

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 612.396.22

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.1 EDN: BIIVEI

КОНКОРДАНТНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛА В КРОВИ И САМООТЧЕТОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ© Разводовский Ю.Е.¹, Шуриберко А.В.¹, Переверзев В.А.²¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009, Республика Беларусь, Гродно, пл. А. Тызенгауза, 7²Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Оценить конкордантность концентрации фосфатидилэтанола (ФЭ) в крови и самоотчетов потребления алкоголя.

Методика. Определена концентрация ФЭ в 480 образцах крови жителей г. Гродно обоих полов 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 концентрации ФЭ показала, что удельный вес абстинентов (практически не употребляющие алкоголь) составил 63,51%; удельный вес умеренно пьющих – 28,51%; удельный вес злоупотребляющих алкоголем – 7,82%. Распределение по уровню потребления алкоголя согласно общему баллу теста AUDIT оказалось следующим: абстиненты – 23,75%; умеренно пьющие – 71,56%; злоупотребляющие алкоголем – 4,69%. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ и суммой баллов согласно тесту AUDIT ($r=0,07$; $p<0,734$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о низкой конкордантности между концентрацией ФЭ в крови и самоотчетами потребления алкоголя. Определение концентрации ФЭ в крови является более надежным способом диагностики злоупотребления алкоголя, нежели применение инструментов скрининга.

Ключевые слова: фосфатидилэтанол, AUDIT, потребление алкоголя

CONCORDANCE BETWEEN BLOOD PHOSPHATIDYLETHANOL AND SELF-REPORTED ALCOHOL CONSUMPTIONRazvodovsky Yu.E.¹, Schuriberco A.V.¹, Pereverzev V.A.²,¹State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" 5, A. Tysengauz St., 230009, Grodno, Republic of Belarus²Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus*Abstract*

Objective. To assess concordance between blood phosphatidylethanol (PE) concentrations and self-reported alcohol consumption.

Methods. The concentration of PE was determined in 480 blood samples of Grodno residents of both sexes 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, the clients were asked to complete the AUDIT questionnaire. Determination of the concentration of FE 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 the concentration of PE showed that the proportion of abstinentes (practically not drinking alcohol) was 63.51%; the proportion of moderate drinkers was 28.51%; the proportion of those who abuse alcohol was 7.82%. The distribution by level of alcohol consumption according to the total score of the AUDIT test was as follows: abstinentes – 23.75%; moderate drinkers – 71.56%; alcohol abusers – 4.69%. Correlation analysis did not reveal any relationship between the concentration of FE and the total score according to the AUDIT test ($r=0.07$; $p<0.734$).

Conclusion. The data obtained indicate a low concordance between the concentration of PE in the blood and self-reported alcohol consumption. Determining the concentration of PE in the blood is a more reliable way to diagnose alcohol abuse than the use of screening tools.

Keywords: phosphatidylethanol, AUDIT, alcohol consumption

Введение

Важной стратегией снижения уровня связанных с алкоголем проблем является ранняя диагностика злоупотребления алкоголем [2]. В настоящее время основным способом скрининга злоупотребления алкоголем является использование опросников, преимуществом которых является простота в применении, а недостатком – низкая надежность [15]. В качестве «золотого стандарта» 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 этанола из фосфолипида клеточной мембраны фосфатидилхолина [3, 6, 9]. Имеющиеся данные говорят о преимуществе ФЭ по сравнению с другими биохимическими маркерами в детекции хронического злоупотребления алкоголем, поскольку он обладает высокой чувствительностью и специфичностью [10, 14, 17].

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 [4, 7, 8, 16], в то время как согласно результатам других исследований, корреляция между результатами самоотчетов и биохимическими маркерами слаба [11, 12], либо отсутствует [1, 12]. Исследований по изучению возможности использования ФЭ в качестве биохимического маркера злоупотребления алкоголем в Беларуси ранее не проводилось.

Целью работы явилась оценка конкордантности концентрации ФЭ в крови и самоотчетов потребления алкоголя.

Методика

Определена концентрация ФЭ в 480 образцах крови жителей г. Гродно обоих полов 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 (Alcohol Disorders Identification Test), разработанный экспертами ВОЗ для ранней диагностики связанных с алкоголем проблем [9]. Данный опросник является наиболее популярным инструментом скрининга, поскольку обладает высокой чувствительностью (92%) и специфичностью (93%) [3].

