. Jei kintamojo skirstinys tenkino skirstinio normalumo prielaidą, dviejų nepriklausomų grupių kiekybiniais kintamiesiems palyginti buvo taikomas Studento (t) kriterijus. Atitinkamai, kai kintamieji netenkino pasiskirstymo normalumo sąlygos, buvo taikomas neparаметrinis Mann-Whitney U metodas. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumas įvertintas, taikant chi kvadrato (χ^2) kriterijų. Remiantis prognostine ROC (angl. *Receiver Operating Characteristics*) kreive, nustatytos slenksinės kiekybinių kintamųjų reikšmės, kurios reikšmingai prognozuoja sunkia COVID-19 sergančių pacientų, kuriems buvo taikyta deguonies terapija per DTNK, gydymo baigtį. Apskaičiuotas gydymo baigties, pacientų sirgusių sunkia COVID-19, taikant deguonies terapiją per DTNK, šansų santykis (ŠS). Sudarant pasikliautinąjį intervalą (PI), pasirinktas 95 proc. pasikliautinumo lygmuo. Prognozei taikytas binarinės logistinės regresinės analizės metodas. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukta 110 asmenų: 66 vyrai (60 proc.) ir 44 moterys (40 proc.). Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys, skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $57,3 \pm 1,0$ metų, jauniausiam pacientui – 20, vyriausiam – 93 metai. Sėkmingo gydymo grupėje pacientų amžius buvo reikšmingai jaunesnis nei nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Nesėkmingo

gydymo grupėje aštuoni pacientai (14,0 proc.) išgyveno, 49 (86,0 proc.) pacientai mirė.

35 (66,0 proc.) sėkmingo gydymo grupės pacientai turėjo gretutinių ligų, 18 (34,0 proc.) – neturėjo; 44 (77,2 proc.) nesėkmingo gydymo grupės pacientai turėjo gretutinių ligų, 13 (22,8 proc.) – neturėjo ($p > 0,05$). Nesėkmingo gydymo grupės pacientai reikšmingai dažniau sirgo daugiau nei dviem gretutinėmis ligomis, sėkmingo gydymo grupės pacientai sirgo mažiau nei dviem gretutinėmis ligomis ($p < 0,05$).

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys, taikytas gydymas

Požymiai	Sėkmingas gydymas (n=53)	Nesėkmingas gydymas (n=57)
Lytis, n (proc.)		
Vyrai	31 (58,5)	35 (61,4)
Moterys	22 (41,5)	22 (38,6)
Amžius (metai), vidurkis* \pm SEM	51,1 \pm 2,1	63,1 \pm 1,8
Svoris, n (proc.)		
Normalus (KMI 18,5–24,9 kg/m ²)	6 (11,3)	11 (19,3)
Antsvoris (KMI 25,0–29,9 kg/m ²)	6 (11,3)	4 (7,0)
Nutukimas (KMI \geq 30 kg/m ²)	21 (39,6)	17 (29,8)
Nežinomas	20 (37,8)	25 (43,9)
Gretutinės lėtinės ligos**, n (proc.)		
Nėra	18 (34,0)	13 (22,8)
1–2	22 (41,5)	14 (24,6)
> 2	13 (24,5)	30 (52,6)
Deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmė, mediana (min.; maks.)	5 (1;15)	4 (1;24)
Kniūbsčia padėti, n (proc.)		
Taikyta	30 (56,6)	34 (59,6)
Netaikyta	23 (43,4)	23 (40,4)
Tocilizumabas***, n (proc.)		
Skirta	16 (30,2)	5 (8,8)
Neskirta	37 (69,8)	52 (91,2)
Remdesiviras, n (proc.)		
Skirta	43 (81,1)	42 (73,7)
Neskirta	9 (17,0)	9 (15,8)
Neskirtas dėl IFN	1 (1,9)	4 (7,0)
Nutrauktas dėl IFN	-	2 (3,5)
COVID-19 imuninė plazma, n (proc.)		
Skirta	8 (15,1)	13 (22,8)
Neskirta	45 (84,9)	44 (77,2)
Bronchų pasėlis****, n (proc.)		
Imtas	10 (18,9)	38 (66,7)
Neimtas	43 (81,1)	19 (33,3)
Bakterijos bronchų pasėlyje*****, n (proc.)		
Augo	6 (11,3)	21 (36,8)
Neaugo	4 (7,6)	17 (29,8)
Nežinoma	43 (81,1)	19 (33,4)
Antibakterinis gydymas*****, n (proc.)		
Skirtas	41 (77,4)	57 (100,0)
Neskirtas	12 (22,6)	-
Vakcinacija nuo COVID-19, n (proc.)		
Taip	4 (7,5)	8 (14,0)
Ne	47 (88,7)	42 (73,7)
Nežinoma	2 (3,8)	7 (12,3)

