

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОХИМИЧЕСКОГО МАРКЕРА ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛА: ГЕНДЕРНЫЙ АСПЕКТ

Ю.Е.Разводовский, А.В.Шуриберко

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

Цель. Оценка надежности прямого биохимического маркера фосфатидилэтанола (ФЭ) в диагностике алкогольной зависимости, а также определение порогового уровня его концентрации у мужчин и женщин.

Методика. С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ–МС) определена концентрация ФЭ (гомолог 16:0/18:1) в крови 127 зависимых от алкоголя мужчин и 25 зависимых от алкоголя женщин, проходивших лечение в стационарных условиях. Для оценки диагностической точности, а также определения оптимальной пороговой концентрации ФЭ был проведен ROC (receiver operating characteristic) анализ. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. При пороговой концентрации ФЭ 495 нг/мл чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) у мужчин составили 99%, 96%, 98%, 98% соответственно. При пороговой концентрации ФЭ 385 нг/мл чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР у женщин составили 100%, 98%, 86%, 100% соответственно.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой диагностической надежности ФЭ в качестве биохимического маркера алкогольной зависимости как у мужчин, так и у женщин.

Ключевые слова: фосфатидилэтанол; пороговый уровень; алкогольная зависимость; гендерный аспект.

Введение. В последнее время достигнуты значительные успехи в лабораторной диагностике злоупотребления алкоголем с помощью биохимических маркеров [1; 2]. Использование маркеров является объективной альтернативой психометрическим тестам и опросникам, недостатком которых является низкая валидность из-за проблем с памятью либо недостаточной искренностью респондентов [3; 4].

Из всех известных в настоящее время способов лабораторной диагностики хронической алкогольной интоксикации/алкогольной зависимости наиболее надежным считается определение концентрации фосфатидилэтанола (далее – ФЭ) в крови [5]. ФЭ представляет собой абнормальный глицерофосфолипид, образующийся в различных тканях в присутствии этанола из фосфолипида клеточной мембраны фосфатидилхолина под действием фосфолипазы D [6]. Имеющиеся данные свидетельствуют о преимуществе ФЭ по сравнению с другими биохимическими маркерами в детекции хронического злоупотребления алкоголем, поскольку он обладает большей чувствительно-

стью и специфичностью [7]. S.Hartmann с соавт. установили, что чувствительность и специфичность ФЭ в диагностике алкогольной зависимости составляет 94,5% и 100% соответственно [8]. По данным F.M.Wurst и соавт., чувствительность ФЭ составила 100% [9]. Согласно оценке S.Aradottir с соавт., чувствительность ФЭ составила соответственно 98% и 100% у стационарных и амбулаторных пациентов [10].

Анализ литературных данных свидетельствует о значительной вариабельности референтного порога концентрации ФЭ для дискриминации между различными уровнями потребления алкоголя [9–11]. В одном из исследований было предложено использовать концентрацию ФЭ 20–200 нг/мл (0,03–0,30 мкмоль/л) в качестве порогового уровня для «значительного» потребления алкоголя, а концентрацию >200 нг/мл в качестве порога для «тяжелого» потребления алкоголя [12]. В другой работе было рекомендовано использовать пороговый уровень ФЭ 221 нг/л для хронического злоупотребления алкоголем [9].

Имеющиеся литературные данные указывают на кросс-культуральную вариабельность порога концентрации ФЭ [1; 4]. Результаты кросс-секционного исследования, в котором приняли участие пациенты с острой патологией, находившихся на стационарном лечении в клиниках Осло и Москвы, показали, что пороговая концентрация ФЭ для дискриминации между безопасным и вредным потреблением алкоголя у норвежских и российских пациентов составила соответственно 0,128 и 0,270 мкмоль/л [13]. Отсутствие консенсуса относительно референтного порога концентрации алкоголя усложняет использование ФЭ в качестве биохимического маркера алкогольной зависимости. Недостаточно изученным остается гендерный аспект диагностической эффективности ФЭ. В ряде работ было показано отсутствие различий в содержании ФЭ в крови мужчин и женщин, а также гендерных различий в диагностической надежности данного маркера [10–12].

Цель настоящей работы – оценка надежности прямого биохимического маркера фосфатидилэтанола (ФЭ) в диагностике алкогольной зависимости, а также определение порогового уровня его концентрации у мужчин и женщин.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 127 зависимых от алкоголя мужчин и 25 зависимых от алкоголя женщин, проходивших стационарное лечение в Гродненском областном клиническом центре «Психиатрия-Наркология». Забор биологического материала (венозная кровь) проводился при поступлении пациентов медицинским персоналом отделения наркологии. Контрольную группу составили 136 умеренно пьющих мужчин и 36 умеренно пьющих женщин, проходивших профессиональный осмотр в медицинском консультативном центре.