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

трехкврупольным масс-анализатором Agilent 6420 LC/TQ применен обращенно-фазовый метод разделения. Температура колонки 50°C, температура автосемплера +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) 0,019Па. Режим сканирования 50-1000 m/z. MRM реакции (m/z) для ФЭ-16:0/18:1 (701,7→281,2). Потенциал декластеризации -60В, коллизионная энергия -35В.

Дискриминация по уровню потребления алкоголя осуществлялась согласно следующим пороговым уровням концентрации ФЭ: абстиненты < 0,05 мкмоль/л (36,26 нмоль/мл); умеренно пьющие: 36,27 – 217,54 нмоль/мл; злоупотребляющие алкоголем: злоупотребляющие > 0,3 мкмоль/л (217,55 нмоль/мл).

Статистическая обработка данных (описательная статистика, корреляционный, дисперсионный анализ) производилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). При анализе показателей, выборочные дисперсии которых имели выраженную негомогенность, использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса.

Результаты исследования и их обсуждение

Средняя концентрация ФЭ в крови для всей выборки составила 79,61±7,46 нмоль/мл; минимальная концентрация – 2,91 нмоль/мл; максимальная концентрация – 1238,78; медиана выборки – 27,22 (-18,04/+58,69) нмоль/мл. Удельный вес абстинентов составил 63,51% (средняя концентрация ФЭ – 20,30±0,45 нмоль/мл); удельный вес умеренно пьющих – 28,51% (средняя концентрация ФЭ – 87,54±4,22 нмоль/мл); удельный вес злоупотребляющих алкоголем – 7,82% (средняя концентрация ФЭ – 527,76±45,0 нмоль/мл). Распределение по уровню потребления алкоголя согласно общему баллу теста AUDIT оказалось следующим: абстиненты – 23,75%; умеренно пьющие – 71,56%; злоупотребляющие алкоголем – 4,69%. Полученные данные говорят о том, что удельный вес злоупотребляющих алкоголем, оцененный с использованием концентрации биохимического маркера оказался существенно выше, чем оцененный на основании самоотчетов.

Дискриминация по уровню потребления алкоголя с использованием концентрации ФЭ показала, что удельный вес злоупотребляющих алкоголем относительно высок. Данный факт подчеркивает актуальность проведения мероприятий в рамках государственной антиалкогольной политики. Удельный вес абстинентов, вероятнее всего, завышен вследствие отсутствия четкого порога концентрации ФЭ для дискриминации между абстинентами и умеренно пьющими.

Таблица. Частота употребления алкоголя и концентрация ФЭ (среднее значение и медиана)

Частота употребления	Среднее	Ст. ошибка	Квартиль 25	Медиана	Квартиль 75
Один раз в месяц и реже	44,9	10,19	18,04	23,55	30,1
2-4 раза в месяц	71,6	10,98	17,56	27,77	55,3
2-3 раза в неделю	101,5	19,64	23,47	41,61	104,6
4 и более раз в неделю	105,0	28,26	18,83	52,47	146,7

Одним из важных критериев оценки уровня связанных с алкоголем проблем является частота употребления алкоголя [5]. В таблице представлены данные о концентрации ФЭ (среднее значение и медиана) при разной частоте употребления алкоголя. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ и частотой употребления алкоголя ($r=0,12$; $p<0,543$) (рис. 1). Поскольку распределение концентрации ФЭ не соответствует критерию нормальности, для анализа данных был применен дисперсионный анализ, результаты которого показали наличие статистически значимой связи между концентрацией ФЭ и частотой употребления алкоголя.

