

А.О. Сидорова^{1,2}
О.Б. Яременко²

¹Медичний центр
«Універсальна клініка
«Оберіг», Київ

²Національний медичний
університет імені
О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова:

коронавірусна хвороба,
COVID-19, тяжкість перебігу,
сечова кислота, гіпоурикемія,
киснева підтримка.

ЗМІНИ СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ НА ТЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

Зміни деяких біохімічних показників можуть допомогти передбачити тяжкість перебігу COVID-19. Враховуючи те, що сечова кислота (СК) має антиоксидантні властивості, зміни її рівня на тлі коронавірусної хвороби теоретично могли б корелювати з тяжкістю її перебігу. **Мета.** Вивчити взаємозв'язок між тяжкістю перебігу COVID-19 та сироватковим рівнем СК при надходженні хворих у стаціонар у 2020 та 2021 р. **Матеріали і методи.** Це ретроспективне одноцентрове дослідження включало 63 госпіталізованих пацієнти у 2020 р., та 150 — у 2021 р. з підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) діагнозом COVID-19. Рівень СК порівнювали з таким у 40 осіб без COVID-19 (контрольна група). Проаналізовано залежність рівня СК від віку пацієнта та деяких лабораторних показників при госпіталізації у стаціонар. **Результати.** Середній рівень СК у хворих на коронавірусну хворобу у 2020 р. становив $299,2 \pm 121,9$ мкмоль/л ($p > 0,05$ vs контрольна група), у 2021 р. він був значно нижчим — $251,5 \pm 104,1$ мкмоль/л ($p < 0,05$ vs 2020 рік, $p < 0,001$ vs контрольна група). Ні в 2020, ні в 2021 р. не виявлено залежності рівня СК від тяжкості перебігу коронавірусної хвороби. В обох групах виявлено кореляційна залежність рівня СК від віку хворих, проте кореляції з лабораторними маркерами тяжкості перебігу хвороби не відмічено. **Висновки.** Гіпоурикемія є поширеною лабораторною знахідкою у пацієнтів з COVID-19, проте не є прогностичним чинником тяжкого перебігу. Нижчий рівень СК у 2021 р. порівняно з 2020 р., ймовірно, міг бути пов'язаний з різними властивостями штамів коронавірусу, які циркулювали в ці періоди.

ВСТУП

Зниження рівня сечової кислоти (СК) у хворих на COVID-19 привертає все більше уваги з боку клініцистів [5]. СК є важливою антиоксидантною молекулою плазми крові, яка поглинає вільні кисневі радикали та пероксинітриди [4]. Більша частина сироваткової СК вільно фільтрується в клубочку нефрона, після чого 90% реабсорбується в кров [6]. Дослідження демонструють, що у тяжкохворих пацієнтів (наприклад із сепсисом або гострим респіраторним дистрес-синдромом) гіпоурикемія виникає через зниження реабсорбції уратів [12]. Встановлено, що COVID-19 здатен викликати дисфункцію проксимальних каналців нирок, що може призводити до зниження рівня СК в крові [3]. В окремих дослідженнях виявлено нижчі показники сироваткового рівня СК в групі хворих з COVID-19 з тяжким перебігом порівняно з групою легшого перебігу ($p < 0,05$) [7], а також в групі пацієнтів, що померли, порівняно з тими, хто вижив [8]. Відомо, що ряд клінічних і лабораторних показників є маркерами тяжкого перебігу COVID-19. До них належать старший вік, наявність супутньої патології, вищий сироватковий рівень С-реактивного білка (СРБ), тропоніну I, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), феритину, Д-димеру,

лактатдегідрогенази (ЛДГ) та низький рівень лімфоцитів [2, 13, 16]. Водночас сироватковий рівень СК є малодослідженим чинником прогнозу перебігу коронавірусної хвороби.

