

ОЦЕНКА НАДЕЖНОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО МАРКЕРА ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛА В ДИАГНОСТИКЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Ю.Е. Разводовский, А.В. Шуриберко, В.Ю. Смирнов

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси,
г. Гродно, Республика Беларусь
УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

ASSESSMENT OF THE RELIABILITY OF THE BIOCHEMICAL MARKER PHOSPHATIDYLETHANOL IN THE DIAGNOSIS OF ALCOHOL DEPENDENCE

Y.E. Razvodovsky,
A.V. Schuriberko,
V.Y. Smirnov

Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy
of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Сведения об авторах:

Разводовский Юрий Евгеньевич – кандидат медицинских наук (SPIN-код 3373-3879; ResearcherID T-8445-2017; ORCID iD: 0000-0001-7185-380X). Место работы и должность: заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». Адрес: Беларусь, 230009, г. Гродно, пл. А. Тызенгауза, 7. Электронная почта: razvodovsky@tut.by

Шуриберко Алексей Владимирович (SPIN-код: 6620-9130, AuthorID: 1120240). Место работы и должность: заведующий сектором молекулярной генетики отдела медико-биологических проблем алкоголизма РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». Адрес: Республика Беларусь, г. Гродно, пл. Антония Тызенгауза, 7. Электронная почта: the_chemistry@tut.by

Смирнов Виталий Юрьевич – кандидат биологических наук, доцент (SPIN-код: 3015-8996; AuthorID: 681615). Место работы и должность: старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. Адрес: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, М. Горького, 80. Электронная почта: vit_sm@mail.ru

Цель. Оценка надёжности, а также определение порогового уровня концентрации фосфатидилэтанола (ФЭ) в диагностике алкогольной зависимости. **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, проходивших стационарное лечение. 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) составили 99%, 96%, 98%, 98% соответственно. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой диагностической надёжности ФЭ в качестве биохимического маркера алкогольной зависимости.

Ключевые слова: фосфатидилэтанол, пороговый уровень, алкогольная зависимость

В последнее время, благодаря исследованиям, проведённым в разных странах мира, достигнуты значительные успехи в изучении возможности диагностики злоупотребления алкоголем с помощью биохимических маркеров [1-3]. Использование маркеров считается объективной альтернативой самоотчётам потребления алкоголя, недостатком которых является низкая валидность из-за проблем с памятью, либо преднамеренной фальсификации [4].

Из всех известных в настоящее время способов лабораторной диагностики хронической алкогольной интоксикации / алкогольной зависимости наиболее надёжным считается определение концентрации ФЭ в крови [5]. Анализ литературных данных говорит о значительной вариабельности референтного порога концентрации ФЭ для дискриминации между различными уровнями потребления алкоголя [3]. 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 [6]. Другими авторами было рекомендовано использовать пороговый уровень ФЭ 221 нг/л для хронического злоупотребления алкоголем [7]. Отсутствие консенсуса относительно референтного порогового уровня концентрации для различных режимов потребления алкоголя усложняет использование ФЭ в качестве биохимического маркера алкогольной зависимости.

Целью настоящей работы была оценка надёжности, а также определение порогового уровня концентрации ФЭ в диагностике алкогольной зависимости.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 127 зависимых от алкоголя мужчин, 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, проходивших профессиональный осмотр в медицинском консультативном центре.

Определение концентрации ФЭ (гомолог 16:0 / 18:1) в крови осуществляли методом высокочувствительной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ – МС) [8]. 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 статистических гипотез о виде распределе-

ния был применён критерий Шапиро-Уилка. Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовались выборочное среднее и выборочное стандартное отклонения. Количественные признаки с асимметричным распределением описывались с помощью медианы и процентилей. Анализ различий между независимыми группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки диагностической точности (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). Диагностическая точность маркера растёт по мере приближения данного показателя к единице. 95 % доверительный интервал AUC высчитывался по DeLong. Для определения порогового уровня использовался индекс Юдена (Youden index).

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным данным, медианное значение концентрации ФЭ в крови зависимых от алкоголя мужчин оказалась значительно выше, чем в крови представителей общей популяции: 2058 (1433–2830) vs 31,8 (23,2–86,8) нг/мл; $p < 0,0001$. На основании проведённого логистического анализа установлено регрессионное уравнение между уровнем ФЭ и бинарной переменной, определяющей принадлежность пациента к контрольной группе или группе зависимых от алкоголя (табл. 1).

