



**Объективизация лабораторной
диагностики хронического
злоупотребления алкоголем при
использовании современных
биологических маркеров**

Диагностика злоупотребления алкоголем

Задачи:

- Выявление злоупотребляющих и больных алкоголизмом, в т. ч. на ранних стадиях зависимости
- Мониторинг терапии больных алкоголизмом
- Диагностика рецидивов
- Объективизация снятия с наркологического диспансерного учета
- Уточнение/ подтверждение этиологии внутренних болезней
- Профессиональная диспансеризация
- Возврат водительского удостоверения, изъятого по причине вождения в состоянии алкогольного опьянения
- Страхование

Злоупотребление алкоголем

Согласно классификации ВОЗ под лицами, злоупотребляющими алкоголем», понимают:

- Мужчин, употребляющих более **45 г** алкоголя в день*
 - Женщин, употребляющих более **35 г** алкоголя в день*
- * в пересчете на абсолютный спирт*

- 1 бокал пива = 12-15 г
- 1 бокал вина = 12-15 г
- 1 рюмка крепкого спиртного напитка = 15 г

В бытовом понимании указанные количества не являются высокими, однако с медицинской точки зрения являются достаточными для развития зависимости и инициации процесса разнообразных органических повреждений

Диагностика злоупотребления алкоголем. Методы.

- Анамнез
- Анкетирование пациента (AUDIT, MAST, CAGE, и т.д.)
- Оценка клинической картины и ее изменений в условиях воздержания от алкоголя

Основная проблема:

Пациенты склонны отрицать и/или преуменьшать количество употребляемого алкоголя и свою зависимость



Высокий субъективизм при подтверждении эпизодов хронического злоупотребления и оценке стабильности ремиссии



Необходимость применения объективных критериев

Лабораторные маркеры злоупотребления алкоголем



Требования к лабораторным маркерам алкоголизма

- **Высокая специфичность и чувствительность**

Идеальный маркер не должен изменяться при неалкогольных поражениях органов и зависеть от физиологического состояния обследуемого

- **Возможность «отсроченной» диагностики злоупотребления и оценки стабильности ремиссии**

Прямые маркеры употребления алкоголем

Для установления факта употребления алкоголя используют тесты по прямому определению содержания алкоголя или его метаболитов (ацетальдегид, молочная, яблочная, β -оксимасляной кислоты и др.) в биологических пробах.



«Одномоментный снимок», позволяющий зафиксировать прием алкоголя в данный конкретный короткий промежуток времени.



Невозможность получить информацию о систематическом, хроническом злоупотреблении.



Невозможность контролировать ремиссию

Маркеры злоупотребления алкоголем

Непрямые маркеры злоупотребления алкоголем:

Функциональные пробы печени:

Аспаратаминотрансфераза (АсАТ);

Аланинаминотрансфераза (АлАТ);

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ);

Соотношение АсАТ/АлАТ

А также:

МСV (средний объем эритроцита)

Липопротеины высокой плотности (ЛВП) и др.

Основной недостаток – низкая специфичность (35-40%), т.к. данные маркеры отражают наличие органического повреждения гепатоцитов или повышенный синтез микросомальных ферментов как алкогольной, так и неалкогольной этиологии.

Алкоголь – **только 1 из множества факторов**, вызывающих повышение данных маркеров...

(панкреатит, холестаз, холецистит, инфекционные гепатиты, злокачественные новообразования, анемии, гипотериоз, прием ряда лекарств и др. ...)

Для повышения специфичности указанных маркеров применяют алгоритм EDAC (Early Detection of Alcohol Consumption):

- Панель из 12-35 биохимических и гематологических тестов + последующий статистический анализ.

- Чувствительность и специфичность – выше, чем при определении индивидуальных показателей.

- Однако данный алгоритм является дорогостоящим, трудоемким и требует квалифицированной статистической обработки данных

CDT – новый маркер хронического злоупотребления алкоголем

В последнее время все большую популярность приобретает новый биологический маркер злоупотребления алкоголем –

карбогидрат-дефицитный трансферрин (CDT) ,

обладающий более высокими аналитическими характеристиками, позволяющими отнести его к «идеальному маркеру» хронической алкогольной нагрузки.