Определение концентрации ФЭ (гомолог 16:0/18:1) в крови осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) [14]. Статистическая обработка данных (описательная статистика, корреляционный анализ, дисперсионный анализ, логистическая регрессия) производилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Для проверки статистиче-

ских гипотез о виде распределения был применён критерий Шапиро-Уилка. Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовались выборочное среднее и выборочное стандартное отклонения. Для оценки диагностической значимости (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результата), а также определения оптимальной пороговой концентрации ФЭ был проведен ROC (receiver operating characteristic) анализ. Для оценки прогностической ценности определяли площадь области под ROC-кривой – AUC (area under the ROC curves). 95% доверительный интервал AUC высчитывался по методу DeLong. При определении порогового уровня ФЭ использовался индекс Юдена (Youden index).

Результаты. Согласно полученным данным, среднее значение концентрации ФЭ в крови зависимых от алкоголя мужчин и женщин оказалось значительно выше, чем в крови представителей общей популяции (табл. 1). Существуют также статистически значимые различия между содержанием ФЭ в крови умеренно пьющих мужчин и женщин, а также зависимых от алкоголя мужчин и женщин (табл. 1).

На основании проведенного логистического анализа установлены регрессионные уравнения между уровнем ФЭ и бинарной переменной, определяющей принадлежность мужчин (или женщин) к контрольной группе или группе зависимых от алкоголя (табл. 2).

Анализ ROC-кривой позволил определить оптимальное значение концентрации, выше которой можно с высокой вероятностью утверждать о наличии алкогольной зависимости. Пороговая концентрация ФЭ для мужчин рассчитывалась по формуле: $p_{\text{пор}}=0,336$; $Z_{\text{пор}}=-0,682$, $[\text{ФЭ}]_{\text{пор}}=495$ нг/мл. При данной пороговой концентрации ФЭ чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР составили 99%, 96%, 98%, 98% соответственно (табл. 3). Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,997, что свидетельствует о хорошей прогностической ценности модели (рис. 1).

Пороговая концентрация ФЭ для женщин рассчитывалась по формуле: $p_{\text{пор}}=0,336$; $Z_{\text{пор}}=-0,682$,

Таблица 1

Концентрация фосфатидилэтанола в крови (нг/мл)

Пол	Контрольная группа	Пациенты с алкогольной зависимостью
Мужчины	105 ± 23,9	2336 ± 148*
Женщины	50,7 ± 7,69†	1887 ± 192*†

* – $P < 0,05$ по отношению к контролю.

† – $P < 0,05$ по сравнению с мужчинами.

Таблица 2

Коэффициенты логистической регрессии

Мужчины	Коэффициент	Ст. ош.	Z	P
	-4,81	1,18	-4,08	0,0000443
ФЭ	0,00833	0,00207	4,02	0,0000581
Женщины	Коэффициент	Ст. ош.	Z	P
	-6,47	1,57	-4,11	0,0000397
ФЭ	0,00919	0,00253	3,64	0,000275

Таблица 3

Результаты ROC-анализа

	Мужчины	Женщины
AUC [95% ДИ]	0,997 [0,994-1,0]	0,998 [0,99-1,0]
Индекс Юдена, J [95% ДИ]	0,952 [0,887-0,979]	0,977 [0,934-1,00]
P	>0,336 [0,021-0,912]	>0,0506 [0,013-0,500]
Пороговая концентрация, нг/мл	495 [115-858]	385 [234-704]
Чувствительность, %	99	100
Специфичность, %	96,2	97,7
ПЦПР, %	98	85,7
ПЦОР, %	98,1	100

[ФЭ]_{пор} = 385 нг/мл. При данной пороговой концентрации ФЭ чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР составили 100%, 98%, 86%, 100% соответственно (табл. 3). Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,998, что свидетельствует о хорошей прогностической ценности модели (рис. 2).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности ФЭ в качестве биохимического маркера алкогольной зависимости, что согласуется с результатами предыдущих исследований [3; 10; 11]. Установлено, что опре-

деление ФЭ в крови обладает высокой надежностью в диагностике алкогольной зависимости как у мужчин, так и женщин. Гендерных различий в диагностической эффективности ФЭ обнаружено не было.

