

Сравнение колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов определения уровня мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой и гиперурикемией в клинической практике (данные пилотного исследования)

Елисеев М.С., Панина Е.В., Желябина О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Гиперурикемия (ГУ) – состояние, вызванное повышением уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови >360 мкмоль/л. Зачастую ГУ бывает асимптоматической, однако под влиянием ряда генетических факторов, а также факторов внешней среды она может проявляться в виде приступов периферического артрита (подагры). Условием для ремиссии данного заболевания является достижение нормальных значений МК, которые могут быть определены стандартным колориметрическим методом или электрохимическим методом, последний в настоящее время не распространен в клинической практике для контроля урикемии.

Цель исследования – сравнение результатов определения уровня МК с помощью стандартного колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов контроля уровня урикемии в клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 30 больных подагрой. В эту группу вошли лица с асимптоматической ГУ в настоящее время/в анамнезе и пациенты с достоверным диагнозом подагры, соответствующим критериям ACR/EULAR 2015 г. Проводили общий осмотр, сбор анамнеза, лабораторное исследование. Определение уровня МК колориметрическим методом в сыворотке венозной крови выполнялось не позднее чем через 5 мин после ее получения, а определение уровня МК в свежей цельной капиллярной крови из кончика пальца электрохимическим методом (анализатор Easy Touch GCU) – немедленно после ее получения.

Результаты и обсуждение. Средний уровень МК в крови, исследованный двумя сравниваемыми методами, различался на 13,9 мкмоль/л (3,9% по отношению к колориметрическому методу). Высокое значение коэффициента корреляции ($r=0,86$) свидетельствует о тесной линейной связи сравниваемых результатов при их хорошей согласованности. Метод применим и к пациентам с достигнутой нормоурикемией.

Заключение. Метод электрохимического определения уровня МК у лиц с ГУ и подагрой может быть использован для самоконтроля в реальной клинической практике.

Ключевые слова: гиперурикемия; подагра; диагностика.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Панина ЕВ, Желябина ОВ. Сравнение колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов определения уровня мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой и гиперурикемией в клинической практике (данные пилотного исследования). Современная ревматология. 2023;17(5):87–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-87-91

Comparison of colorimetric and electrochemical (Easy Touch GCU Meter) methods for determination of blood uric acid in clinical practice in patients with gout and hyperuricemia (data from a pilot study).

Eliseev M.S., Panina E.V., Zheliabina O.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Hyperuricemia (HU) is a condition caused by an increase in serum uric acid (UA) levels above 360 μ mol/l. Often HU is asymptomatic, but under the influence of genetic and environmental factors, attacks of peripheral arthritis (gout) may occur. Remission of gout is achieved by normalization of UA serum levels, which can be determined by a colorimetric or electrochemical method, although the latter is not currently commonly used in clinical practice to control UA levels.

Objective: to compare the standard colorimetric and electrochemical methods (Easy Touch GCU Meter) for monitoring UA levels.

Material and methods. 30 gout patients were included in the study. This group included subjects with current/anamnestic asymptomatic HU and patients with a confirmed diagnosis of gout (ACR/EULAR 2015 criteria). The examination included a general examination, history taking, and laboratory testing. The determination of UA level by the colorimetric method in venous blood serum was performed no later than 5 minutes after collection, and the determination of UA level in fresh whole capillary blood from the fingertip by the electrochemical method (Easy Touch GCU Meter) – immediately after collection.

Results and discussion. The average values of UA blood level determined by the two compared methods differed by $13.9 \mu\text{mol/l}$ (3.9% with respect to the colorimetric method). The high value of the correlation coefficient ($r=0.86$) indicates a close linear relationship between the compared results and their good agreement. The method is also applicable in patients with achieved normouricemia.

Conclusions. The method of electrochemical determination of UA level in subjects with HU and gout can be used in real clinical practice for self-monitoring.

Keywords: hyperuricemia; gout; diagnostics.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Panina EV, Zheliabina OV. Comparison of colorimetric and electrochemical (Easy Touch GCU Meter) methods for determination of blood uric acid in clinical practice in patients with gout and hyperuricemia (data from a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):87–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-87-91

Асимптоматическая гиперурикемия (ГУ) определяется как повышенный уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки (обычно $>6,8$ мг/дл) при физиологических значениях pH крови и температуры и отсутствии клинических проявлений подагры [1]. Последняя является следствием длительно текущей и неконтролируемой ГУ и исходно, как правило, манифестирует в виде острых приступов артрита периферических суставов, чаще нижних конечностей [2, 3]. Распространенность ГУ в Российской Федерации весьма высока и, по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ, составляет 16,8% (25,3% – у мужчин и 11,3% – у женщин) среди взрослого населения в возрасте 25–64 лет [4]. Как подагра, так и асимптоматическая ГУ рассматриваются в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых и обменных заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД2), хроническую болезнь почек [5], что требует строгого контроля за уровнем МК сыворотки крови. При этом поддержание целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л), необходимость достижения которого постулируется большинством международных и национальных рекомендаций по лечению подагры, практически гарантирует рассасывание отложений кристаллов уратов, являясь основным условием достижения ремиссии заболевания, т. е. полного прекращения приступов артрита и улучшения качества жизни [6]. Считается, что поддержание сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л может быть прогностически важно и при асимптоматической ГУ [7]. Таким образом, определение уровня МК – важнейший компонент мониторинга пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ и оценки эффективности уратснижающей терапии.