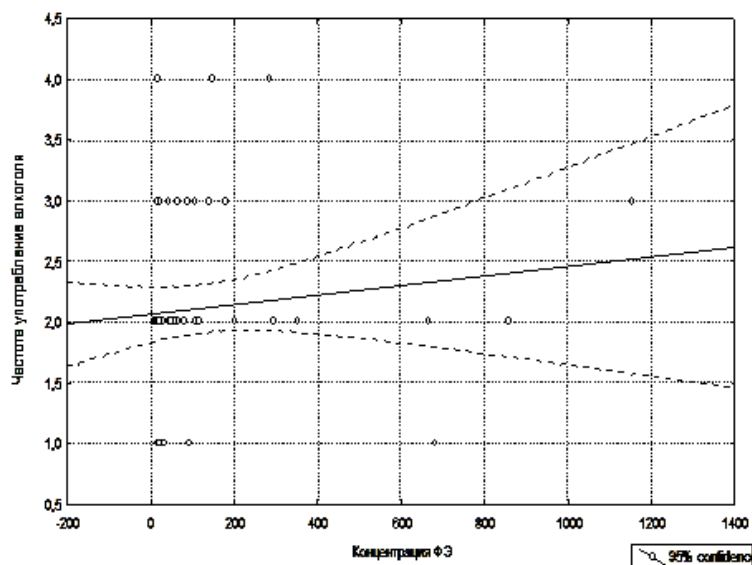


Рис. 1. Диаграмма рассеивания: связь между частотой потребления алкоголя и концентрацией ФЭ в крови

Количество стандартных доз алкоголя, выпиваемого в течение одной выпивки, характеризует стиль потребления алкоголя [5]. Употребление в течение одной выпивки более 5 стандартных доз алкоголя (интоксикационно-ориентированный стиль) сопряжено с высоким 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 ($r=0,05$; $p<0,637$) (рис. 2).

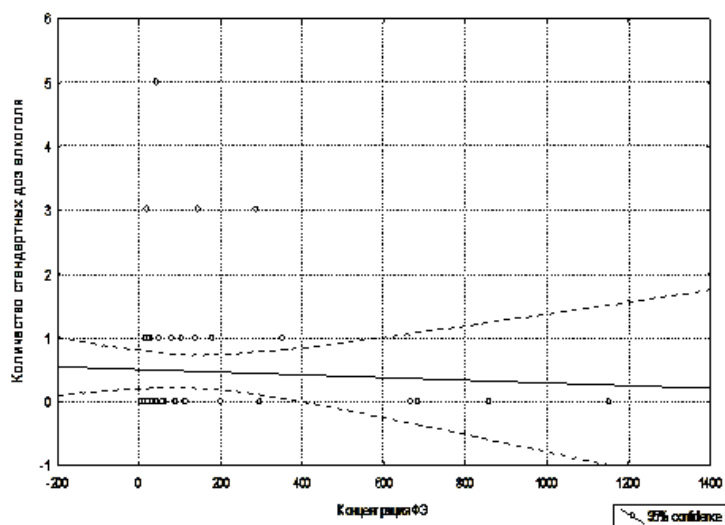


Рис. 2. Диаграмма рассеивания: связь между количеством стандартных доз алкоголя, выпиваемого в течение одной выпивки и концентрацией ФЭ в крови

Одним из симптомов алкогольной зависимости является утрата способности контролировать количество выпиваемого алкоголя [5]. Проведенный анализ с использованием параметрических и непараметрических методов показал отсутствие связи между концентрацией ФЭ и утратой способности контролировать количество выпиваемого алкоголя ($r=0,0$; $p<0,436$).

Наличие алкогольного абстинентного синдрома является ключевым критерием в диагностике алкогольной зависимости [5]. Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между концентрацией ФЭ и наличием абстинентного синдрома ($r=0,03$; $p<0,373$). В тоже время,

обнаружена тенденция к росту медианы концентрации ФЭ по мере роста частоты появления абстинентного синдрома.

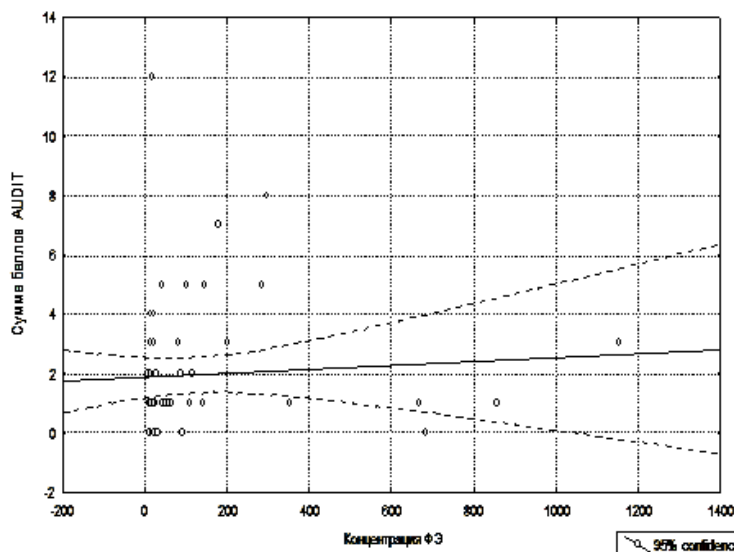


Рис. 3. Диаграмма рассеивания: связь между суммой баллов теста AUDIT и концентрацией ФЭ