МЕТА

Оцінити взаємозв'язок між тяжкістю COVID-19 та сироватковим рівнем СК при надходженні хворих до лікарні у 2020 та 2021 р., проаналізувати можливі асоціації рівня СК з клінічними та лабораторними маркерами тяжкості перебігу COVID-19.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Це ретроспективне одноцентрове дослідження включало 63 госпіталізованих до медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» пацієнти із підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) діагнозом COVID-19 у 2020 р. (умовно 1-ша хвиля; середній вік хворих становив $65,9 \pm 13,6$ року, 49,2% — чоловіки) та 150 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у 2021 р. (умовно 2-га хвиля; середній вік — $60,3 \pm 14,6$ року; 52% — чоловіки). Ступінь тяжкості перебігу коронавірусної хвороби визначали за наявністю та типом кисневої підтримки:

- без O_2 ;
- O_2 за допомогою маски або носових канюлей;

- безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах (СРАР);
- дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах (ВіРАР) або високопоточний кисень;
- інвазивна вентиляція.

Серед госпіталізованих хворих у 2020 р. 89,9% осіб потребували кисневої підтримки, у 2021 р. — 60%. Рівень СК у пацієнтів із коронавірусною хворобою порівнювали з таким у 40 осіб без COVID-19, зіставних з хворими на COVID-19 за демографічними даними та супутньою патологією (контрольна група). Усі включені в дослідження пацієнти не отримували уратзнижувальної терапії. При надходженні до стаціонару також визначали рівні феритину, інтерлейкіну (ІЛ-6), D-димеру, лактатдегідрогенази (ЛДГ), С-реактивного білка (СРБ), абсолютне число лімфоцитів. Середні величини подано як $M \pm \sigma$, для оцінки кореляційних залежностей використовували ранговий коефіцієнт Спірмена, для порівняння частот — χ^2 -квдрат. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

У 2020 р. середній рівень СК у хворих на COVID-19 становив $299,2 \pm 121,9$ мкмоль/л ($p > 0,05$ vs контрольна група), у 2021 р. — $251,5 \pm 104,1$ мкмоль/л, що значно нижче порівняно з 2020 р. ($p < 0,05$) і з контрольною групою — $328,6 \pm 96,9$ мкмоль/л ($p < 0,001$) (рис. 1).

Приблизно у кожного четвертого (24,6%) пацієнта із COVID-19 у 2021 р. рівень СК був нижче нижньої межі норми (208 мкмоль/л для чоловіків, 155 мкмоль/л для жінок). У 2020 р. таких хворих було майже в 2 рази менше — 12,7% ($p = 0,053$). Зниження сироваткового рівня СК виявлено як в осіб із раніше нормальним рівнем СК, так і у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією або подагрю. Проте значущого взаємозв'язку між рівнями СК та тяжкістю перебігу хвороби, оціненої за типом кисневої підтримки, не виявлено ні у 2020, ні у 2021 р. (рис. 2, 3; всі $p > 0,05$). Наприклад, досить показово, що під час 2-ї хвили COVID-19 рівень СК у пацієнтів без кисневої підтримки та хворих, які потребували інвазивної вентиляції, був практично однаковим ($252,2 \pm 11$ та $258,2 \pm 101,6$ мкмоль/л відповідно, $p = 0,86$). Водночас при всіх варіантах кисневої підтримки відмічена тенденція до вищо-