Согласно результатам разных исследований, содержание ФЭ в крови зависимых от алкоголя пациентов варьирует в широком диапазоне: 0,23–16,5 мкмоль/л (153–11583 нг/мл) [9; 11; 12]. Значительная вариабельность концентрации ФЭ в крови зависимых от алкоголя пациентов может быть обусловлена отсутствием стандартного протоко-

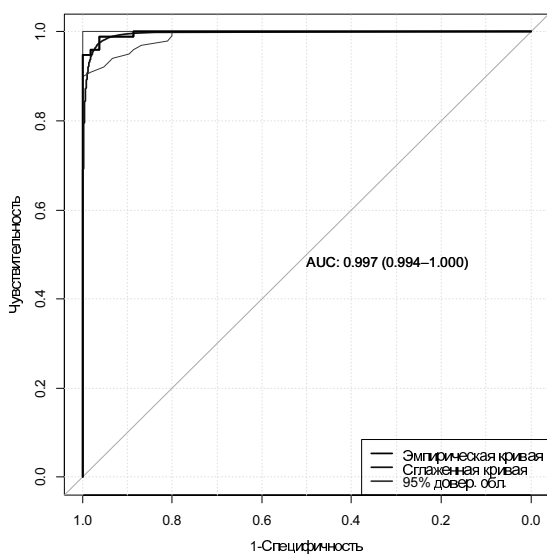


Рис. 1. ROC кривая. Соотношение чувствительности и специфичности концентрации ФЭ в диагностике алкогольной зависимости у мужчин

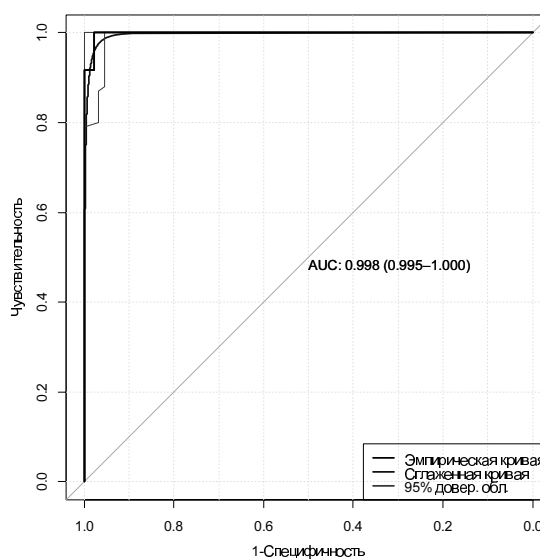


Рис. 2. ROC кривая. Соотношение чувствительности и специфичности концентрации ФЭ в диагностике алкогольной зависимости у женщин

ла определения данного показателя. Концентрация ФЭ в крови зависимых от алкоголя пациентов в настоящем исследовании соответствует референтным значениям, оцененным с помощью современных аналитических техник [5].

Известно, что в силу физиологических особенностей (влияние половых гормонов на активность алкоголь-метаболизирующих ферментов), женщины менее устойчивы по отношению к токсическим эффектам алкоголя по сравнению с мужчинами [11]. Описан так называемый «телескопический эффект», который заключается в более высоком уровне алкогольных проблем у женщин при более низком уровне потребления алкоголя [2]. Телескопический эффект проявляется более быстрым развитием у женщин алкогольной зависимости с появлением тяжелых осложнений [11].

Проведенные ранее исследования говорят об отсутствии гендерных различий в скорости образования ФЭ [12]. Однако, женщины имеют больший удельный вес жира, в котором алкоголь не растворим, и, соответственно, меньший удельный вес воды [7]. Поэтому доза алкоголя, которую необходимо выпить для достижения определяемого уровня ФЭ в крови у женщин ниже, чем у мужчин. Обнаруженные нами различия между концентрацией ФЭ в крови умеренно пьющих мужчин и женщин, а также у зависимых от алкоголя мужчин и женщин, по всей видимости, обусловлены более высоким уровнем потребления алкоголя у мужчин.

Рассчитанная нами пороговая концентрация ФЭ, дискриминирующая между умеренным потреблением алкоголя (социальным пьянством) и алкогольной зависимостью, оказалась существенно выше по сравнению с пороговыми значениями, предложенными другими авторами [10–12]. Причиной такого несоответствия может быть отсутствие во многих исследованиях четких критериев включения в опытную группу, которые часто формулируются как «значительное» или «тяжелое» потребление алкоголя. Обнаруженные в ходе настоящего исследования гендерные различия в величине пороговой концентрации ФЭ для дискриминации между умеренным потреблением алкоголя и алкогольной зависимостью объясняются более высоким уровнем ФЭ в крови мужчин.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой диагностической надежности ФЭ в качестве биохимического маркера алкогольной зависимости как у мужчин, так и у женщин. Установлено, что содержание ФЭ в крови зависимых от алкоголя мужчин

выше, чем у зависимых от алкоголя женщин. Также показано, что порог концентрации ФЭ для дискриминации между умеренным потреблением алкоголя и алкогольной зависимостью у мужчин выше, чем у женщин. Гендерные различия в пороговых концентрациях ФЭ необходимо учитывать при использовании данного биохимического маркера в диагностике алкогольной зависимости. Определение концентрации ФЭ в крови является эффективным вспомогательным диагностическим инструментом, позволяющим объективизировать постановку диагноза алкогольной зависимости.