SEM – standartinio vidurkio paklaida (angl. *standard error mean*); DTNK – didelės tėkmės nosies kaniulės; IFN – inkstų funkcijos nepakankamumas; KMI – kūno masės indeksas (kg/m²). *t – 4,3, $p < 0,05$; ** χ^2 – 9,2, $p < 0,05$; *** χ^2 – 8,2, $p < 0,05$; **** χ^2 – 25,5, $p < 0,05$; ***** χ^2 – 26,1, $p < 0,05$; ***** χ^2 – 14,5, $p < 0,05$.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Gydymas tocilizumabu skirtas 21 pacientui, iš jų 16 pacientų (76,2 proc.) išnyko arba sumažėjo deguonies poreikis, penkiems pacientams (23,8 proc.) pradėta taikyti invazinė plaučių ventiliacija ir (arba) jie mirė ($p < 0,05$).

Nesėkmingo gydymo grupėje bronchų aspiratų pasėlių imta daugiau nei sėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$) ir nesėkmingo gydymo grupėje bronchų pasėlyje bakterijos augo dažniau nei sėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Nesėkmingo gydymo grupėje visiems tiriamiesiems skirtas antibakterinis gydymas.

Tiriamosiose grupėse pasiskirstymas, atsižvelgiant į lytį, kūno masės indeksą, deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmę, kniūbsčios padėties taikymą, remdesiviro ir COVID-19 imuninės plazmos skyrimą, tiriamojo vakcinaciją nuo COVID-19, nesiskyrė ($p > 0,05$).

Laboratoriniai kraujo tyrimų rezultatai pateikiami 2 lentelėje. Periferiniame kraujyje, vertinant CRB koncentraciją, leukocitų kiekį, neutrofilų kiekį tiriamosiose grupėse, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta ($p > 0,05$). Sumažėjęs limfocitų kiekis nustatytas 43 pacientams (81,1 proc.) sėkmingo gydymo grupėje ir 49 pacientams (86,0 proc.) nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Limfocitų kiekis reikšmingai mažesnis nesėkmingo gydymo grupėje, palyginus su sėkmingo gydymo grupe ($p < 0,05$). Vertinant sisteminio uždegimo pokyčius, apskaičiuotas neutrofilų ir limfocitų santykis. Padidėjęs neutrofilų ir limfocitų santykis nustatytas 21 pacientui (39,6 proc.) sėkmingo gydymo grupėje ir 34 pacientams (60,7 proc.) nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Nustatytas reikšmingai didesnis neutrofilų ir limfocitų santykis nesėkmingo gydymo grupės pacientams, palyginus su sėkmingo gydymo grupės pacientais ($p < 0,05$) (1 pav.).

Nesėkmingo gydymo rizika padidėja 57,5 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems neskirtas gydymas tocilizumabu, bei pacientams, kurie serga daugiau nei dviem gretutinėmis ligomis ($p < 0,05$) (3 lentelė).