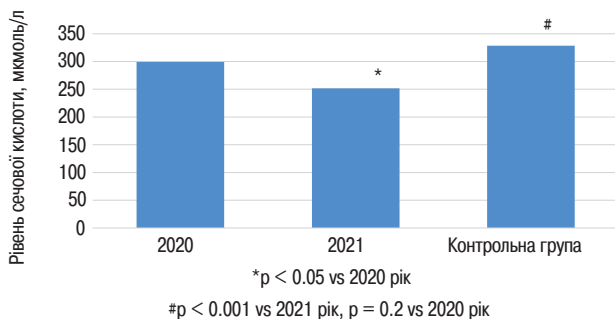


Рис. 1. Рівень СК в осіб з COVID-19 у 2020 та 2021 р. і в контрольній групі

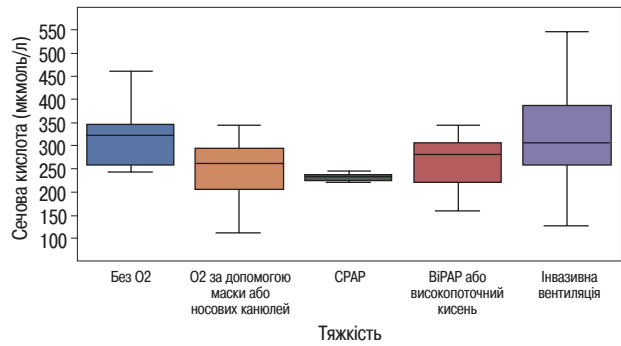


Рис. 2. Коробковий графік залежності тяжкості COVID-19 від рівня СК у 2020 р.

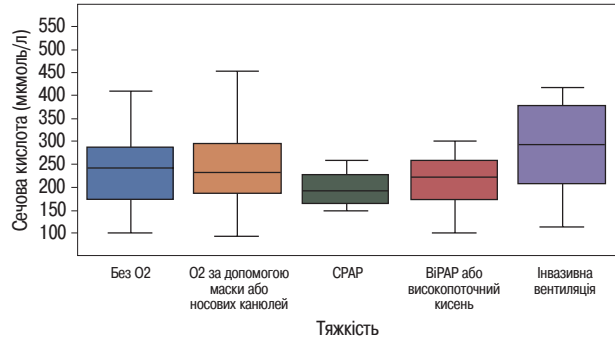


Рис. 3. Коробковий графік залежності тяжкості COVID-19 від рівня СК у 2021 р.

го рівня СК у пацієнтів із коронавірусною хворобою у 2020 р. порівняно з 2021 р.

Також проведений аналіз кореляційного взаємозв'язку між рівнем СК та віком хворих і відомими лабораторними маркерами тяжкості перебігу COVID-19. У результаті аналізу виявлено, що у 1-й хвилі COVID-19 (2020 р.) зафіксована кореляційна залежність між рівнем СК та віком хворих ($r = 0,31$, $p = 0,01$), проте кореляції з лабораторними показниками не відмічено: для абсолютного числа лімфоцитів $r = -0,02$ ($p = 0,9$), для ІЛ-6 $r = 0,25$ ($p = 0,06$), для феритину $r = 0,08$ ($p = 0,5$), для D-димеру $r = 0,14$ ($p = 0,27$), для ЛДГ $r = -0,05$ ($p = 0,55$), для СРБ $r = 0,22$ ($p = 0,08$). У 2-й хвилі COVID-19 (2021 р.) також виявлено кореляційну залежність між рівнями СК та віком хворих ($r = 0,22$, $p = 0,007$), для решти лабораторних маркерів вона була відсутньою (абсолютне число лімфоцитів — $r = 0,19$, $p = 0,07$; ІЛ-6 — $r = 0,1$, $p = 0,21$; феритин — $r = 0,15$, $p = 0,07$; D-димер — $r = 0,02$, $p = 0,79$; ЛДГ — $r = -0,14$, $p = 0,28$; СРБ — $r = 0,07$, $p = 0,42$).

ОБГОВОРЕННЯ

Рівень СК у людини практично в 10 разів вищий, ніж в інших ссавців, що підтверджує той факт, що вона є важливою складовою біохімічного гомеостазу людини в процесі еволюції. Ця молекула є активним поглиначем вільних радикалів, на який припадає більше ніж половина антиоксидантної здатності плазми крові [6, 9]. Запалення та оксидативний стрес є одними з основних складових патогенезу коронавірусної хвороби [14]. Оскільки вірусна інфекція індукує продукцію за-

пальних медіаторів і викликає утворення великої кількості вільних радикалів, це може призводити до зміни рівня СК в плазмі крові [5]. Крім того, COVID-19 викликає дисфункцію проксимальних каналців нирок, тому рівень СК в крові може знижуватися [3].