CDT – новый маркер хронического злоупотребления алкоголем

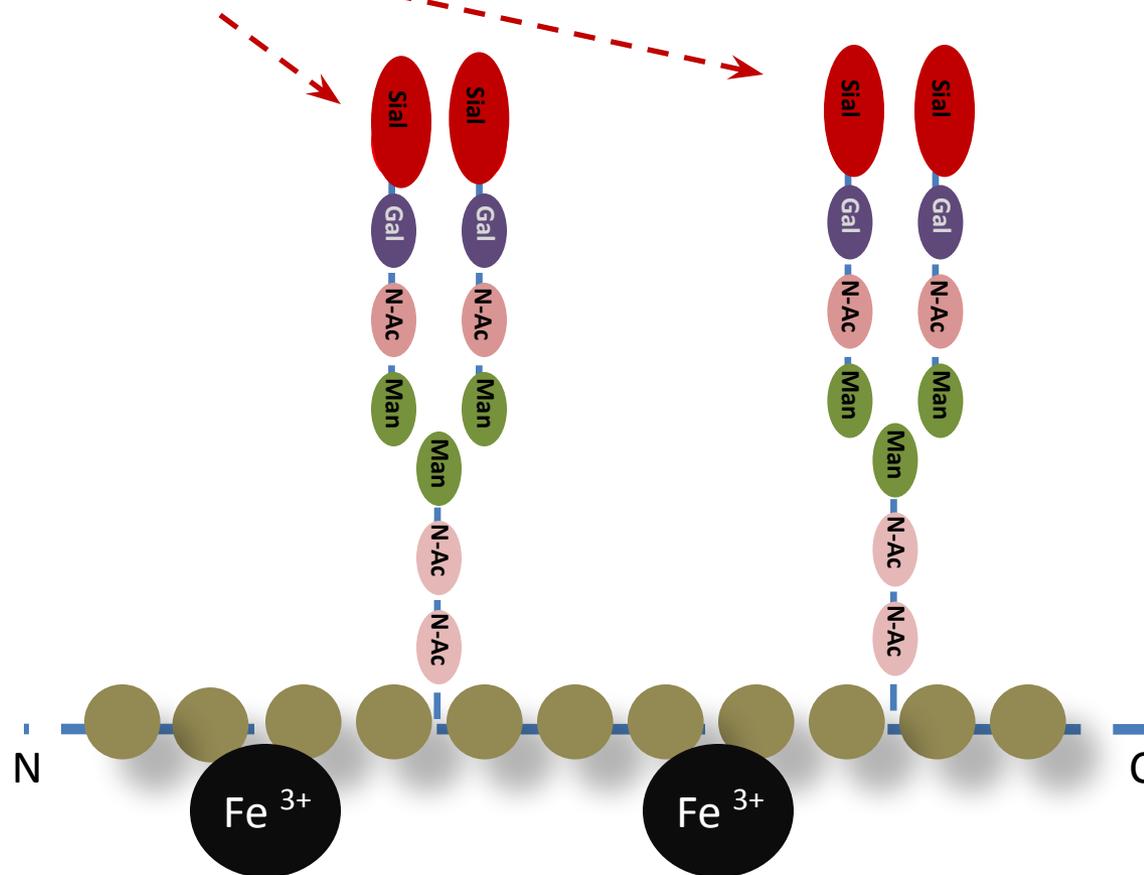
- Трансферрин - гликопротеин сыворотки
- Синтезируется клетками печени
- Концентрация в сыворотке – 2-3 г/л
- Основной переносчик ионов железа
 - Поддерживает железо в растворимой форме
 - Нейтрализует токсический эффект железа
 - Переносит ионы железа в ткани (костный мозг, селезенка, печень)

Трансферрин.

Структура.

Молекула трансферрина состоит из 3-х структурных единиц:

