

ОЦЕНКА ВАЛИДНОСТИ ТЕСТА AUDIT С ПОМОЩЬЮ БИОХИМИЧЕСКОГО МАРКЕРА ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛА

Ю.Е.Разводовский, А.В.Шуриберко

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,
площадь Антония Тызенгауза, 7, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь

Цель. Оценить валидность теста AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) с помощью прямого биохимического маркера злоупотребления алкоголем фосфатидилэтанола (ФЭ).

Методика. Определена концентрация ФЭ в 298 образцах крови женщин в возрасте 18–65 лет. Кровь была получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Непосредственно перед забором крови клиентам предлагалось заполнить опросник AUDIT. Определение концентрации ФЭ осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС). Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. Дискриминация по уровню потребления алкоголя с использованием пороговых концентраций ФЭ показала, что удельный вес абстинентов (практически не употребляющие алкоголь) составил 41,95%; удельный вес умеренно пьющих – 54,03%; удельный вес злоупотребляющих алкоголем – 4,05%. Распределение по уровню потребления алкоголя согласно общему баллу теста AUDIT оказалось следующим: абстиненты – 26,92%; умеренно пьющие – 69,71%; злоупотребляющие алкоголем – 3,37%. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ и суммой баллов согласно тесту AUDIT ($r=0,04$; $p<0,856$).

Заключение. Отсутствие конкордантности между концентрацией ФЭ в крови и результатами теста AUDIT свидетельствует о низкой валидности данного инструмента скрининга злоупотребления алкоголем. Определение концентрации ФЭ в крови является более объективным и надежным способом диагностики злоупотребления алкоголем, нежели использование самоотчетов.

Ключевые слова: фосфатидилэтанол; AUDIT; злоупотребление алкоголем.

Введение. Алкоголь считается одним из главных факторов глобального бремени заболеваемости и смертности [1]. Важная стратегия профилактики связанных с алкоголем проблем – их ранняя диагностика с последующей кризисной интервенцией с целью уменьшения потребления алкоголя [2].

В настоящее время для раннего выявления связанных с употреблением алкоголя проблем широко используются специальные опросники, преимуществами которых является простота в применении, низкая затратность и быстрое получение результатов [3]. «Золотым стандартом» опросника считается тест AUDIT, разработанный экспертами ВОЗ для скрининга распространенности связанных с алкоголем проблем среди лиц, обратившихся за помощью к специалистам первичного медицинского звена [2].

Существенный недостаток самоотчетов, ограничивающий их использование, – низкая валидность в силу недостаточной искренности респон-

дентов [3]. Проблема низкой надежности результатов самоотчетов потребления алкоголя особенно актуальна для стран бывшего Советского Союза. Сопоставление результатов самоотчетов с уровнем карбогидратдефицитного трансферрина (КДТ) у жителей финской и российской Карелии показало, что уровень потребления алкоголя среди россиян был ниже, чем среди финнов, несмотря на то, что общий уровень потребления алкоголя в России более чем в два раза превышает аналогичный показатель в Финляндии [4]. При этом, уровень КДТ был повышен у 10% финских мужчин и 9% женщин, в то время как данный показатель превышал норму соответственно у 37% и 18% российских мужчин и женщин [4].

Для оценки надежности самоотчетов потребления алкоголя часто используется прямой биохимический маркер злоупотребления алкоголем фосфатидилэтанол (ФЭ), который представляет собой абнормальный глицерофосфолипид, образующийся в различных тканях в присутствии эта-

нола из фосфолипида клеточной мембраны фосфатидилхолина [5–8]. ФЭ обладает преимуществом по сравнению с другими биохимическими маркерами в детекции злоупотребления алкоголем, поскольку он обладает высокой чувствительностью и специфичностью [9–11].