Таблица 1

Коэффициенты логистической регрессии

Показатель	Значение коэффициента	Ст. ошибка	Z	P
Свободный член	-4,81	1,18	-4,08	0,0000443
ФЭ	0,00833	0,00207	4,02	0,0000581

Таблица 2

Результаты ROC-анализа

	AUC [95% ДИ]	Пороговая концентрация, нг/мл	Чувствитель- ность	Специфич- ность	ПЦПР	ПЦОР
ФЭ	0,99 [0,99-1,0]	495	99%	96%	98%	98%

Анализ ROC-кривой позволил определить оптимальное значение концентрации, выше которой можно с высокой вероятностью утверждать наличие алкогольной зависимости у пациента. ($p_{\text{пор}} = 0,336$; $Z_{\text{пор}} = -0,682$, $[\text{ФЭ}]_{\text{пор}} = 495$ нг/мл). При пороговой концентрации ФЭ чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР результата составили 99%, 96%, 98%, 98% соответственно (табл. 2). Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,997, что свидетельствует об очень хорошей прогностической ценности модели (рисунок 1).

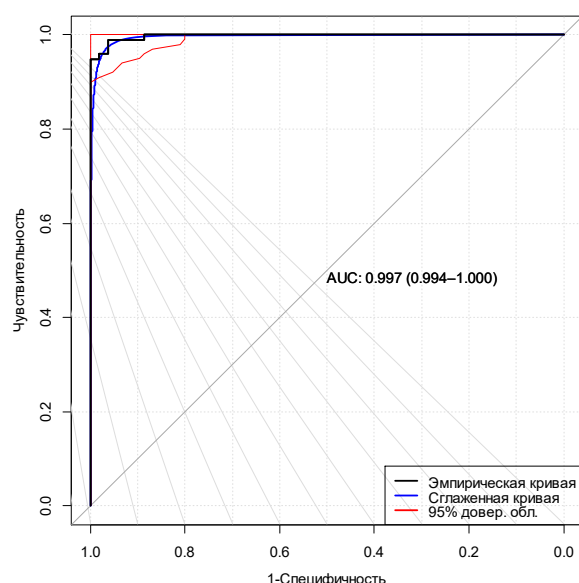


Рис. 1. ROC кривая. Соотношение чувствительности и специфичности концентрации ФЭ в диагностике алкогольной зависимости у мужчин.

Полученные нами результаты необходимо соотнести с данными литературы. 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) [6, 7, 9, 10]. В исследовании, в котором приняли участие 57 зависимых от алкоголя пациентов, проходивших курс детоксификации, концентрация ФЭ варьировалась в пределах 0,63–26,95 мкмоль/л (медиана – 4,97 мкмоль/л) [6].

В одном из исследований с участием 78 стационарных и 66 амбулаторных зависимых от алкоголя пациентов средняя концентрация ФЭ у стационарных и амбулаторных пациентов составила $7,7 \pm 3,2$ мкмоль/л и $3,4 \pm 2,6$ мкмоль/л соответственно. Медианное значение

концентрации ФЭ у стационарных и амбулаторных пациентов составила 7,5 (1,9–15,9) мкмоль/л и 2,9 (0–13,1) мкмоль/л соответственно [7]. В другом исследовании, в котором приняли участие 36 зависимых от алкоголя пациентов, проходивших амбулаторное лечение, на момент поступления концентрация ФЭ варьировала в пределах 0,05–1,2 мкмоль/л (медиана – 0,23 мкмоль/л) [9]. Значительная вариабельность концентрации ФЭ в крови зависимых от алкоголя пациентов может быть обусловлена отсутствием стандартного протокола определения данного показателя.

Несмотря на вариабельность концентрации ФЭ, различные авторы единодушны в высокой оценке диагностической надёжности теста. Например, по данным Wurst и соавторов чувствительность ФЭ составила 100% [6]. Согласно оценке Aradottir с соавторами чувствительность ФЭ составила 99% (соответственно 98% и 100% у стационарных и амбулаторных пациентов) [7]. Hartmann с соавторами установил, что при пороговом уровне 0,36 мкмоль/л чувствительность и специфичность ФЭ в диагностике алкогольной зависимости составила 94,5% и 100% соответственно [10]. Полученные нами данные подтверждают высокую диагностическую надёжность теста. Что касается рассчитанной нами пороговой концентрации ФЭ, дискриминирующей между умеренным потреблением алкоголя (социальным пьянством) и алкогольной зависимостью, то она оказалась существенно выше по сравнению с пороговыми значениями, предложенными другими авторами. Причиной такого несоответствия может быть отсутствие во многих исследованиях чётких критериев включения в опытную группу, которые часто формулируются как «значительное» или «тяжелое» потребление алкоголя.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой диагностической надёжности ФЭ в качестве биохимического маркера алкогольной зависимости. Определение концентрации ФЭ в крови является вспомогательным диагностическим инструментом, позволяющим объективизировать постановку диагноза.