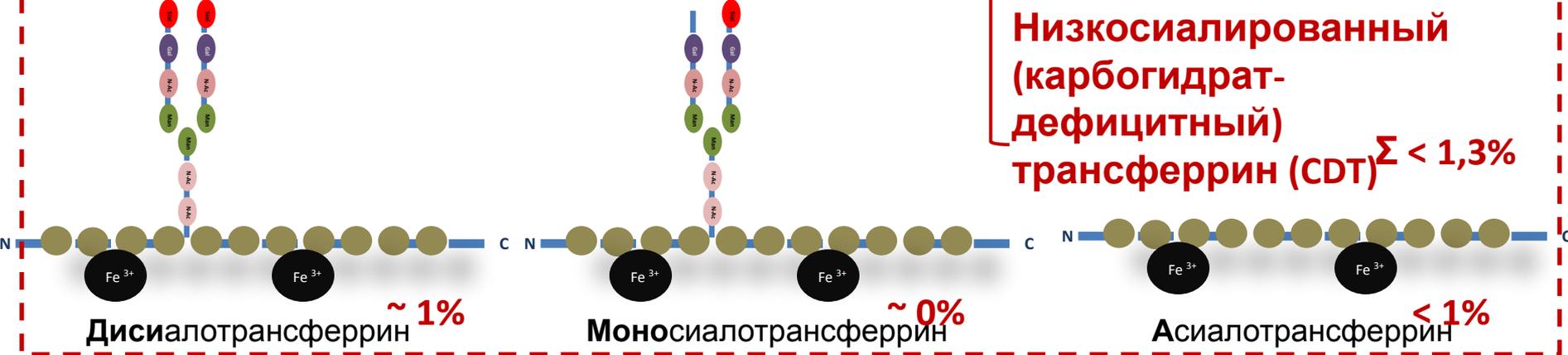
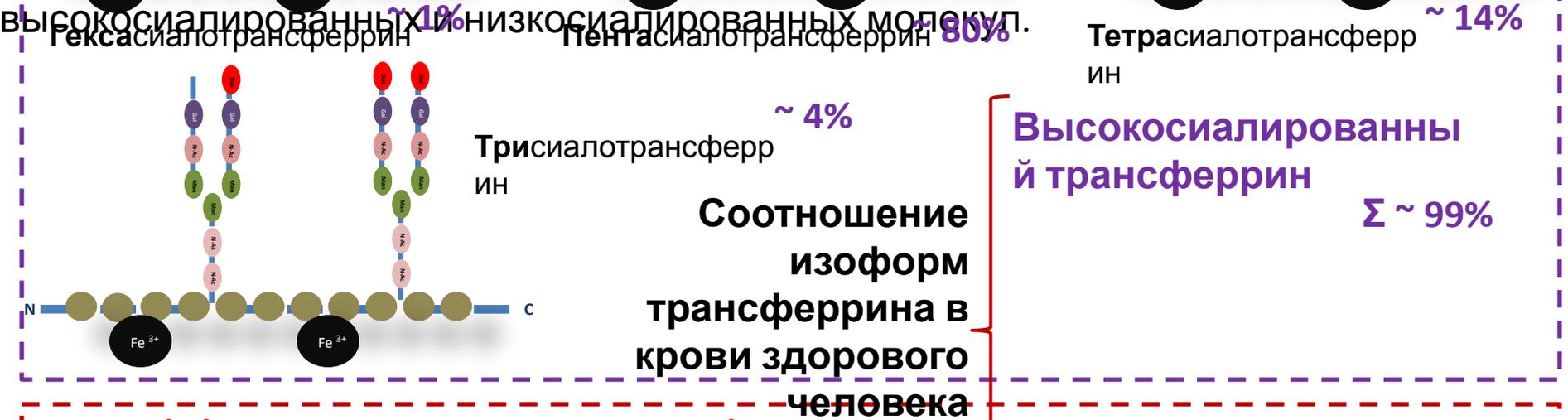
- полипептидной цепи,
- двух независимых сайтов связывания ионов железа,
- 2-х разветвленных углеводных цепей, на концах которых находятся **остатки сиаловой кислоты.**



Изоформы трансферрина

В организме человека трансферрин представлен совокупностью изоформ, отличающихся друг от друга количеством сиалогрупп, присоединенных к углеводным цепям.

В результате в воротке обнаруживают «смесь» изоформ, состоящую из высокосиалированных и низкосиалированных молекул.



Изоформы трансферрина

В организме человека, злоупотребляющего алкоголем, соотношение изоформ трансферрина изменяется в сторону повышения низкосиалированных изоформ