Литературные данные относительно согласованности результатов оценки уровня связанных с алкоголем проблем с помощью биохимических маркеров и инструментов скрининга достаточно противоречивы. В ряде работ была показана конкордантность теста AUDIT и содержания ФЭ в крови [12–15], в то время как, согласно результатам других исследований, корреляция между результатами самоотчетов и биохимическими маркерами слаба [16; 17] либо отсутствует [18].

Цель настоящей работы – оценка валидности теста AUDIT с помощью прямого биохимического маркера злоупотребления алкоголем ФЭ.

Методика. Определена концентрация ФЭ в 298 образцах крови женщин в возрасте 18–65 лет. Кровь была получена из лаборатории медицинского консультативного центра Гродненского государственного медицинского университета (г. Гродно, Беларусь), куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Непосредственно перед забором крови клиентам предлагалось заполнить опросник AUDIT, состоящий из 10 вопросов. Вопросы 1–3 характеризуют частоту и дозу выпитого алкоголя; вопросы 4–6 диагностируют синдромы алкогольной зависимости (4-й вопрос – утрату контроля за количеством выпиваемого алкоголя; 6-й вопрос – наличие у респондента алкогольного абстинентного синдрома). Вопросы 7–10 выявляют различного рода проблемы, появившиеся у человека в результате потребления алкоголя. Общее количество баллов 5 и более для женщин и 8 баллов и более для мужчин свидетельствует о высокой вероятности существования связанных с употреблением алкоголя проблем [1].

Определение концентрации ФЭ осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС). Под систему Agilent 1260 Infinity II на колонке ZORBAX EclipsePlus C18, 1,8 μm , 2,1x50 мм в паре с трехквადрупольным масс-анализатором Agilent 6420 LC/TQ применен обращенно-фазовый метод разделения. Температура колонки 50°C, температура автосамплера +4°C, объем образца 10 мкл. Промывочный раствор изопропанол/метанол 1:1. Подвижная фаза А (изопропанол/метанол/вода 5:1:4) с добавкой 5 мМ формиата аммония и 0,1% муравьиной кислоты. Подвижная фаза В (изопропанол/вода 99:1)

с добавкой 5 мМ формиата аммония и 0,1% муравьиной кислоты. Скорость потока 0,350 мл/мин. Параметры масс-анализатора QQQ: режим работы ESI – отрицательный, напряжение капилляра – 4500 В, температура источника – 300°C, газ соударения (азот) 0,019 Па. Режим сканирования 50–1000 m/z. MRM реакции (m/z) для ФЭ-16:0/18:1 (701,7→281,2). Потенциал декластеризации – 60 В, коллизионная энергия – 35 В [19].

Дискриминация по уровню потребления алкоголя осуществлялась согласно следующим пороговым уровням концентрации ФЭ: абстиненты – <0–20 нмоль/мл; умеренно пьющие – 21–217,54 нмоль/мл; злоупотребляющие алкоголем – >217,55 нмоль/мл. Валидность теста AUDIT оценивалась с помощью корреляционного анализа, в котором концентрация ФЭ выступала в качестве независимой переменной, в то время как отдельные вопросы частотно-количественного и «проблемного» блока, а также сумма баллов теста использовались в качестве зависимой переменной.

Статистическая обработка данных (описательная статистика, корреляционный анализ Спирмена) производилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США).

Результаты и их обсуждение. Средняя концентрация ФЭ в крови женщин составила 53,9±6,0 нмоль/мл; минимальная концентрация – 2,91 нмоль/мл; максимальная концентрация – 704,33 нмоль/мл; медиана выборки – 24,32 (-16,99/+44,07) нмоль/мл. Дискриминация по уровню потребления алкоголя с использованием пороговых концентраций ФЭ показала, что удельный вес абстинентов составил 41,95%; удельный вес умеренно пьющих – 54,03%; удельный вес злоупотребляющих алкоголем – 4,05% (табл. 1).