Суммарное количество баллов теста AUDIT является важным критерием, характеризующим уровень связанных с алкоголем проблем [15]. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ и суммой баллов согласно тесту ($r=0,07$; $p<0,734$) (рис. 3). Тем не менее, результаты дисперсионного анализа показали тенденцию к росту концентрации ФЭ по мере роста суммы баллов согласно тесту (рис. 4).

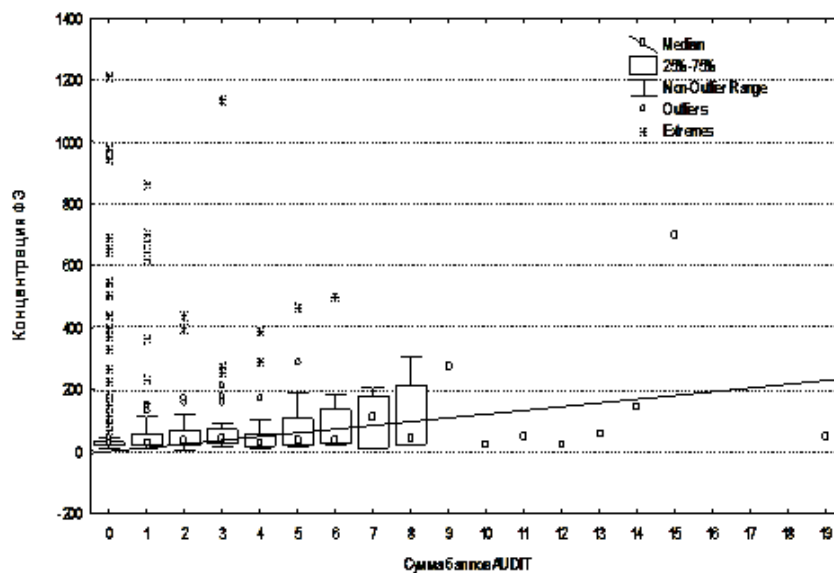


Рис. 4. Связь между количеством баллов согласно тесту AUDIT и медианой концентрации ФЭ. В кросс-культуральной перспективе наиболее адекватным является сравнение результатов настоящего исследования с результатами работ, проведенных в России. Результаты исследования, в котором приняли участие пациенты с острой патологией, находившиеся на стационарном лечении в клиниках Москвы показали, что концентрация ФЭ росла по мере роста количества баллов согласно тесту AUDIT-QF [11]. Была обнаружена слабая положительная связь между концентрацией ФЭ и количеством баллов согласно тесту ($r=0,366$; $p<0,001$) [11]

В исследовании с участием молодых ВИЧ-инфицированных женщин, проведенном в Санкт-Петербурге, была показана слабая конкордантность ($r=0,27$) между концентрацией ФЭ и количеством порций алкоголя, выпитых в течение последних 30 дней согласно самоотчетам [13]. 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 [1]. Отсутствие конкордантности между результатами оценки распространенности злоупотребления алкоголем с помощью биохимических маркеров и самоотчетов обусловлено склонностью населения бывших советских республик к занижению уровня связанных с алкоголем проблем в самоотчетах [15].

Выводы

1. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенных в России, в которых была показана низкая конкордантность между концентрацией ФЭ в крови и самоотчетами потребления алкоголя.
2. Надежность оценки уровня связанных с алкоголем проблем с помощью инструментов скрининга подвержена кросс-секционной вариабельности. Следовательно, определение концентрации ФЭ в крови является более надежным способом диагностики злоупотребления алкоголем, нежели применение инструментов скрининга.
3. Использование ФЭ в качестве биохимического маркера злоупотребления алкоголем может быть объективным диагностическим инструментом в случае недостаточной откровенности респондентов и склонности к диссимуляции связанных с алкоголем проблем. Комбинированное применение самоотчетов и биохимических маркеров позволяет повысить надежность диагностики связанных с алкоголем проблем.