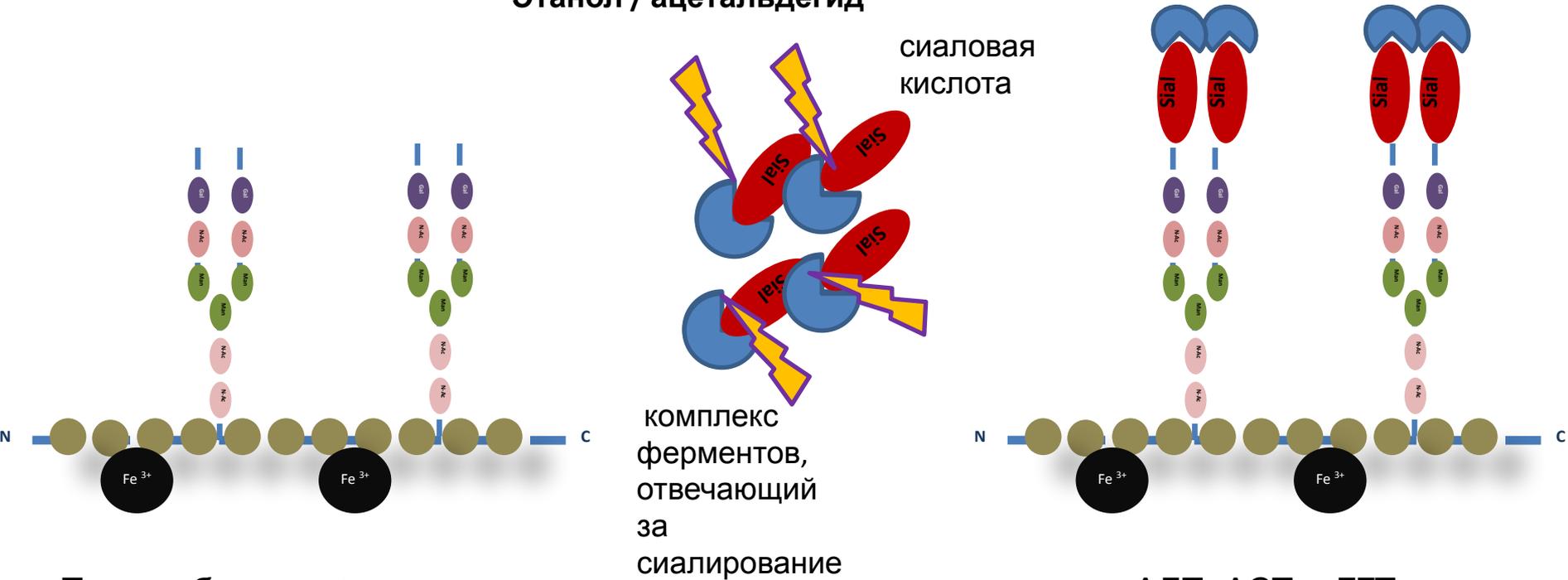


Таким образом, количественная оценка CDT позволяет выявить хроническую алкогольную нагрузку

Механизм образования CDT

Этанол и/ или его метаболит – ацетальдегид влияют на синтез углеводных цепей в аппарате Гольджи, ингибируя активность ряда ферментов, отвечающих за процесс сиалирования молекул трансферрина, что приводит к повышенному содержанию низкосиалированных изоформ - CDT.

Этанол / ацетальдегид



Таким образом, CDT выгодно отличается от таких маркеров, как АЛТ, АСТ и ГГТ, т.к. в отличие от последних повышение его концентрации в наименьшей степени ассоциировано с органическим поражением печени или других органов (как алкогольного, так и неалкогольного генеза) или повышенным синтезом микросомальных ферментов.

В отличие от других гликопротеинов, недостаток сиалирования изоформ трансферрина никак не связан с клиренсом печени или почек.