Распределение по уровню потребления алкоголя согласно общему баллу теста AUDIT оказалось следующим: абстиненты – 26,92%; умеренно пьющие – 69,71%; злоупотребляющие алкоголем – 3,37%. Полученные данные свидетельствуют о том, что удельный вес абстинентов, так же, как и удельный вес злоупотребляющих алкоголем, оцененный с использованием биохимического маркера, оказался выше, чем оцененный на основании самоотчетов. Удельный вес абстинентов, оцененный с помощью биохимического маркера, вероятнее всего, завышен вследствие отсутствия четкого порога концентрации ФЭ для дискриминации между абстинентами и умеренно пьющими. Следует заметить, что удельный вес злоупотребляющих алкоголем женщин оказался относительно невысоким.

Таблица 1

Дискриминация по уровню потребления алкоголя на основании пороговых концентраций ФЭ (нмоль/мл)

Группы	Количество образцов	%	Среднее	Стандартная ошибка	Медиана	Q25	Q75
Абстиненты	125	41,95	14,74	0,41	15,41	12,69	18,29
Умеренно пьющие	161	54,03	50,94	3,06	32,58	26,16	57,73
Злоупотребляющие	12	4,05	494,08	54,08	562,48	317,11	650,75

Таблица 2

Частота употребления алкоголя и концентрация ФЭ (нмоль/мл)

Частота употребления	Среднее	Стандартная ошибка	Медиана	Q25	Q75
Один раз в месяц и реже	33,80	4,19	18,06	24,19	30,43
2–4 раза в месяц	58,05	10,86	15,44	23,59	46,94
2–3 раза в неделю	73,23	17,30	18,59	30,81	104,64
4 и более раз в неделю	36,29	16,19	20,10	36,29	52,47

Известно, что частое употребление даже относительно небольших доз алкоголя ассоциируется с высоким риском возникновения связанных с алкоголем проблем [12]. Поэтому частота употребления алкоголя является важным оценочным критерием риска алкогольных проблем. Проведенный в рамках настоящего исследования корреляционный анализ не выявил связи между концент-

рацией ФЭ и частотой употребления алкоголя ($r=0,12$; $p<0,532$) (табл. 2, рис. 1).

Риск развития алкогольных проблем определяется не только суммарной дозой алкоголя, но и стилем его потребления [12]. Употребление в течение одной выпивки более 5 стандартных доз алкоголя (интоксикационно-ориентированный стиль потребления алкоголя) сопряжено с высо-