Осуществление такого контроля требует регулярного определения уровня МК в сыворотке крови с помощью ставшего рутинным в последние десятилетия колориметрического метода, что на практике не всегда легко реализуется и зачастую игнорируется пациентами ввиду его инвазивности (регулярные венопункции), необходимости частого посещения медицинских учреждений и лабораторий, финансовых затрат. Возможной альтернативой колориметрическому методу может стать электрохимический метод, позволяющий измерять уровень МК в цельной крови самостоятельно, в домашних условиях, с помощью портативных биохимических анализаторов, без ограничения частоты определения показателя, как у пациентов с достигнутым целевым значением урикемии, так и в случае контроля за терапией, включая немедикаментозные методы. Однако опыта практического использования данного метода нет и неясно, какова его погрешность в сравнении с общепринятым методом.

Цель исследования – сравнение стандартного колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов контроля уровня МК.

Материал и методы. Открытое одноцентровое одномерное клиническое неинтервенционное сравнительное исследование определения уровня МК в крови электрохимическим и колориметрическим методами у пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ было проведено в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» с 01.06 по 15.07 2023 г. В исследовании участвовали 30 пациентов.

Критериями включения были: возраст ≥ 18 лет; наличие ГУ по данным анамнеза (представленные пациентом результаты лабораторных исследований, подтверждающие наличие ГУ – сывороточный уровень МК >360 мкмоль/л) или диагноз подагры, установленный в соответствии с классификационными критериями ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г. [8]; подписанное информированное согласие на участие в исследовании, сбор и статистическую обработку медицинских данных.

Критерии не включения: неспособность или нежелание пациента посещать исследовательский центр и подвергаться процедурам исследования; наличие любых значимых психических заболеваний, препятствующих, по мнению исследователей, участию пациента в исследовании; наличие противопоказаний к венопункции (признаки инфицирования или гематомы в предполагаемом месте венопункции, тром-

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=30)

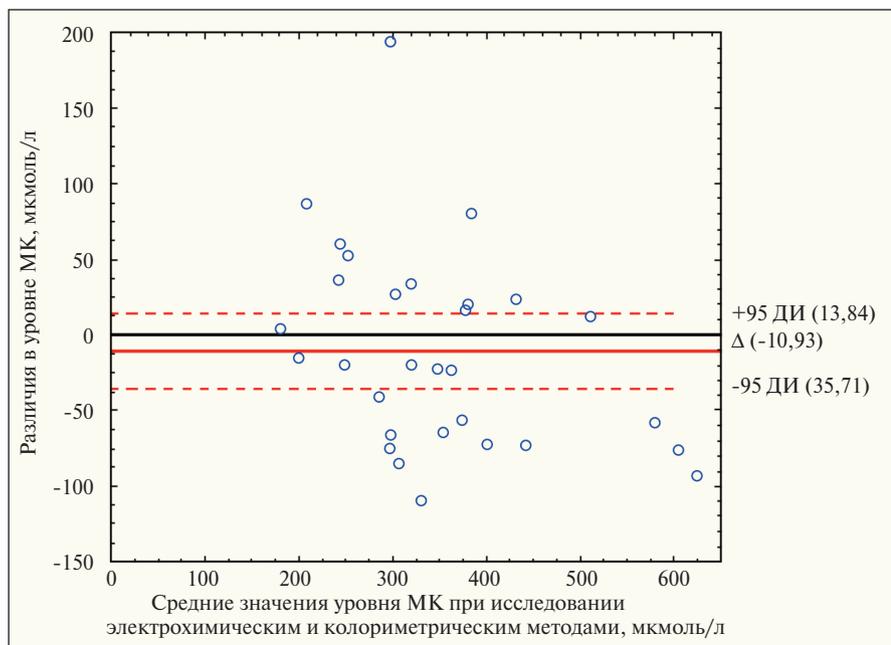
Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study (n=30)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	19/11 (63/37)
Возраст, годы, M \pm SD	47,6 \pm 14,5
Подагра/асимптоматическая ГУ, n (%)	14/16 (47/53)
ИМТ, кг/м ² , M \pm SD	27,4 \pm 7,1
АГ, n (%)	7 (23)
ИБС, n (%)	–
СД2, n (%)	1 (3)
Прием уратснижающих препаратов, n (%)	7 (50)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. Сравнительные результаты измерения уровня МК в крови у пациентов с подагрой или асимптоматической ГУ (n=30)
Table 2. Comparative results of blood UA level measurements in patients with gout or asymptomatic HU (n=30)