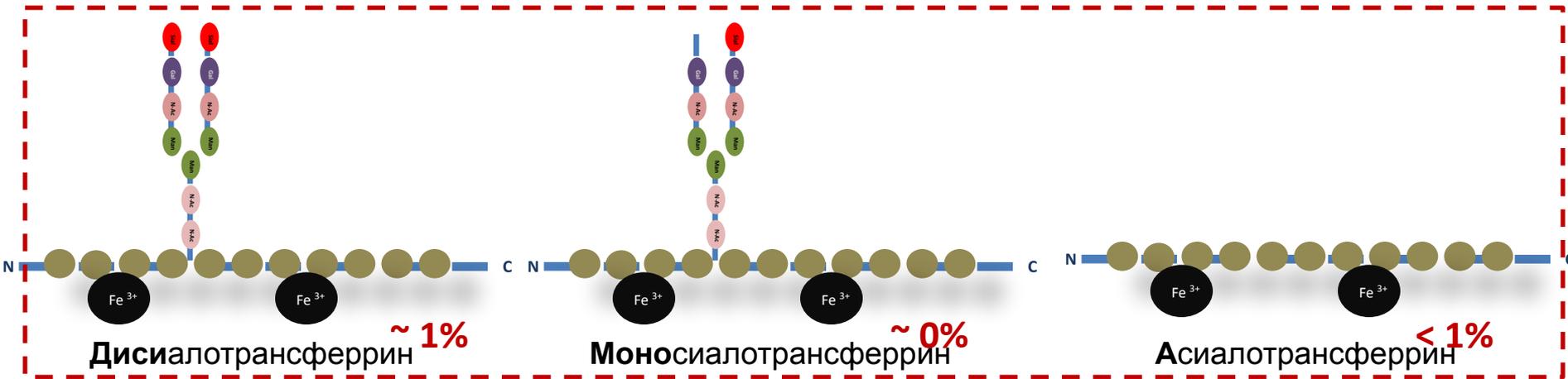


CDT

CDT является первым маркером, признанным FDA в качестве теста на злоупотребление алкоголем (*АсАТ, АлАТ, ГГТ – тесты на функциональную целостность печени*)

Согласно классификации международной рабочей группы IFCC к **карбогидрат-дефицитному трансферрину (CDT)** относят асиало, моносиало- и дисиало-изоформы трансферрина.

CDT = 2-сиало + 1-сиало + 0-сиало-трансферрин



- В норме CDT составляет $< 1.3\%$
- Доказано, что %CDT возрастает при ежедневном употреблении **60 – 80 г и выше** алкоголя в течение **1 – 2 недель**

CDT. Диагностические преимущества.

У большинства пациентов, страдающих заболеваниями печени, уровень CDT остается в пределах нормы. Исключение составляют пациенты с тяжелым декомпенсированным циррозом, хроническим гепатитом с высокой активностью и редким наследственным заболеванием – CDG-синдромом.

В целом, методы, основанные на определении CDT, демонстрируют очень высокую специфичность – 90-95%.

Благодаря достаточно короткому периоду полураспада (в среднем 4 недели) CDT также пригоден для контроля абстиненции в ходе терапии алкогольной зависимости.

В клинике внутренних болезней снижение уровня CDT во время пребывания в стационаре (контролируемая абстиненция) является одним из наиболее специфичных маркеров алкогольной этиологии заболевания

CDT. Сравнительные

характеристики.

	CDT	ГГТ	МСV
Чувствительность*	70-94%	50%	35%
Специфичность*	82-95%	40-65%	~ 50%
Период полураспада	14-17 дней	2-3 недели	3 месяца
Нормализация	4 недели	2 месяца	3 – 4 месяца
Кол-во алкоголя/ Время, необходимые для повышения	60-80 г/день 1 неделя	80-200 г/день Несколько недель	< 80 г/день Несколько месяцев
Факторы, оказывающие влияние на результаты теста	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые повреждения печени • Билиарный цирроз печени • Хронический гепатит • CDG-синдром (недостаточность гликозилирования) 	<ul style="list-style-type: none"> • Цирроз печени • Панкреатит • Холестаз • Инсульт • Диабет • Прием лекарств (барбитураты, антидепрессанты, противозачаточные средства) 	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточность фолиевой кислоты или витамина В12 • Болезни щитовидной железы • Курение • Болезни печени, не связанные с алкоголем

* Различаются в зависимости от исследуемой выборки и метода исследования

CDT. Выбор метода исследования

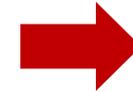
- Наилучшие аналитические характеристики и минимальное влияние факторов интерференции демонстрируют

методы:



Высокая трудоемкость и стоимость анализа – Не пригоден для массовых скрининговых исследований