REZULTATŲ APTARIMAS

COVID-19, sukeliama SARS-CoV-2 viruso, pirmą kartą Lietuvoje nustatyta 2020 m. vasario mėn. 28 d. Ši virusinė liga gali pasireikšti besimptomė arba vidutinio sunkumo formomis, tačiau daliai pacientų išsivysto kvėpavimo nepakankamumas, kuomet reikalingas gydymas ligoninėje ir sunki ligos forma gali sukelti mirtį.

Pirmosios mokslinės publikacijos apie deguonies terapijos taikymą per DTNK, sergant sunkia COVID-19,

2 lentelė. Pacientų, sirgusių sunkia COVID-19, CRB koncentracija, leukocitų kiekis, neutrofilų kiekis, limfocitų kiekis, neutrofilų ir limfocitų santykis

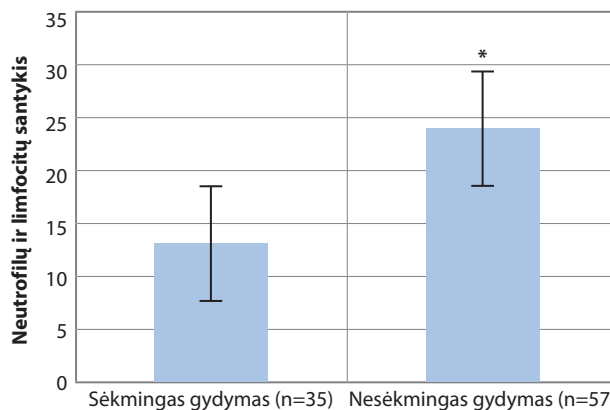
Parametrai, tiriamųjų grupės	Sėkmingas gydymas	Nesėkmingas gydymas	p
CRB (mg/l)	86,2 ± 10,0	118,2 ± 13,2	0,065
Leukocitai (10 ⁹ /l)	8,6 ± 0,5	10,7 ± 0,5	0,95
Neutrofilai (10 ⁹ /l)	7,2 ± 0,5	9,2 ± 1,6	0,44
Limfocitai (10 ⁹ /l)	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,009
Neutrofilų ir limfocitų santykis	13,1 ± 1,6	23,9 ± 8,2	0,004

Duomenys lentelėje pateikiami vidurkiu ir standartinio vidurkio paklaida (angl. *standard error mean*). CRB – C reaktyvusis baltymas.

3 lentelė. Sėkmingo gydymo galimybių santykiai, atsižvelgiant į amžių, tocilizumabo skyrimą, gretutinių ligų skaičių

Analizuojami požymiai	Sėkmingo gydymo ŠS (95 proc. PI)
Amžius	
< 57,5 metų	4,26 (1,89–9,48)
≥ 57,5 metų	1
Tocilizumabas	
Skirtas	4,35 (1,54–14,62)
Neskirtas	1
Gretutinės ligos	
≤ 2	1
> 2	0,30 (0,13–0,66)

ŠS – šansų santykis; PI - pasiskilautinis intervalas.



1 pav. Neutrofilų ir limfocitų santykis sėkmingo ir nesėkmingo gydymo grupėse

Duomenys grafike pateikiami vidurkiu (sėkmingas gydymas – 13,1; nesėkmingas gydymas – 23,9). * $p < 0,05$.

publikuotos 2020 m. [11, 12]. Deguonies terapija per DTNK yra vienas iš neinvazinės plaučių ventiliacijos būdų, taikomų gydant kvėpavimo nepakankamumą sergantiesiems COVID-19. Tačiau veiksniai, galintys turėti įtakos, vertinant deguonies terapijos per DTNK veiksmingumą, gydant sergančiuosius sunkia COVID-19, nepakankamai ištirti [13–15]. Dėl šios priežasties šiame tyrime buvo analizuojami pacientų, kuriems skirta deguonies terapijos per DTNK, duomenys bei prognozuojami veiksniai, galėję turėti įtakos gydymo baigčiai.