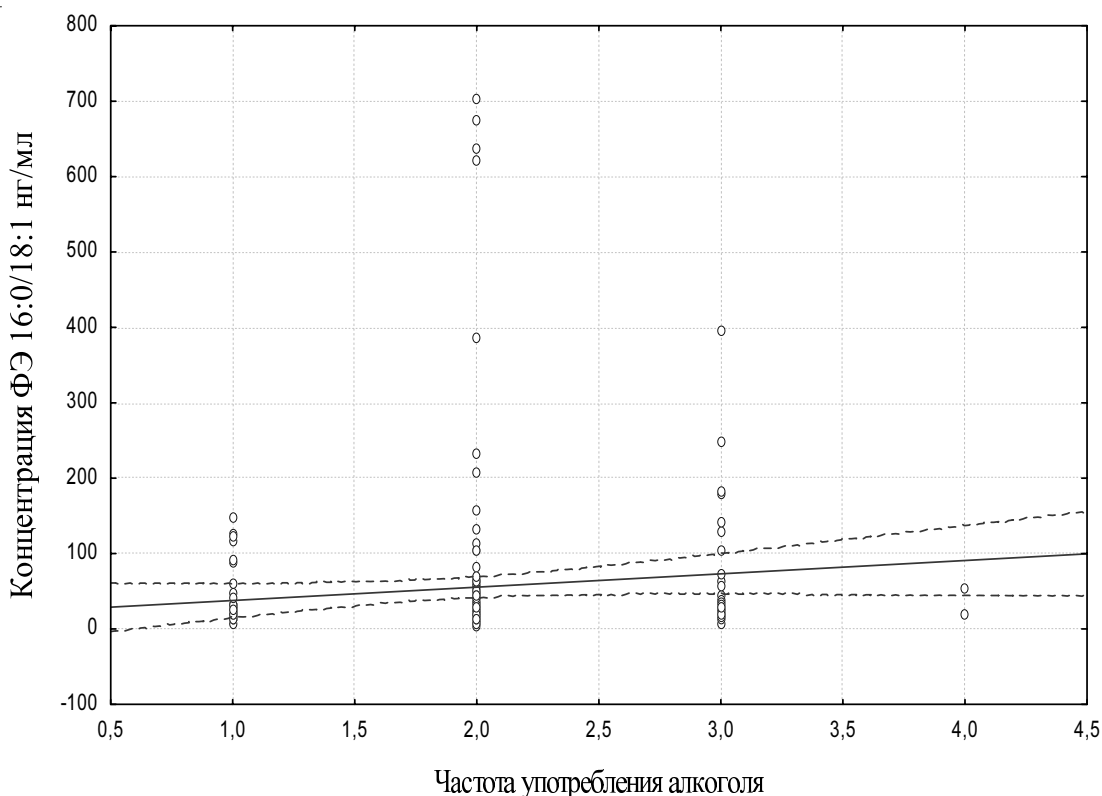


Рис. 1. Диаграмма рассеивания: связь между частотой потребления алкоголя и концентрацией ФЭ в крови

ким риском так называемых острых связанных с алкоголем проблем [2]. Статистически значимой связи между концентрацией ФЭ и количеством стандартных доз алкоголя, выпиваемого в течение одной выпивки, обнаружено не было ($r=0,03$; $p<0,765$) (рис. 2). Одним из важных симптомов алкогольной зависимости является утрата контроля за количеством выпиваемого алкоголя [12]. Корреляционный анализ показал отсутствие связи между концентрацией ФЭ и утратой способности контролировать количество выпиваемого алкоголя ($r=0,04$; $p<0,721$).

Наличие алкогольного абстинентного синдрома свидетельствует о сформировавшейся физической зависимости от алкоголя и является ключевым критерием в диагностике алкогольной зависимости [12]. Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между концентрацией ФЭ и наличием абстинентного синдрома ($r=0,05$; $p<0,564$). Суммарное количество баллов теста AUDIT считается важным критерием, характеризующим уровень связанных с алкоголем проблем [10]. Согласно результатам корреляционного анализа, связь между концентрацией ФЭ и суммой баллов согласно тесту AUDIT отсутствует ($r=0,04$; $p<0,856$) (рис. 3). В целом, сравнительный анализ результатов оценки распро-

странности злоупотребления алкоголем с помощью биохимического маркера и самоотчетов показал низкую конкордантность этих методов.

В кросс-культуральной перспективе наиболее адекватным является сравнение результатов настоящего исследования с результатами работ, проведенных в России. Исследование, в котором приняли участие пациенты с острой патологией, находившиеся на лечении в клиниках Москвы, показало, что 6,5% женщин находятся в зоне риска развития связанных с алкоголем проблем согласно тесту AUDIT, причем у 6,3% женщин уровень ФЭ в крови превышал порог дискриминации между умеренным потреблением и злоупотреблением алкоголем [17]. Концентрация ФЭ в крови тесно коррелировала с результатами самоотчетов потребления алкоголя [17]. В более поздней аналогичной работе было установлено, что 17,4% женщин злоупотребляют алкоголем согласно тесту AUDIT-QF, в то время как 35,6% женщин были ФЭ-положительными [16]. Обнаружена слабая положительная связь между концентрацией ФЭ и количеством баллов согласно тесту ($r=0,366$; $p<0,001$) [16].

