

**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,  $\beta$ -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

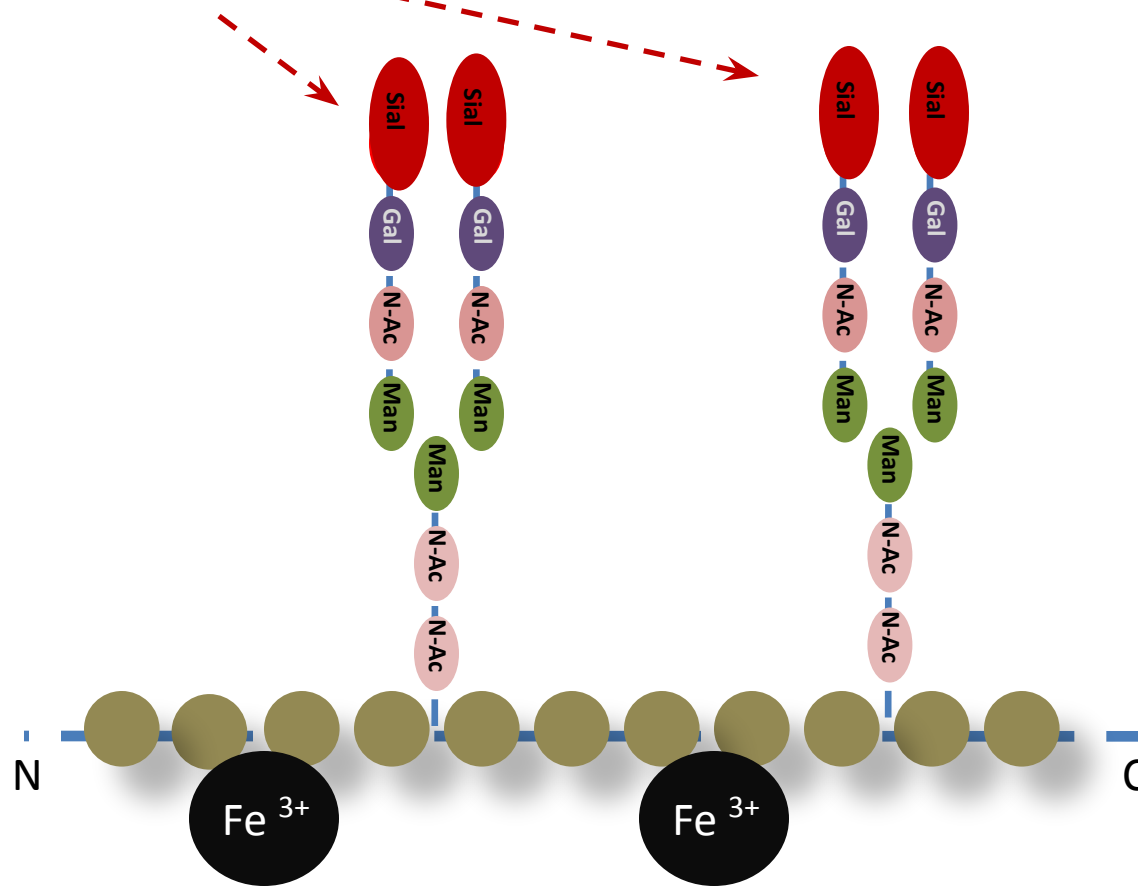
- Трансферрин - гликопротеин сыворотки
- Синтезируется клетками печени
- Концентрация в сыворотке – 2-3 г/л
- Основной переносчик ионов железа
  - Поддерживает железо в растворимой форме
  - Нейтрализует токсический эффект железа
  - Переносит ионы железа в ткани (костный мозг, селезенка, печень)

# Трансферрин.

## Структура.

Молекула трансферрина состоит из 3-х структурных единиц:

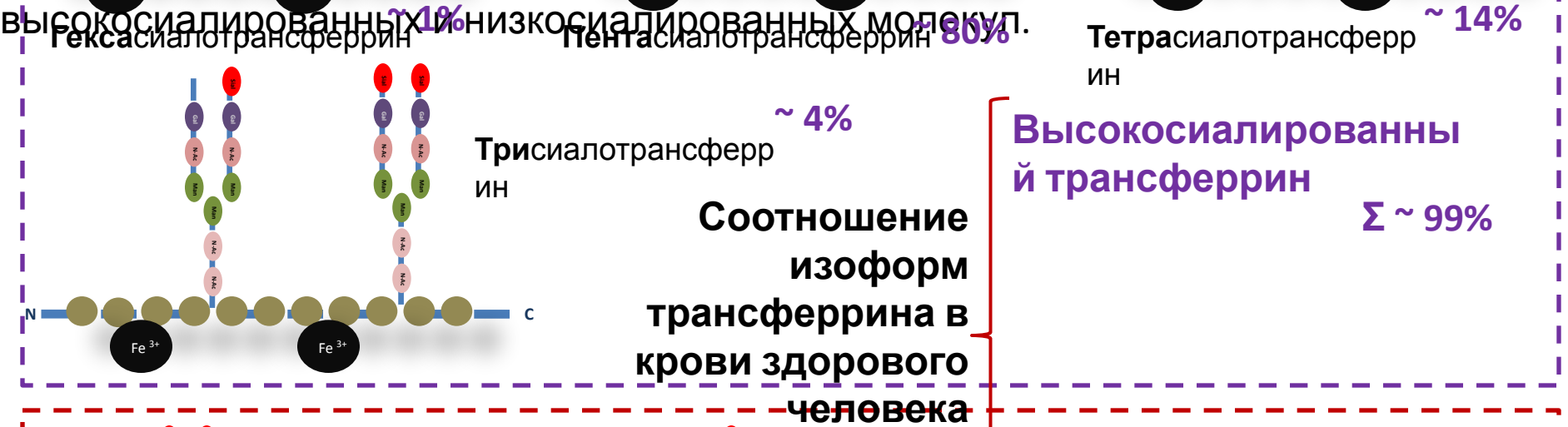
- полипептидной цепи,
- двух независимых сайтов связывания ионов железа,
- 2-х разветвленных углеводных цепей, на концах которых находятся **остатки сиаловой кислоты.**