Дослідження попередніх років демонстрували наявність гіпоурикемії на тлі атипової пневмонії. Зокрема, в роботі V.C. Wu та співавторів (2005) у $\approx 1/4$ пацієнтів з тяжким гострим респіраторним синдромом на тлі атипової пневмонії відмічено зниження сироваткового рівня СК [15].

Дослідження E. Parmaksız, E.T. Parmaksız (2022) продемонструвало, що серед 498 пацієнтів з коронавірусною хворобою у осіб, які в процесі лікування потребували переведення до відділення інтенсивної терапії, рівні СК були достовірно нижчими, ніж у хворих, які цього не потребували [11]. Водночас при надходженні пацієнтів до лікарні ця різниця була статистично незначущою. В іншому дослідженні показано, що у 1854 пацієнтів з коронавірусною хворобою при надходженні до клініки рівень СК ≤ 278 мкмоль/л та ≥ 423 мкмоль/л асоціювався з підвищеним ризиком госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, штучної вентиляції легень або смерті [1]. У нашому дослідженні ми оцінювали тяжкість перебігу COVID-19 за потребою в застосуванні і типом кисневої підтримки і не виявили різниці в рівнях СК у відповідних групах хворих ні у 2020, ні у 2021 р. Повторно рівні СК в процесі лікування, як деякі інші автори [11], ми не визначали, оскільки це не впливало на лікувальну тактику. Так само нами не виявлено кореляції між рівнями СК та лабораторними показниками, які вважаються маркерами тяжкості перебігу цього захворювання, — Д-димер, феритин, ІЛ-6, рівень лімфоцитів, СРБ та ЛДГ. Можливо, розбіжності з результатами інших досліджень пов'язані з відмінностями в протоколах лікування хворих на COVID-19 в нашій та інших країнах. Зафіксована в нашій роботі пряма кореляційна залежність між рівнем СК та віком хворих в осіб, госпіталізованих як під час 1-ї, так і під час 2-ї хвили, ймовірно, відображає відомий факт зниження швидкості клубочкової фільтрації в осіб старших вікових категорій [10]. Що стосується значущих відмінностей в середніх рівнях СК у хворих, госпіталізованих у 2020 та 2021 р., то можна припустити, що це пов'язано з різними властивостями штамів вірусів, які циркулювали в ці періоди. Публікацій, в яких би порівнювали сироваткові рівні СК у хворих на COVID-19 в різні роки пандемії, нами не виявлено.

ВИСНОВКИ

Низький сироватковий рівень СК при надходженні до стаціонару є поширеним у пацієнтів з коронавірусною хворобою (близько $1/4$ хворих), але за результатами нашого дослідження не є прогностичним чинником тяжкого її перебігу. У нашій когорті хворих не виявлено кореляції між рівнем СК та величинами інших лабораторних показників, які вва-