В исследовании с участием молодых ВИЧ-инфицированных женщин, проведенном в Санкт-Петербурге, была показана слабая конкордантность ($r=0,27$) между концентрацией ФЭ и количеством

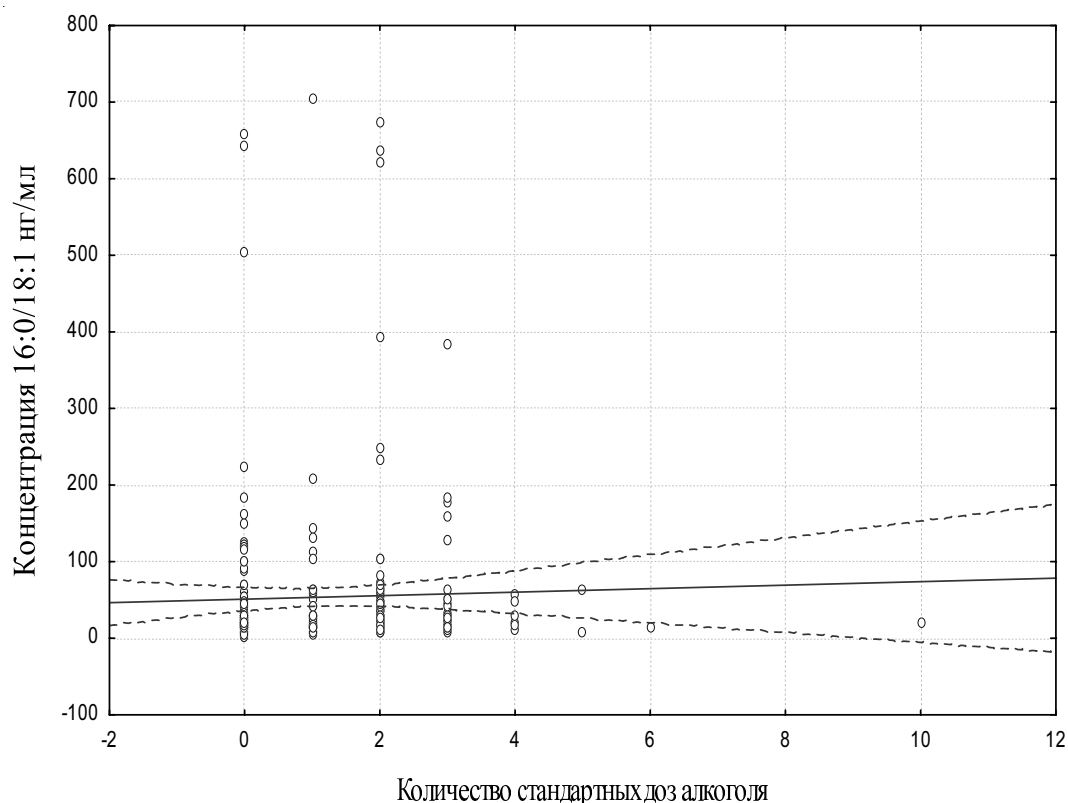


Рис. 2. Диаграмма рассеивания: связь между количеством стандартных доз алкоголя, выпиваемого в течение одной выпивки, и концентрацией ФЭ в крови