Литература (references)

1. Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Клименко Т.В. и др. Сравнение результатов теста AUDIT и лабораторного контроля фосфатидилэтанола в крови с целью определения характера потребления алкоголя у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии // Российский психиатрический журнал. – 2022. – №1. – С. 73-80. [Ikonnikova K.A., Eroshhenko N.N., Klimenko T.V. i dr. *Rossijskij psikhiatricheskij zhurnal*. Russian Psychiatric Journal. – 2022. – N1. – P. 73-80. (in Russian)]
2. Разводовский Ю.Е. Биологические маркеры алкоголизма: современное состояние и перспективы использования // Научный форум. Сибирь. – 2019. – Т.5, №1. – С. 79-81. [Razvodovskij YU.E. *Nauchnyj forum. Sibir*. Scientific Forum. Siberia. – 2019. – V.5, N1. – P. 79-81. (in Russian)]
3. Andresen-Streichert H., Muller A., Glahn A. et al. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts // *Deutsches Ärzteblatt international*. – 2018. – V.115. – P. 309-315.
4. Aradottir S., Asanovska G., Gjerss S. et al. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients // *Alcohol and Alcoholism*. – 2006. – V.41, N4. – P. 431-437.
5. Babor T., Higgins-Biddle J., Saunders J. The alcohol use disorders identification test. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse. Guidelines for Use in Primary Care. – Geneva. 2001. – 40 p.
6. Chaudhari R., Moonka D., Nunes F. Using biomarkers to quantify problematic alcohol use // *Journal of Family Practice*. – 2021. – V.70. – P. 474-481.
7. Cherrier M.M., Shireman L.M., Wicklander K. et al. Relationship of phosphatidylethanol biomarker to self-reported alcohol drinking patterns in older and middle-age adults // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2020. – V. 4, N12. – P. 2449-2456.
8. Dolman J.M., Hawkes N.D. Combining the audit questionnaire and biochemical markers to assess alcohol use and risk of alcohol withdrawal in medical inpatients // *Alcohol and Alcoholism*. – 2005. – V.40, N6. – P. 515-519.
9. Harris J.C., Leggio L., Farokhnia M. Blood biomarkers of alcohol use: a scoping review // *Current Addiction Reports*. – 2021. – V.8. – P. 500-508.

10. Isaksson A., Walther L., Hansson T. et al. Phosphatidylethanol in blood (B-PEth): a marker for alcohol use and abuse // *Drug Testing and Analysis*. – 2011. – V.3. – P. 195-200.
11. Jørgenrud B., Kabashi S., Nadezhdin A. et al. The association between the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) and self-reported alcohol consumption among Russian and Norwegian Medical Patients // *Alcohol and Alcoholism*. – 2021. – V.56, N6. – P. 726-736.
12. Kabashi S., Vindenes V., Bryun E.A. et al. Harmful alcohol use among acutely ill hospitalized medical patients in Oslo and Moscow: A cross-sectional study // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2019. – V.56, N204. – P. 1075-1088.
13. Littlefield A.K., Brown J.L., Di Clemente R.J. et al. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV-infected young Russian women: comparison to self-report assessments of alcohol use // *AIDS and Behavior*. – 2017. – V.21, N7. – P. 1938-1949.
14. Razvodovsky Y.E. Phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse // *International Archives of Substances Abuse and Rehabilitation*. – 2022. – V.4, N1. – P. 1-5.
15. Reinert D.F., Allen J.P. The alcohol use disorders identification test: an update of research findings // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2007. – V.31. – P. 185-199.
16. Schröck A., Wurst F.M., Thon N., Weinmann W. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test - C (AUDIT-C) // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2017. – V.178. – P. 80-86.
17. Viel G., Boscolo-Berto R., Cecchetto G. et al. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2012. – V.13, N1. – P. 14788-14812.

Информация об авторах

Разводовский Юрий Евгеньевич – заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

Шуриберко Алексей Владимирович – заведующий сектором молекулярной генетики государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: the_chemistry@tut.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, E-mail Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.