жаються маркерами тяжкості перебігу COVID-19. Нижчий сироватковий рівень СК у 2021 р. порівняно з 2020 р. потенційно може бути пов'язаний з різними властивостями штамів, які циркулювали в ці періоди. Необхідні подальші дослідження, у тому числі стосовно різних штамів коронавірусу, для встановлення клініко-прогностичної значущості сироваткового рівня СК у пацієнтів із коронавірусною хворобою.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Chen B., Lu C., Gu H.Q. et al.** (2021) Serum Uric Acid Concentrations and Risk of Adverse Outcomes in Patients With COVID-19. *Front. Endocrinol.* (Lausanne), 12: 633767. doi: 10.3389/fendo.2021.633767.
2. **Chen Z., Zhang F., Hu W. et al.** (2021) Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. *J. Clin./ Lab. Anal.*, 35(1): e23644. doi: 10.1002/jcla.23644.
3. **Dufour I., Werion A., Belkhir L. et al.** (2021) CUSL COVID-19 Research Group. Serum uric acid, disease severity, and outcomes in COVID-19. *Crit. Care*, 25(1): 212. doi: 10.1186/s13054-021-03616-3.
4. **El Ridi R., Tallima H.** (2017) Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J. Adv. Res.*, 8(5): 487-493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003.
5. **Hu F., Guo Y., Lin J. et al.** (2021) Association of serum uric acid levels with COVID-19 severity. *BMC Endocr. Disord.*, 21(1): 97. doi: 10.1186/s12902-021-00745-2.
6. **Iso T., Kurabayashi M.** (2015) Extremely low levels of serum uric acid are associated with endothelial dysfunction in humans. *Circ. J.*, 79(5): 978-980. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0232.
7. **Jin Z., Zheng M., Shi J. et al.** (2021) Correlation Analysis Between Serum Uric Acid, Prealbumin Level, Lactate Dehydrogenase, and Severity of COVID-19. *Front. Mol. Biosci.*, 8: 615837. doi: 10.3389/fmolb.2021.615837.
8. **Li G., Wu X., Zhou C. et al.** (2021) Uric acid as a prognostic factor and critical marker of COVID-19. *Sci. Rep.*, 11: 17791. doi: 10.1038/s41598-021-96983-4
9. **Mijailovic N.R., Vesic K., Borovcanin M.M.** (2022) The Influence of Serum Uric Acid on the Brain and Cognitive Dysfunction. *Front. Psychiatry*, 13: 828476. doi: 10.3389/fpsyt.2022.828476.
10. **Noronha I.L., Santa-Catharina G.P., Andrade L. et al.** (2022). Glomerular filtration in the aging population. *Front Med (Lausanne)*, 15: 9: 769329. doi: 10.3389/fmed.2022.769329.
11. **Parmaksız E., Parmaksız E.T.** (2022) Uric acid as a prognostic predictor in COVID-19. *Pak. J. Med. Sci.*, 38(8): 2246-2252. doi: 10.12669/pjms.38.8.6636.
12. **Pineda C., Soto-Fajardo C., Mendoza J. et al.** (2020) Hypouricemia: what the practicing rheumatologist should know about this condition. *Clin. Rheumatol.*, 39: 135-147. doi.org/10.1007/s10067-019-04788-8.
13. **Velavan T.P., Meyer C.G.** (2020) Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis.*, 95: 304-307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061.
14. **Vollbracht C., Kraft K.** (2022) Oxidative Stress and Hyperinflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front. Pharmacol.*, 13: 899198. doi: 10.3389/fphar.2022.899198.
15. **Wu V.C., Huang J.W., Hsueh P.R. et al.** (2005) SARS Research Group of National Taiwan University College of Medicine and National Taiwan University Hospital. Renal hypouricemia is an ominous sign in patients with severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, 45(1): 88-95. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.09.031.
16. **Yousaf M.N., Sarwar S., Tarique S. et al.** (2022) Mortality in Patients of COVID-19 Infection: Biochemical Markers and its Cut-off Values for Predicting Outcome. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 32(1): 37-41. doi: 10.29271/jcpsp.2022.01.37.

CHANGES IN SERUM URIC ACID LEVELS DUE TO CORONAVIRUS DISEASE

A.O. Sydorova^{1,2}, O.B. Iaremenko²

¹Medical Center «Universal Clinic «Oberig», Kyiv

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Abstract. Changes in specific biochemical parameters can predict the severity of COVID-19. Considering that uric acid (UA) has antioxidant properties, changes in its level during coronavirus disease could correlate with the severity of its course. **Objectives.** To study the relationship between the severity of COVID-19 and the serum level of UA when patients were admitted to the hospital in 2020 and 2021. **Materials and methods.** This retrospective single-center study included 63 hospitalized patients in 2020, and 150 patients in 2021 with a PCR-confirmed diagnosis of COVID-19. The level of UA was compared with 40 people without COVID-19 (control group). The correlation of the UA level with the patient's age and some laboratory markers upon admission to the hospital was determined. **Results.** The average level of UA in patients with coronavirus disease was $299.2 \pm 121.9 \mu\text{mol/l}$