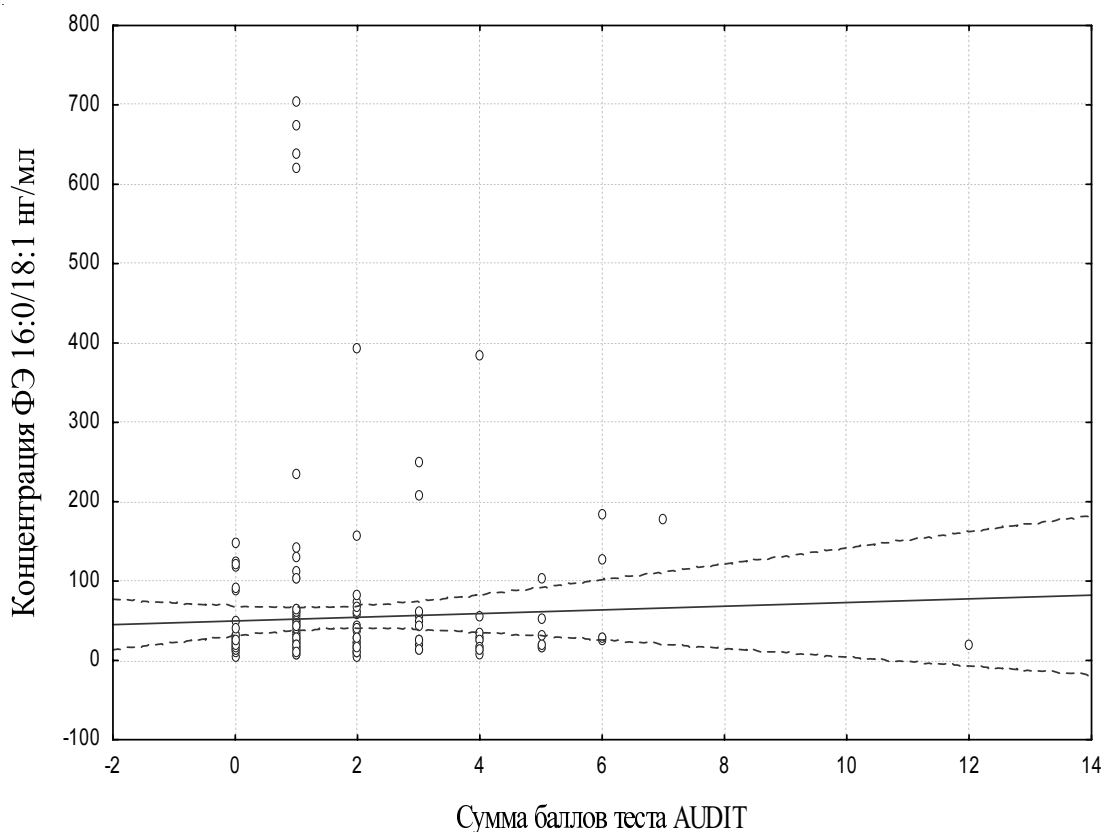


Рис. 3. Диаграмма рассеивания: связь между суммой баллов теста AUDIT и концентрацией ФЭ

порций алкоголя, выпитых в течение последних 30 дней согласно самоотчетам [20]. При этом 53% пациенток, отрицавших употребление алкоголя, были ФЭ-позитивны, что говорит о низкой надежности результатов самоотчетов. Результаты исследования, в котором приняли участие мужчины с алкогольным поражением печени, показали отсутствие связи между уровнем ФЭ в крови и результатами теста AUDIT [18].

Полученные нами данные согласуются с результатами большинства исследований, проведенных в России, в которых была показана низкая конкордантность между концентрацией ФЭ в крови и самоотчетами потребления алкоголя. Слабая согласованность между результатами оценки распространенности злоупотребления алкоголем с помощью биохимических маркеров и самоотчетов обусловлена склонностью населения бывших советских республик к занижению уровня связанных с алкоголем проблем в самоотчетах [3].

В заключение следует обсудить правомерность экстраполяции результатов настоящего исследования на всю женскую популяцию. Относительно низкая распространенность злоупотребления алкоголем по сравнению с результатами предыдущих работ [2] в какой-то степени может объяс-

няться спецификой контингента, принимавшего участие в исследовании. Вероятно, большинство клиентов медицинского консультативного центра, в силу имеющихся у них заболеваний, ограничивали употребление алкоголя. Поэтому экстраполировать полученные данные на общую популяцию можно лишь с достаточной степенью условности.