# 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, содержащую и высокосиалированные и низкосиалированные молекул.



**Соотношение изоформ трансферрина в крови здорового человека**

**Высокосиалированный трансферрин**  
Σ ~ 99%

**Низкосиалированный (карбогидрат-дефицитный) трансферрин (CDT)**  
Σ < 1,3%

# Изоформы трансферрина

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

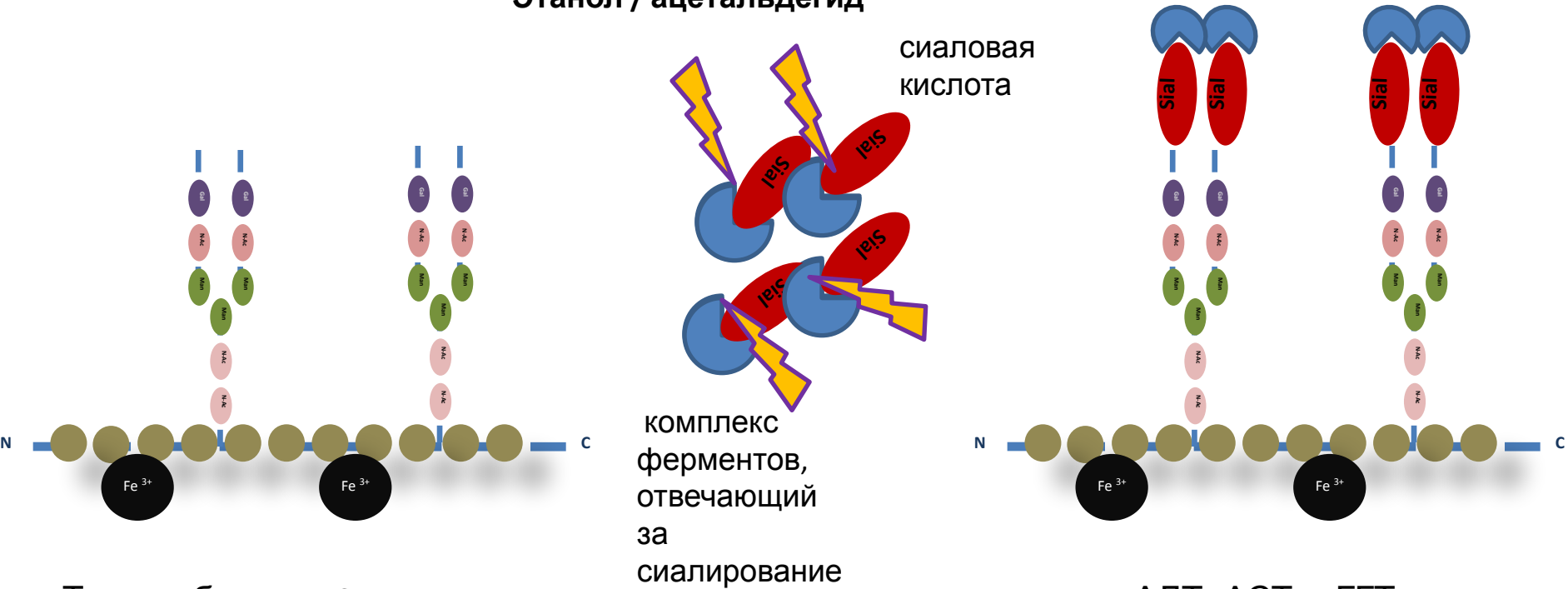


**Таким образом, количественная оценка CDT позволяет выявить хроническую алкогольную нагрузку**

# 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.

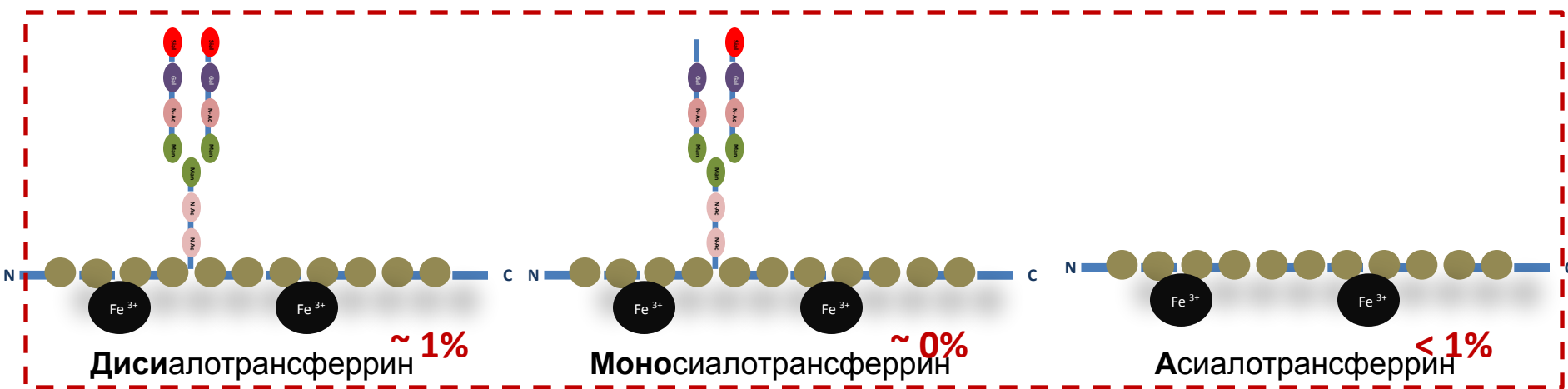


# CDT

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.