Литература / References:

- Andresen-Streichert H., Müller A., Glahn A., Skopp G., Sterneck M. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 309–315.
- Helander A. Biological markers in alcoholism. *J Neural Transm Suppl.* 2003; 66: 15–32.
- Liangpunsakul S., Lai X., Ross R.A. Novel serum biomarkers for detection of excessive alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39: 556–565.
- Разводовский Ю.Е., Шуриберко А.В. Комбинированное использование фосфатидилэтанола и теста AUDIT в скрининге злоупотребления алкоголем. *Тюменский медицинский журнал.* 2023; 1: 27–30. [Razvodovsky Yu.E., Shuriberko A.V. Combined use of phosphatidylethanol and the AUDIT test in alcohol abuse screening. *Tyumen Medical Journal.* 2023; 1: 27–30.] (In Russ)
- Razvodovsky Y.E. Phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse. *Int Arch Subst Abuse Rehabil.* 2022; 4 (1): 1–5.
- Wurst F.M., Thon N., Aradottir S., et al. Phosphatidylethanol: normalization during detoxification, gender aspects and correlation with other biomarkers and self-reports. *Addict Biol.* 2010; 15 (1): 88–95.
- Aradottir S., Asanovska G., Gjerss S., Hansson P., Alling C. Phosphatidylethanol concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol.* 2006; 41 (4): 431–437.
- Шуриберко А.В., Разводовский Ю.Е. Метод определения фосфатидилэтанола в крови. *Академический журнал Западной Сибири.* 2022; 18 (4): 36–42. [Shuriberko A.V., Razvodovsky Y.E. Method for the determination of phosphatidylethanol in the blood. *Academic Journal of West Siberia.* 2022; 18 (4): 36–42.] (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.22-18-04(97)-36-42
- Helander A., Hermansson U., Beck O. Dose-Response Characteristics of the Alcohol Biomarker Phosphatidylethanol (PEth)-A Study of Outpatients in Treatment for Reduced Drinking. *Alcohol Alcohol.* 2019; 54 (6): 567–573.
- Hartmann S., Aradottir S., Graf M., et al. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker: comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin. *Addict Biol.* 2007; 12 (1): 81–84.

ASSESSMENT OF THE RELIABILITY OF THE BIOCHEMICAL MARKER PHOSPHATIDYLETHANOL IN THE DIAGNOSIS OF ALCOHOL DEPENDENCE

Y.E. Razvodovsky¹,
A.V. Schuriberco¹,
V.Y. Smirnov²

¹Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus; yury_razvodovsky@mail.ru
²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus; vit_sm@mail.ru

Abstract:

Target. Assessment of reliability, as well as determination of the threshold level of phosphatidylethanol (PhE) concentration in the diagnosis of alcohol dependence. **Methodology.** Using the method of high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC – MS), the concentration of PhE in the blood of 127 alcohol-dependent men undergoing hospital treatment was determined. To assess the diagnostic accuracy, as well as determine the optimal threshold concentration of PhE, an ROC (receiver operating characteristic) analysis was performed. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 program. **Results.** At a threshold PhE concentration of 495 ng/ml, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were 99%, 96%, 98%, 98% respectively. **Conclusion.** The results of the study indicate the high diagnostic reliability of PE as a biochemical marker of alcohol dependence.

Keywords: phosphatidylethanol, threshold level, alcohol dependence

Вклад авторов:

Ю.Е. Разводовский: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;

А.В. Шуриберко: написание и редактирование текста рукописи;

В.Ю. Смирнов: написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

Y.E. Razvodovsky: study design development, writing and editing the text of the manuscript;

A.V. Schuriberco: writing and editing the text of the manuscript;

V.Y. Smirnov: writing and editing the text of the manuscript.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 30.10.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 28.11.2023.

Для цитирования: Разводовский Ю.Е., Шуриберко А.В., Смирнов В.Ю. Оценка надежности биохимического маркера фосфатидилэтанола в диагностике алкогольной зависимости. *Девиантология.* 2023; 7 (1): 32–35. DOI: 10.32878/devi.23-7-01(12)-32-35

For citation: Razvodovsky Y.E., Schuriberco A.V., Smirnov V.Y. Assessment of the reliability of the biochemical marker phosphatidylethanol in the diagnosis of alcohol dependence. *Deviant Behavior (Russia).* 2023; 7 (1): 32–35. (In Russ) DOI: 10.32878/devi.23-7-01(12)-32-35