Выводы. В настоящей работе впервые в Беларуси для изучения распространенности злоупотребления алкоголем, а также для оценки валидности теста AUDIT использовался прямой биохимический маркер ФЭ. Показано отсутствие конкордантности между концентрацией ФЭ в крови и результатами теста AUDIT, что свидетельствует о низкой валидности данного инструмента скрининга злоупотребления алкоголем. Определение концентрации ФЭ в крови является более объективным и надежным способом диагностики злоупотребления алкоголем, нежели использование самоотчетов. Комбинированное применение самоотчетов и биохимических маркеров в диагностике связанных с алкоголем проблем является целесообразным при условии отсутствия диссимуляции вследствие социальной стигматизации.

Литература

1. *Babor, T.* The alcohol use disorders identification test. Guidelines for Use in Primary Care / T.Babor, J.Higgins-Biddle, J.Saunders. – Geneva: World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse, 2001.
2. *Разводовский, Ю.Е.* Скрининг распространенности алкогольных проблем с помощью теста AUDIT / Ю.Е.Разводовский, С.Д.Орехов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. – №4 (8). – С.28–31.
3. *Reinert, D.F.* The alcohol use disorders identification test: an update of research findings / D.F.Reinert, J.P.Allen // Alcohol Clin Exp Res. – 2007. – Vol.31, No.2. – P.185–199.
4. Self-reported alcohol consumption and association to carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase in a random sample of the general population in the Republic of Karelia, Russia and in North Karelia, Finland / T.Laatikainen, H.Alho, E.Vartiainen, P.Jousilahti, P.Sillanaukee, P.Puska // Alcohol and Alcoholism. – 2002. – Vol.37, Issue 3. – P.282–288.
5. *Разводовский, Ю.Е.* Биологические маркеры алкоголизма: современное состояние и перспективы использования / Ю.Е.Разводовский // Научный форум. Сибирь. – 2019. – Т.5, №1. – С.79–81.
6. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts / H.Andresen-Streichert, A.Muller, A.Glahn, G.Skopp, M.Sterneck // Dtsch Arztebl Int. – 2018. – Vol.115, No.18. – P.309–315.
7. *Chaudhari, R.* Using biomarkers to quantify problematic alcohol use / R.Chaudhari, D.Moonka, F.Nunes // J. Fam. Pract. – 2021. – Vol.70. – P.474–481.
8. *Harris, J.C.* Blood biomarkers of alcohol use: a scoping review / J.C.Harris, L.Leggio, M.Farokhnia // Curr. Addict Rep. – 2021. – Vol.8, Issue 4. – P.500–508.
9. Phosphatidylethanol in blood (B-PEth): a marker for alcohol use and abuse / A.Isaksson, L.Walther, T.Hansson, A.Andersson, C.Alling // Drug Test Anal. – 2011. – Vol.3, No.4. – P.195–200.
10. *Razvodovsky, Y.E.* Phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse / Y.E.Razvodovsky // Int Arch Subst Abuse Rehabil. – 2022. – Vol.4, Issue 1. – P.1–5.
11. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis / G.Viel, R.Boscolo-Berto, G.Cecchetto, P.Fais, A.Nalesso, S.D.Ferrara // Int J Mol Sci. – 2012. – Vol.13, Issue 11. – P.14788–14812.
12. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients / S.Araddottir, G.Asanovska, S.Gjerss, P.Hansson, C.Alling // Alcohol and Alcoholism. – 2006. – Vol.41, Issue 4. – P.431–437.
13. Relationship of phosphatidylethanol biomarker to self-reported alcohol drinking patterns in older and middle-age adults / M.M.Cherrier, L.M.Shireman, K.Wicklander, W.Yeung, P.Kooner, A.J.Saxon, T.Simpson, G.Terman, D.Shen // Alcohol Clin Exp Res. – 2020. – Vol.44, No.12. – P.2449–2456.
14. *Dolman, J.M.* Combining the audit questionnaire and biochemical markers to assess alcohol use and risk of alcohol withdrawal in medical inpatients / J.M.Dolman, N.D.Hawkes // Alcohol and Alcoholism. – 2005. – Vol.40, Issue 6. – P.515–519.
15. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test – C (AUDIT-C) / A.Schrock, F.M.Wurst, N.Thon, W.Weinmann // Drug Alcohol Depend. – 2017. – Vol.178. – P.80–86.
16. The association between the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) and self-reported alcohol consumption among Russian and Norwegian Medical Patients / B.Jorgenrud, S.Kabashi, A.Nadezhdin, E.Bryun, E.Koshkina, E.Tetenova [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 2021. – Vol.56, Issue 6. – P.726–736.
17. Harmful alcohol use among acutely ill hospitalized medical patients in Oslo and Moscow: A cross-sectional study / S.Kabashi, V.Vindenes, E.A.Bryun, E.A.Koshkina, A.V.Nadezhdin, E.J.Tetenova [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2019. – Vol.204. – Article 107588.
18. Сравнение результатов теста AUDIT и лабораторного контроля фосфатидилэтанола в крови с целью определения характера потребления алкоголя у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии / К.А.Иконникова, Н.Н.Ерощенко, Т.В.Клименко, В.Н.Дроздов, Е.В.Ших // Российский психиатрический журнал. – 2022. – №1. – С.73–80.
19. *Шуриберко, А.В.* Метод определения фосфатидилэтанола в крови / А.В.Шуриберко, Ю.Е.Разводовский // Академический журнал Западной Сибири. – 2022. – Т.18, №4 (97). – С.36–42.
20. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV-infected young Russian women: comparison to self-report assessments of alcohol use / A.K.Littlefield, J.L.Brown, R.J.DiClemente, P.Safonova, J.M.Sales, E.S.Rose, N.Belyakov, V.V.Rassokhin // AIDS Behav. – 2017. – Vol.21, Issue 7. – P.1938–1949.