- **ВЭЖХ**

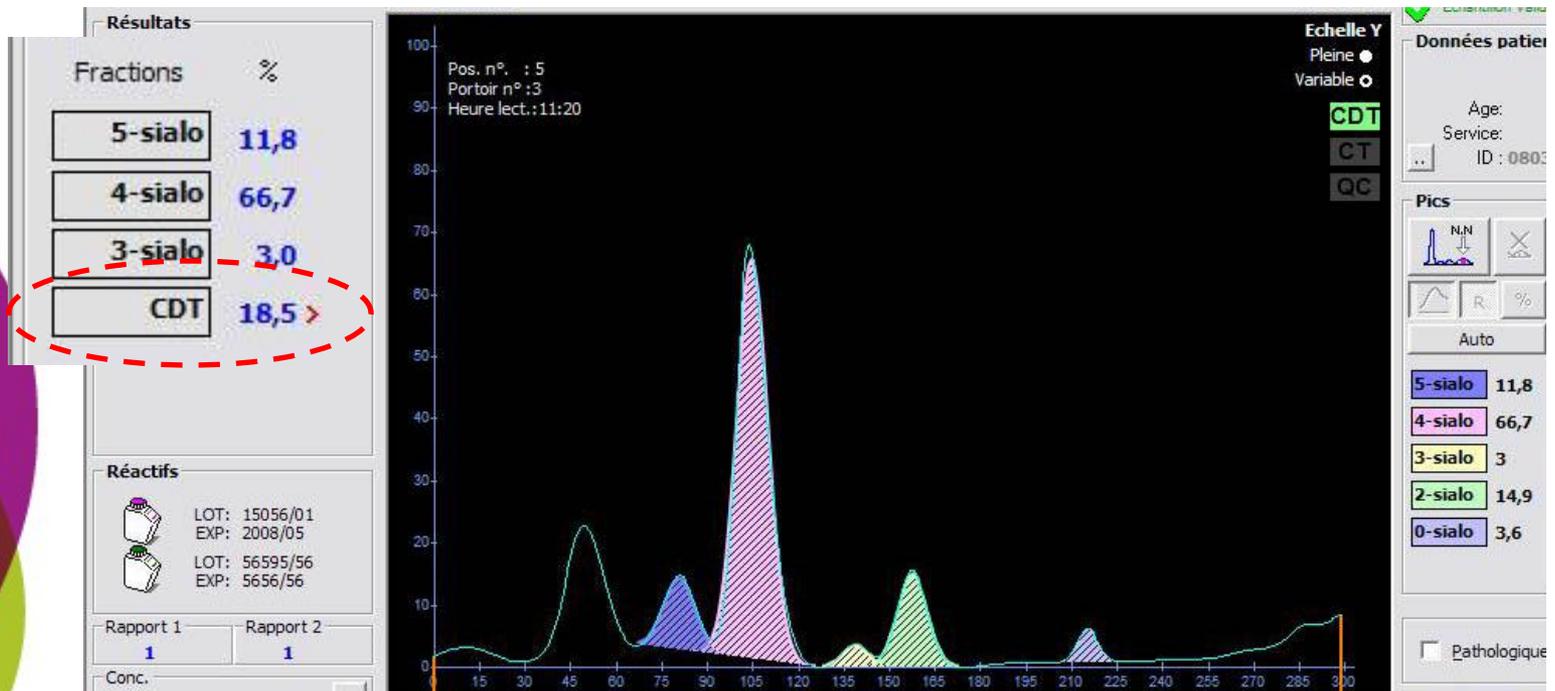


- **КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ**

Полная автоматизация и доступная цена

Применяется для массовых скрининговых исследований

Определение CDT в исполнении метода капиллярного электрофореза



- Полная автоматизация, от подготовки проб до выдачи результатов,
- Возможность анализа «кривой» и выявления интерференций, обусловленных:
 - Нарушением преаналитического этапа,
 - Возможными генетическими вариантами трансферрина,
 - Сопутствующими заболеваниями (гаммапатии и пр.)

CDT. Международный опыт

использования. Более 20 лет практического использования в странах Западной Европы и США

- Профессиональная диспансеризация (транспортные компании, TOP-менеджеры, атомные станции и др. «опасные» профессии), в т.ч. крупнейшая ж/д компания Франции (SNCF), «Swedish transport Agency», “Emirates Airlines”, “London transport Agency” и др.
- Выявление и мониторинг терапии больных алкоголизмом, диагностика рецидивов (Скандинавия);
- Подготовка к хирургическому вмешательству, принятие решения о трансплантации органов (Великобритания, Франция);
- Возврат водительского удостоверения, изъятого по причине вождения в состоянии алкогольного опьянения, принятие решения о пожизненном лишении прав (Скандинавия, Великобритания, США);
- Страхование (США)

CDT. Российский опыт использования.

- 2011 год, МНПЦ наркологии ДЗ Москвы. Оценка аналитических характеристик теста CDT в исполнении метода капиллярного электрофореза Sebia
- Подтверждены высокие специфичность и чувствительность метода капиллярного электрофореза,
- Подтверждено отсутствие расхождений референсных значений нормы/патологии применительно к Российской популяции.

CDT. Российский опыт использования

Методические рекомендации № _____

Методика диагностического
тестирования на предмет
хронического злоупотребления
алкоголем

Москва 2011



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**