Atlikto tyrimo imtis nereprezentuoja visos populiacijos, nes tyrimas atliktas tik vienoje gydymo įstaigoje,

tačiau pastebėta, kad deguonies terapijos taikymo per DTNK, sergant sunkia COVID-19, esant tam tikroms gretutinėms būklėms, baigtis panaši kaip ir kitose šalyse. 2022 m. vokiečių mokslininkų publikuotame straipsnyje padaryta prielaida, kad gydymo veiksmingumas nepriklauso nuo lyties ($p = 0,83$) [10]. Šio tyrimo rezultatų duomenimis, lytis neturėjo įtakos gydymo baigčiai. Tačiau 2020 m. atliktame tyrime Kinijoje (Wuhan mieste) nustatyta, kad vyrams buvo didesnė nesėkmingo gydymo deguonies terapija per DTNK tikimybė (iš 54 tiriamųjų – 25 vyrai, iš kurių nesėkmingas gydymas – 16, o moterų – 29, iš kurių nesėkmingas gydymas – 1 ($p < 0,001$) [16]. Kelių Kinijos universitetų ir ligoninių bendrame tyrime nustatyta, kad deguonies terapijos per DTNK taikymas buvo nesėkmingas vyrams ($p = 0,037$) [17]. Atsižvelgiant į atliktus tyrimus Azijoje ir Europoje, pastebėta, kad nėra vieningos nuomonės apie lyties įtaką gydymo, taikant deguonies terapiją per DTNK COVID-19 sergantiems pacientams, baigčiai.

Daugelyje tyrimų pastebėta, kad kuo vyresnis pacientas, tuo didesnė nesėkmingo gydymo baigties tikimybė [9, 10, 16, 17]. 2020 m. Filadelfijoje (Jungtinėse Amerikos Valstijose) atliktame retrospektyviame tyrime nustatyta, kad pacientams, vyresniems nei 65 metų amžiaus, sirgusiems sunkia COVID-19, taikant deguonies terapiją per DTNK, šansų santykis (ŠS) nesėkmingai gydymo baigčiai padidėjo 1,5 karto [18]. Šiame tyrime nustatyta, kad jaunesniems nei 57,5 metų pacientams ŠS sėkmingam gydymui yra didesnis (4,2 karto), todėl galima teigti, kad amžius gali turėti įtakos gydymo deguonies terapija per DTNK baigčiai.

Europoje, Šiaurės ir Pietų Amerikoje pastebėta, kad gretutinės ligos buvo viena iš nesėkmingo gydymo deguonies terapija per DTNK priežasčių. Atliktų tyrimų duomenimis, tiek sėkmingoje, tiek nesėkmingoje gydymo grupėse pacientai sirgo gretutinėmis ligomis, tačiau nesėkmingo gydymo grupėje pacientai jų turėjo daugiau nei vieną [9, 19–21]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad didesnis gretutinių ligų skaičius turėjo įtakos nesėkmingo gydymo baigčiai.

Šiaurės ir Pietų Amerikoje atliktuose tyrimuose nustatyta, kad nutukę pacientai turėjo didesnę nesėkmingo gydymo baigties riziką [19–22]. Aprašytų tiriamųjų pasiskirstymas pagal kūno masės indeksą abejose gydymo grupėse reikšmingai nesiskyrė, todėl pacientų svoris neturėjo didelės įtakos gydymo baigčiai. Įprastai antsvoris arba nutukimas yra sunkios COVID-19 rizikos veiksnys, tačiau tokie rezultatai galimai gauti todėl, kad didžiosios dalies tiriamųjų svoris buvo nežinomas.

Vakcinacija nuo COVID-19 yra pagrindinis sunkios COVID-19 prevencijos veiksnys. Kroatijoje atlikto tyrimo duomenimis, pacientams, skiepytiems bent viena vakcinos nuo COVID-19 doze, poreikis de-

guonies terapijai sumažėja 17 proc. [23]. Lietuvoje pacientų skiepijimas nuo COVID-19 pradėtas 2020 m. pabaigoje [24] ir dauguma į tyrimą įtrauktų pacientų nebuvo paskiepyti arba nebuvo susiformavęs imuninis atsakas. Tai galėjo turėti įtakos šio tyrimo rezultatams, rodantiems, kad imunizacija dėl COVID-19 tiriamosiose grupėse nesiskyrė ir neturėjo įtakos gydymo baigčiai ($p > 0,05$).

Deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmė tiriamosiose grupėse nesiskyrė. Kitų tyrėjų duomenys yra priešaringi. Meksikos mieste atliktame tyrime nustatyta, kad sėkmingo gydymo grupėje DTNK taikymo trukmė buvo ilgesnė nei nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,001$) [19], o Italijoje atliktame tyrime nustatyta, kad tiems pacientams, kuriems trumpiau skirta deguonies terapija per DTNK, gydymo baigties sėkmė buvo didesnė [25]. Atlikto tyrimo tiriamųjų imtis buvo maža, todėl reikėtų atlikti išsamesnius tyrimus, norint teigti, jog gydymo baigtis galėjo priklausyti nuo DTNK taikymo trukmės.

Kelių Ispanijos ligoninių bendro prospektyviojo tyrimo duomenys parodė, kad kniūbsčia padėtis, skiriant deguonies terapiją per DTNK, nesumažina intubacijos rizikos ($p = 0,60$) [26]. Atlikto tyrimo rezultatai patvirtino, kad pozicinė terapija neturėjo įtakos pacientų, kuriems skirtas gydymas deguonimi per DTNK, baigčiai.

Atlikto tyrimu nustatyta, kad limfocitų kiekis buvo reikšmingai mažesnis nesėkmingo gydymo grupėje. Viename 2020 m. Ispanijoje atliktame tyrime pastebėta, kad absoliučiuoju limfocitų skaičius buvo mažesnis pacientams, kuriems išsivystė kvėpavimo nepakankamumas, lyginant su pacientais, kuriems neprireikė deguonies terapijos ($p < 0,001$) [27]. Šio tyrimo duomenimis, nesėkmingo gydymo grupėje buvo reikšmingai didesnis neutrofilų ir limfocitų santykis. Tačiau duomenų apie neutrofilų ir limfocitų santykio pokyčius, sergantiesiems sunkia COVID-19, kuriems skirta deguonies terapija per DTNK, vis dar stinga. Atliktame tyrime nustatyta, kad bakterinė plaučių infekcija galėjo pabloginti gydymo baigtį sergantiesiems sunkia COVID-19, kuriems skirta deguonies terapija per DTNK. Vieno atlikto tyrimo duomenimis, skiriant deguonies terapiją per DTNK, padidėja hospitalinė infekcijos rizika [28].

Tocilizumabas yra monokloninis imunoglobulino G1 poklasio antikūnas prieš žmogaus interleukino 6 receptorius, kurį Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino COVID-19 gydymui suaugusiems asmenims, kuriems yra skiriami sisteminio poveikio gliukokortikoidai ir taikoma deguonies terapija arba dirbtinė plaučių ventilacija [29]. Vienos Karibų jūros salyno ligoninės (Prancūzijoje) atliktame tyrime nustatyta, kad pacientams, sergantiems sunkia COVID-19 su deguonies terapija

Moksliniai darbai ir apžvalgos

per DTNK, kuriems neskirtas gydymas tocilizumabu, blogos baigties rizika padidėja 3,5 karto [30]. Kitame Indijoje atliktame tyrime pastebėta, kad, skyrus tocilizumabą, sulėtinamas COVID-19 ligos progresavimas, o tai padeda išvengti invazinės plaučių ventiliacijos ir blogos gydymo baigties. Iš 50 tiriamųjų, kuriems buvo skirtas vaistas, 42 pacientams (84 proc.) gydymo baigtis buvo sėkminga, iš 41 asmens, kuriam buvo neskirtas šis vaistas, 27 (66 proc.) gydymo baigtis – nesėkminga [31]. Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad remdesiviro ir imuninės COVID-19 plazmos skyrimas neturėjo įtakos gydymo baigčiai. Cochrane duomenų bazės COVID-19 tyrimų registre atlikta analizė parodė, kad remdesiviras nelemia sergančiųjų sunkia COVID-19, kuriems skiriama deguonies terapija per DTNK, gydymo baigties [32]. Buvo manoma, kad pasveikusiuju nuo COVID-19 kraujo plazmoje gali būti antikūnių prieš SARS-CoV-2, galinčių padėti sustiprinti imuninį atsaką, tačiau tokio gydymo nauda šiuo metu nėra moksliskai pagrįsta [33].