**AUDIT TEST VALIDITY ASSESSMENT USING BIOCHEMICAL MARKER OF ALCOHOL ABUSE PHOSPHATIDYLETHANOL
Yu.E.Razvodovsky, A.V.Schuriberco**

Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, 7, Antoni Tyzenhauz Square, 230009, Grodno, Republic of Belarus

Objective. Assess the validity of the AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) test using a direct biochemical marker of alcohol abuse phosphatidylethanol (PhE).

Methodology. The concentration of PhE was determined in 298 blood samples of women aged 18–65 years. The blood was obtained from the

laboratory of the medical advisory center, where it was submitted for routine biochemical analysis. Immediately prior to blood sampling, clients were asked to complete the AUDIT questionnaire. Determination of the concentration of PhE was carried out using the method of high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC-MS). Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 program.

Results. Discrimination by the level of alcohol consumption using threshold concentrations of PhE showed that the proportion of abstinent (practically not drinking alcohol) is 41.95%; the proportion of moderate drinkers is 54.03%; the proportion of those who abuse alcohol is 4.05%. The distribution by level of alcohol consumption according to the total score of the AUDIT test was as follows: abstinent – 26.92%; moderate drinkers – 69.71%; alcohol abusers – 3.37%. Correlation analysis did not reveal any relationship between the concentration of PhE and the total score according to the AUDIT test ($r=0,04$; $p<0,856$).

Conclusion. The lack of concordance between blood PhE concentrations and AUDIT test results indicates the low validity of this alcohol abuse screening tool. Determining the concentration of PhE in the blood is a more objective and reliable way to diagnose alcohol abuse than using self-reports.

Keywords: phosphatidylethanol; AUDIT; alcohol abuse.

Сведения об авторах:

Разводовский Юрий Евгеньевич, канд. биол. наук; ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», зав. отделом медико-биологических проблем алкоголизма; e-mail: razvodovsky@tut.by.

Шуриберко Алексей Владимирович; ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», зав. сектором молекулярной генетики; e-mail: the_chemistry@tut.by.

Поступила 24.01.2023 г.