Литература

1. Разводовский, Ю.Е. Биохимические маркеры алкогольной зависимости / Ю.Е.Разводовский // Наркология. – 2020. – Т.19, №1. – С.85–92.
2. Helander, A. Biological markers in alcoholism / A.Helander // J Neural Transm Suppl. – 2003. – Vol.66. – P.15–32.
3. Разводовский, Ю.Е. Комбинированное использование фосфатидилэтанола и теста AUDIT в скрининге злоупотребления алкоголем / Ю.Е.Разводовский, А.В.Шуриберко // Тюменский медицинский журнал. – 2023. – №1. – С.27–30.
4. Liangpunsakul, S. Novel serum biomarkers for detection of excessive alcohol use / S.Liangpunsakul, X.Lai, R.A.Ross // Alcohol Clin Exp Res. – 2015. – Vol.39. – P.556–565.
5. 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.
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. GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020 // Lancet. – 2022. – Vol.400, Issue 10347. – P.185–235.
8. Alcohol: No Ordinary Commodity – a summary of the third edition / T.F.Babor, S.Casswell, K.Graham, T.Huckle, M.Livingston, J.Rehm, R.Room, I.Rossow, B.Sornpaisarn // Addiction. – 2022. – Vol.117, No.12. – P.3024–3036.
9. Phosphatidylethanol: normalization during detoxification, gender aspects and correlation with other biomarkers and self-reports / F.M.Wurst, N.Thon, S.Araddottir, S.Hartmann, G.A.Wiesbeck, O.Lesch, K.Skala, M.Wolfersdorf, W.Weinmann, C.Alling // Addict Biol. – 2010. – Vol.15, No.1. – P.88–95.
10. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients / S.Araddottir, G.Asanovska, S.Gjerds, P.Hansson, C.Alling // Alcohol and Alcoholism. – 2006. – Vol.41, Issue 4. – P.431–437.

11. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker: comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin / S.Hartmann, S.Araddottir, M.Graf, G.Wiesbeck, O.Lesch, K.Ramskogler, M.Wolfersdorf, C.Alling, F.M.Wurst // *Addict Biol.* – 2007. – Vol.12, No.1. – P.81–84.
12. Helander, A. Dose-Response Characteristics of the Alcohol Biomarker Phosphatidylethanol (PEth) – A Study of Outpatients in Treatment for Reduced Drinking / A.Helander, U.Hermansson, O.Beck // *Alcohol and Alcoholism.* – 2019. – Vol.54, Issue 6. – P.567–573.
13. 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.
14. Шуриберко, А.В. Метод определения фосфатидилэтанолола в крови / А.В.Шуриберко, Ю.Е.Разводовский // *Академический журнал Западной Сибири.* – 2022. – Т.18, №4 (97). – С.36–42.

DIAGNOSTIC EFFICACY OF BIOCHEMICAL MARKER OF ALCOHOL ABUSE PHOSPHATIDYLETHANOL: GENDER ASPECT

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. Assessment of reliability as well as determination of the threshold level of phosphatidylethanol (PhE) concentration in alcohol dependence diagnosis in males and females.

Methodology. Concentration of PhE in blood of 127 alcohol-dependent men and 25 alcohol-dependent

women undergoing treatment in stationary conditions was determined using the method of high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC-MS). An ROC (receiver operating characteristic) analysis was performed to assess diagnostic accuracy as well as determine optimal threshold concentration of PhE. Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0 program.

Results. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) in males were 99%, 96%, 98%, 98% respectively at a threshold PhE concentration of 495 ng/ml. Sensitivity, specificity, PPV and NPV in females were 100%, 98%, 86%, 100% respectively at a threshold PhE concentration of 385 ng/ml.

Conclusion. Study results indicate high diagnostic reliability of PhE as a biochemical marker of alcohol dependence in males and females.

Keywords: phosphatidylethanol; threshold level; alcohol dependence; gender aspects.

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 12.11.2023 г.