Результат	Колориметрический метод	Электрохимический метод	p
Уровень МК, мкмоль/л, M±SD	356,3±129,4	345,3±105,2	0,72
Уровень МК <360 мкмоль/л, n (%)	17 (57)	19 (63)	0,43



Согласованность результатов измерения уровня МК в крови электрохимическим и колориметрическим методами (диаграмма Блэнда–Альтмана). Получен высокий коэффициент корреляции Пирсона между измерениями – 0,86 ($p < 0,05$)
Agreement of results of UA level measurements in blood by electrochemical and colorimetric methods (Bland–Altman diagram). A high Pearson correlation coefficient between the measurements was determined – 0.86 ($p < 0.05$)

ботические или флебитические явления в венах верхних конечностей, внутривенный катетер дистальнее предполагаемого участка венопункции).

Обследование включало общий осмотр, сбор анамнеза, лабораторное исследование. Определение уровня МК колориметрическим методом в сыворотке венозной крови проводилось не позднее чем через 5 мин после ее получения, определение уровня МК электрохимическим методом (анализатор Easy Touch GCU) в свежей цельной капиллярной крови из кончика пальца – немедленно после ее получения.

Статистический анализ данных. Для описания непрерывных переменных применялась описательная статистика в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$). Сравнение результатов измерений уровня МК, выполненных колориметрическим и электрохимическим методами, проведено с помощью оценки согласованности измерений Блэнда–Альтмана, результатов стратификации в отношении достижения/недостижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) – методом χ^2 . Для корреляционного анализа использован метод Пирсона.

Результаты. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Более 2/3 обследованных были мужчины, средний возраст пациентов составил $47,6 \pm 14,5$ года (от 20 до 78 лет). Только 7 (50%) из 14 пациентов с установленным диагнозом подагры принимали уратснижающие препараты. Результаты определения уровня МК в крови электрохимическим и колориметрическими методами представлены в табл. 2.

У 4 (13%) пациентов было выявлено несоответствие стратификации содержания МК в зависимости от целевого уровня (МК <360 мкмоль/л): у 3 из них по данным электрохимического метода уровень МК оказался <360 мкмоль/л, а при использовании колориметрического метода – >360 мкмоль/л, и, напротив, у 1 пациента при оценке электрохимическим методом уровень МК составлял >360 мкмоль/л, а колориметрическим методом – <360 мкмоль/л. При этом средние значения сывороточного уровня МК были полностью сопоставимы (см. табл. 2). Результаты сравнения измерений уровня МК, проведенного методом оценки согласованности измерений Блэнда–Альтмана (см. рисунок), показали, что при средних значениях уровня МК разница между двумя методами составила -10,93 мкмоль/л (95% доверительный интервал, ДИ 35,7; 13,8).

Обсуждение. ГУ признана патогенетическим фактором, приводящим к развитию ряда серьезных заболеваний и ассоциирующимся с сокращением продолжительности жизни. Разработаны как медикаментозные, так и немедикаментозные методы ее коррекции, при этом общепризнанным является необходимость контроля за уровнем МК в крови, который считается основным маркером эффективности терапии подагры и единственным маркером асимптоматической ГУ [9, 10]. В реальности лишь очень малая часть пациентов контролирует уровень МК в динамике, одна из возможных причин этого – отсутствие возможности частого проведения исследования показателя вне медицинского учреждения, хотя указанные выше рекомендации по ведению больных подагрой определяют необходимость самоконтроля.

Известно, что у большинства пациентов с подагрой отмечается низкая приверженность лечению. Как показал ретроспективный анализ, только 43 (27%) из 160 таких больных продолжили наблюдение с целью подбора оптимальной дозы аллопуринола и контролировали уровень МК [11]. Более того, уже в ближайшие месяцы после достижения целевого уровня МК у части больных эффект терапии снижился, и уровень МК в крови вновь превышал целевой [12]. В недавней работе G.V. Coleman и соавт. [13] проанализированы результаты исследования, продолжав-

шегося более 5 лет. В этом исследовании проводилось титрование дозы аллопуринола для достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) у пациентов с подагрой. Оказалось, что из 119 выживших больных уровень МК был ниже целевого в 58% случаев, что, безусловно, является очень хорошим результатом, однако целевой уровень МК необходимо поддерживать у всех без исключения пациентов. При этом у 28% больных не было доступных для анализа показателей МК за столь долгий период. Результаты объективной оценки соответствия назначений ревматологов и врачей общей практики действующим рекомендациям по лечению подагры еще менее оптимистичны: по данным С. Rasmussen и соавт. [14], хотя бы однократный мониторинг уровня МК сыворотки проводился менее чем у 2/3 больных, а о необходимости достижения целевого уровня МК крови были проинформированы только 45% пациентов. Авторы пришли к выводу, что многие пациенты с подагрой не получили необходимой терапии и, даже если лечение было начато, уровень МК контролировался редко, а доза уратнижающих препаратов не увеличивалась, хотя это было необходимо.