Visgi daugelyje tyrimų pastebėta, kad deguonies terapijos per DTNK taikymas sergantiesiems sunkia COVID-19 gali turėti įtakos geresnei ligos baigčiai. Tai patvirtina ir 2022 m. Vilniuje atliktas tyrimas. Jo metu nustatyta, kad, skiriant deguonies terapiją per DTNK, sumažėja gydymo nesėkmės rizika bei mirtingumas, lyginant su pacientais, kuriems prireikė neinvazinės plaučių ventiliacijos [34]. Tačiau, atsižvelgiant į ribotą patirtį ir paskelbtų tyrimų šia tema skaičių Lietuvoje, manoma, kad straipsnyje aprašytas tyrimas pateikia vertingų išvadų apie DTNK taikymo galimybes, sergantiesiems sunkia COVID-19 su kvėpavimo funkcijos nepakankamumu.

IŠVADOS

Atlikto tyrimo duomenimis, pacientų, sirgusių sunkia COVID-19, deguonies terapijos taikymo per DTNK gydymo baigčiai įtakos turėjo pacientų amžius, gretutinių ligų skaičius ir tocilizumabo skyrimas. Deguonies terapija per DTNK gali pagerinti ligos eigą, padėti išvengti intubacijos bei dirbtinės plaučių ventiliacijos.

*Gauta 2023 03 16
Priimta 2023 04 02*

LITERATŪRA

1. Procopio G, Cancelliere A, Trecarichi EM, Mazzitelli M, Arrighi E, Perri G, et al. Oxygen therapy via high flow nasal cannula in severe respiratory failure caused by Sars-Cov-2 infection: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;1753466620963016.
2. Teng XB, Shen Y, Han MF, Yang G, Zha L, Shi JF. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(3):e13435.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
4. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2020 m. kovo 16 d. įsakymo Nr. V-383 „Dėl Vaikų ir suaugusiųjų COVID-19 ligos (koronaviruso infekcijos) diagnostikos ir gydymo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2020 m. gruodžio 2 d. pakeitimo Nr. V-2781. Pasiikiama: https://e-seimas.lrs.lt/rs/legalact/TAD/b37c528034e011eb8c97e01ffe050e1c/format/MSO2010_DOCX/
5. Suffredini DA, Allison MG. A rationale for use of high flow nasal cannula for select patients with suspected or confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *J Intensive Care Med.* 2021;36(1):9-17.
6. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2185-96.
7. Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care.* 2013;58(4):597.
8. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. COVID-19 Spanish ICU Network. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care.* 2021;25(1):58.
9. Polydora E, Alexandrou M, Tsipilis S, Athanasiou N, Katsoulis M, et al. Predictors of high flow oxygen therapy failure in COVID-19-related severe hypoxemic respiratory failure. *J Thorac Dis.* 2022; 14(4): 851-6.
10. Schmidt F, Nowak L, Obereisenbuchler F, Hetrodt J, Heiß-Neumann M, Schönlebe A, et al. Predicting the effectiveness of high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: a single-centre observational study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2022;54(1):12-7.
11. Gürün Kaya A, Öz M, Erol S, Çiftçi F, Çiledağ A, Kaya A. High flow nasal cannula in COVID-19: a literature review. 2020;68(2):168-74.
12. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth.* 2020;67(9):1217-48.
13. Andino R, Vega G, Pacheco SK, Arevalillo N, Leal A, Fernández L, et al. High-flow nasal oxygen reduces endotracheal intubation: a randomized clinical trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620956459.
14. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth.* 2020; 67: 1217-48.
15. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2185-96.
16. Ma XH, An MM, Yin F, Zhang J, Peng MY, Guan H, et al. Factors associated with failure of high-flow nasal cannula oxygen therapy in patients with severe COVID-19: a retrospective case series. *J Int Med Res.* 2022;50(5):3000605221103525.
17. Xia J, Zhang Y, Ni L, Chen L, Zhou C, Gao C, et al. High-flow nasal oxygen in coronavirus disease 2019 patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter, retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2020;48(11):e1079-86.
18. Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, Zheng M, et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respir Res.* 2020; 7(1):e000650.
19. Chavarria AP, Lezama ES, Navarro MG, Vazquez RRV, Bello HH, Gascon JL, et al. High-flow nasal cannula therapy for hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Ther Adv Infect Dis.* 2021;8:20499361211042959.
20. Nguyen PL, Osman H, Watza D, Khicher S, Sharma A, Dyson G, et al. High-flow nasal cannula therapy in a predominantly African American population with COVID-19 associated acute respiratory failure. *BMJ Open Respir Res.* 2021; 8(1): e000875.
21. Garner O, Dongarwar D, Salihu HM, Barrantes Perez JH, Abraham J, et al. Predictors of failure of high flow nasal cannula failure in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respir Med.* 2021; 185: 106474.
22. Yang L, Chen G, Cai Y, An Y, Li X, Chen Y, et al. The relation-