in 2020 ($p > 0.05$ vs control group); in 2021 it was significantly lower — $251.5 \pm 104.1 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.05$ vs 2020, $p < 0.001$ vs control group). In 2020 and 2021, no relationship was found between the UA level and the coronavirus disease's severity. At both year points, a correlational dependence of the UA level on the age of the patients was observed, but no correlation was found with laboratory markers of the severity of the course of the disease. **Conclusions.** Hypouricemia is a widespread laboratory finding in patients with COVID-19 but is not a prognostic factor for severe illness. The lower level of UA in 2021 compared to 2020 could probably be associated with different properties of the coronavirus strains circulating in these years.

Keywords: coronavirus disease, COVID-19, course severity, uric acid, hypouricemia, oxygen support.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
кафедра внутрішньої медицини № 3

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

FDA вивчає серйозний ризик онкогенезу при CAR-T-імунотерапії

Управління за контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) отримало повідомлення про Т-клітинні злоякісні новоутворення, включаючи позитивну щодо химеричних антигенних рецепторів (Chimeric Antigen Receptor — CAR)-лімфому у пацієнтів, які отримували лікування ВСМА- або CD19-спрямованою аутологічною імунотерапією CAR-T-клітинами. Звіти отримані з даних клінічних досліджень та/або постмаркетингових побічних явищ (ПЯ).

FDA визначило, що ризик Т-клітинних злоякісних новоутворень актуальний для всіх наразі схвалених генетично модифікованих аутологічних CAR-T-клітинних імунотерапевтичних препаратів, спрямованих на агенти дозрівання В-клітин (B-cell maturation agent — BCMA) та рецептори CD19. Т-клітинні злоякісні новоутворення виникали у пацієнтів, які отримували кілька продуктів цього класу. Наразі схвалені наступні (за торговельними назвами в алфавітному порядку):

- Abecma (ідекабтаген виклейцел);
- Breyanzi (лізокабтаген маралеусел);
- Carvykti (цилтакабтагеновий аутолейцел);
- Kymriah (тайзагенлейцел);
- Tecartus (брексукабтаген аутолейцел);
- Yescarta (аксикабтаген цилолейцел).

Незважаючи на те що загальні позитивні властивості цих продуктів продовжують переважати їх

потенційні ризики, FDA досліджує виявлений ризик злоякісної пухлини Т-клітин із серйозними наслідками, включаючи госпіталізацію та смерть, та оцінює потребу в регуляторних діях.

Як і у випадку з усіма продуктами генної терапії з інтегрованими векторами (лентивірусними або ретровірусними), потенційний ризик розвитку вторинних злоякісних новоутворень зазначений як попередження в інформації про відповідні лікарські засоби. Початкові схвалення цих продуктів включали постмаркетингові вимоги щодо проведення 15-річних довгострокових спостережувальних досліджень безпеки.

Компанії, що представляють ВСМА- або CD19-спрямовані аутологічні CAR-T-імунотерапевтичні препарати, в основному заявили про впевненість у профілі безпеки своїх препаратів та відсутність даних про причинно-наслідковий зв'язок зі злоякісними новоутвореннями. Про це повідомила «Fierce pharma». Лише деякі з них поінформували про отримання сигналів з безпеки та опрацювання їх із регуляторами. Деякі, зокрема «Legend Biotech», повідомили лише загальновідомі факти про злоякісні новоутворення з Т-клітин у пацієнтів з гемобластозами навіть за відсутності лікування або на фоні хіміотерапії.

Вперше схвалена FDA у жовтні 2017 р. Yescarta нині є найбільш комерційно успішною терапією CAR-T, що принесла 1,13 млрд дол. США за перші 9 міс 2023 р., зазначено у виданні.

**За матеріалами www.fda.gov,
www.fiercepharma.com**