Очевидно, что оценить эффективность лечения, независимо от того, является ли оно медикаментозным или связано с коррекцией образа жизни, без динамического контроля уровня МК в крови невозможно. Нашей задачей было оценить, насколько использование в реальной клинической практике портативного анализатора Easy Touch GCU может быть полезным для контроля урикемии. преимуще-

ствами портативных приборов для измерения уровня МК в крови являются максимальная доступность, низкая стоимость и возможность определения показателя в режиме реального времени как врачом, так и самим пациентом. Однако, хотя калибровка прибора эквивалентна расчету по плазме крови, точность определения показателя в сравнении с рутинным методом (энзиматический колориметрический метод) в реальной клинической практике у пациентов с подагрой не исследовалась.

Наши данные показали, что средние значения уровня МК крови, определяемые двумя методами, различались всего на 13,9 мкмоль/л (3,9% по отношению к колориметрическому методу), высокое значение коэффициента корреляции ($r=0,86$) свидетельствует о тесной линейной связи сравниваемых результатов измерений при их хорошей согласованности. Важно, что метод может применяться и у пациентов с достигнутой нормоурикемией.

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что применение портативного анализатора Easy Touch GCU может стать рутинным методом самоконтроля уровня урикемии у пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ, в том числе в случаях достижения целевого уровня МК. Для оценки реальной пользы самоконтроля уровня МК (улучшение приверженности пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ лекарственной терапии и выполнению рекомендаций по коррекции образа жизни, достижение целевого уровня урикемии) необходимы дальнейшие проспективные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1592-1600. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215933.
- Черемушкина ЕВ, Елисеев МС, Северинова МВ, Желябина ОВ. Сонография как метод диагностики подагры на преклинической стадии (предварительные данные пилотного исследования). *Медицинский алфавит*. 2023;(9):30-34. [Cheremushkina EV, Eliseev MS, Severinova MV, Zhelyabina OV. Sonography as method for diagnosing gout at preclinical stage (preliminary data from pilot study). *Meditsinskii alfavit*. 2023;(9):30-34. (In Russ.)].
- Елисеев МС. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015;23(7):410-14. [Eliseev MS. Algorithm for gout diagnostics and management. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(7):410-14. (In Russ.)].
- Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):153-59. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2014;10(2):153-159. (In Russ.)].
- Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратнижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120-128. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-128. (In Russ.)].
- Чикина МН, Желябина ОВ, Елисеев МС. Влияние уратнижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. *Современная ревматология*. 2021;15(3):62-68. [Chikina MN, Zhelyabina OV, Eliseev MS. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):62-68. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
- Yu KH, Chen DY, Chen JH, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):772-787. doi: 10.1111/1756-185X.13266.
- Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):581-5. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(6):581-5. (In Russ.)].
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):10-15. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Time course of changes in the clinical manifestations of gout in men: data of a 7-year retrospective follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):10-15. (In Russ.)].
- Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». *Русский*

медицинский журнал. 2022;(6):17-22.
[Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV.
An open 6-month study of the effectiveness of
titration of the dose of allopurinol in patients
with gout as part of the "treatment to target"
strategy. *Russkii meditsinskii zhurnal*.

2022;(6):17-22. (In Russ.)].
13. Coleman GB, Dalbeth N, Frampton C,
et al. Long-Term Follow-up of a Randomized
Controlled Trial of Allopurinol Dose Escala-
tion to Achieve Target Serum Urate in People
With Gout. *J Rheumatol*. 2022 Dec;49(12):

1372-1378. doi: 10.3899/jrheum.220270.
14. Rasmussen C, Larsen MB, Linauskas A.
Patients with severe gout treated in mixed settings.
Dan Med J. 2021 Oct 18;68(11):A06210502.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.08.2023/23.09.2023/28.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках прикладного научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пиррофосфата кальция)» №АААА-А20-120040190014-8.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was published as part of the applied scientific research "Optimization of methods of symptomatic anti-inflammatory therapy in patients with microcrystalline arthritis (gout, calcium pyrophosphate crystal deposition disease)" №АААА-А20-120040190014-8.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Панина Е.В. <https://orcid.org/00000-0002-4383-9872>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>