- ship between oxygen therapy, drug therapy, and COVID-19 mortality. *Open Med (Wars)*. 2022; 17(1): 1833–9.
23. **Busic N, Lucijanic T, Barsic B, Luksic I, Busic I, Kurdija G, et al.** Vaccination provides protection from respiratory deterioration and death among hospitalized COVID-19 patients: Differences between vector and mRNA vaccines. *J Med Virol* 2022;94(6):2849–54.
 24. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=LTU> (date last accessed: 5/Feb/2023).
 25. **Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, et al.** High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax* 2020;75(11):998–1000.
 26. **Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al.** Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):597.
 27. **Díaz-Simón R, Lalueza A, Lora-Tamayo J, Rubio-Rivas M, Mendo CL, Martínez MLT, et al.** Clinical characteristics and risk factors of respiratory failure in a cohort of young patients requiring hospital admission with SARS-CoV2 infection in Spain: results of the multicenter SEMI-COVID-19 registry. *J Gen Intern Med*. 2021; 36(10): 3080–7.
 28. **Jermy MC, Spence CJT, Kirton R, O'Donnell JE, Kabaliuk N, Gaw S, et al.** Assessment of dispersion of airborne particles of oral/nasal fluid by high flow nasal cannula therapy. *Clinical Trial*. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246123.
 29. EMA. RoActemra apžvalga ir kodėl jis buvo registruotas Europos Sąjungoje (ES). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/roactemra-epar-medicines-overview_lt.pdf. Date last update: December 6 2021 (date last accessed: 5/Feb/2023).
 30. **Ouissa R, Le Guillou C, Broudic M, Markowicz S, Curlier E, Roger PM.** Successful high flow nasal cannula therapy for severe COVID-19 pneumonia is associated with tocilizumab use. *Infect Dis Now*. 2022; 52(3): 145–8.
 31. **Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al.** Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Clinical Trial*. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):511–21.
 32. **Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2021(8): CD014962.
 33. **Nontawong N, Siripongboonsitti T, Tawinprai K, Boonpratoom M, Krailassiri N, Boonkhum C, et al.** The clinical outcomes of high neutralizing antibodies titer convalescent plasma therapy in early developed severe COVID-19 patients; a case-control study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022;21(1):51.
 34. **Zablockis R, Šlekytė G, Mereškevičienė R, Kėvelaitienė K, Zablockienė B, Danila E.** Predictors of noninvasive respiratory support failure in COVID-19 patients: a prospective observational study. *Medicina*. 2022; 58(6):769.