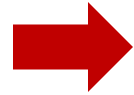
	CDT	ГГТ	МСV
Чувствительность*	70-94%	50%	35%
Специфичность*	82-95%	40-65%	~ 50%
Период полураспада	14-17 дней	2-3 недели	3 месяца
Нормализация	4 недели	2 месяца	3 – 4 месяца
Кол-во алкоголя/ Время, необходимые для повышения	60-80 г/день 1 неделя	80-200 г/день Несколько недель	< 80 г/день Несколько месяцев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



# CDT. Выбор метода исследования

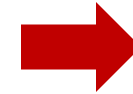
- Наилучшие аналитические характеристики и минимальное влияние факторов интерференции демонстрируют методы:

методы:



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

- **ВЭЖХ**

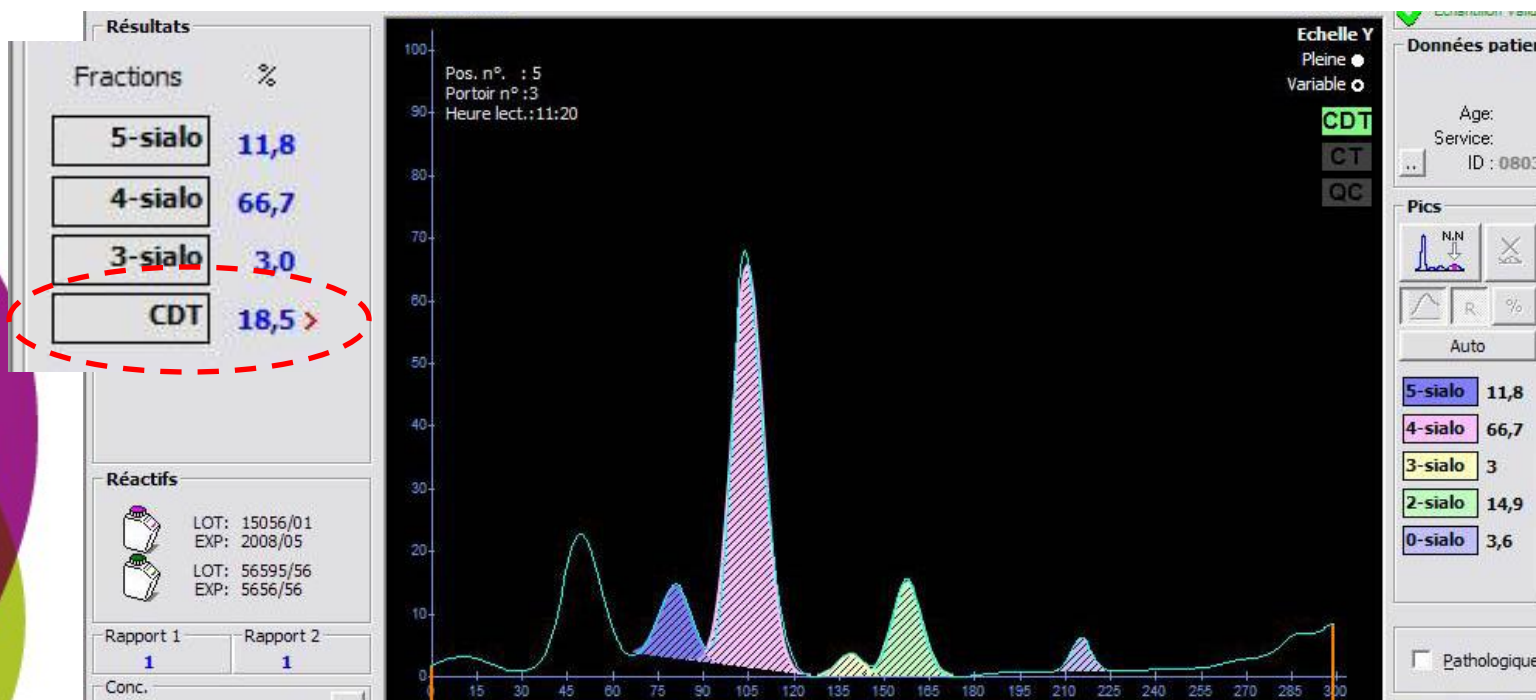


- **КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ**

**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!**