

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 1



\_\_\_\_\_ 2022 г.

2023

**АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ**

Методические рекомендации № 5

УДК 615.9: 543.544.5.068.7

ББК 52.8

А45

**Организация разработчик:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы».

**Составители:** Копоров С.Г., Трофимова Н.А., Смирнов А.В., Петухов А.Е., Кошкина Е.А., Егоров В.Ф., Ненастьева А.Ю.

**Рецензент:**

Тихонова Ю.Г., д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Алгоритм лабораторных исследований для определения хронического употребления алкоголя / составители: Копоров С.Г., Трофимова Н.А., Смирнов А.В., Петухов А.Е., Кошкина Е.А. [и др.]. – М.: ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», 2022. – 31 с.

Методические рекомендации «Алгоритм лабораторных исследований для определения хронического употребления алкоголя» подготовлены в рамках НИР «Мониторинг распространенности наркологических заболеваний в целях повышения качества и эффективности оказания наркологической помощи в Москве».

**Предназначение:** методические рекомендации адресованы специалистам лабораторной диагностики, организаторам здравоохранения и врачам-психиатрам-наркологам, участвующим в проведении медицинского освидетельствования на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием и к управлению транспортным средством. Материалы методических рекомендаций представляют обоснование схемы поэтапного проведения лабораторных исследований на определение состояния хронического употребления алкоголя в рамках процедуры медицинского освидетельствования.

Данный документ является собственностью департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISSN

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2022  
© ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», 2022  
© Коллектив авторов, 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	9
Определение понятия «хроническое употребление алкоголя» .....	9
Лабораторная диагностика хронического употребления алкоголя.....	13
Алгоритм лабораторной диагностики хронического употребления алкоголя.....	24
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	29
ЛИТЕРАТУРА .....	29

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативно правовые акты:

- Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями).
- Приказ Минздрава России от 26.11.2021 № 1104н «Об утверждении порядка проведения медицинского освидетельствования на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием, в том числе внеочередного, и порядка оформления медицинских заключений по его результатам, форм медицинского заключения об отсутствии медицинских противопоказаний к владению оружием и медицинского заключения об отсутствии в организме наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов» (Зарегистрирован 30.11.2021 № 66144).
- Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1092н «Об утверждении порядка проведения обязательного медицинского освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств), порядка выдачи и формы медицинского заключения о наличии (об отсутствии) у водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств) медицинских противопоказаний, медицинских показаний или медицинских ограничений к управлению транспортными средствами, а также о признании утратившими силу отдельных приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Зарегистрирован 30.11.2021 № 66130).
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.01.2006 №40 «Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ».
- Постановление правительства Российской Федерации от 19.02.2015 №143 «Об утверждении перечня заболеваний, при наличии которых противопоказано владение оружием, и о внесении изменения в Правила оборота гражданского и служебного оружия и патронов к нему на территории Российской Федерации».
- Постановление правительства Российской Федерации от 29.12.2014 №1604 «О перечнях медицинских противопоказаний и медицинских ограничений к управлению транспортным средством» (с изменениями и дополнениями).
- Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 01.03.2022 № 185 «О совершенствовании организации медицинского освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств) и граждан на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» (в редакции приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 27.06.2022 № 624).

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем документе применяются следующие термины с соответствующими значениями:

**Диагностика** – комплекс медицинских вмешательств, направленных на распознавание состояний или установление факта наличия либо отсутствия заболеваний, осуществляемых посредством сбора и анализа жалоб пациента, данных его анамнеза и осмотра, проведения лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях определения диагноза, выбора мероприятий по лечению пациента и (или) контроля за осуществлением этих мероприятий (статья 2 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.2011).

**Медицинское освидетельствование** – совокупность методов медицинского осмотра и медицинских исследований, направленных на подтверждение такого состояния здоровья человека, которое влечёт за собой наступление юридически значимых последствий. В частности к видам медицинского освидетельствования относятся: освидетельствование на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием и освидетельствование на наличие медицинских противопоказаний к управлению транспортным средством (пункт 1 часть 2 статьи 65 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.2011).

**Психоактивные вещества** – вещества, способные при однократном приеме изменять психическое состояние человека (настроение, самоощущение, восприятие окружающего), физическое состояние, поведение и другие психофизические эффекты, при систематическом приеме способные вызывать психическую или физическую зависимость. Термин «психоактивные вещества» не имеет юридической силы, т.к. ни в одном законодательном акте не дано его определение, однако, он используется в формулировках некоторых приказов Минздрава России:

- Определение наличия *психоактивных веществ* в моче:
  - приказ №344н от 15.06.2015 «О проведении обязательного медицинского освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств)»,
  - приказ №1034н от 30.12.2015 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и Порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ».
- Определение наличия и исследование уровня *психоактивных веществ* в моче:
  - приказ №933н от 18.12.2015 «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)».
- Исследование уровня *психоактивных веществ* в моче:
  - приказ №299н от 17.05.2016 «Об утверждении стандарта первичной специализированной медико-санитарной помощи при синдроме зависимости,

вызванном употреблением психоактивных веществ»,

– №302н от 17.05.2016 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ».

- Количественное определение одной группы психоактивных веществ, в т.ч. наркотических средств и психотропных веществ, их метаболитов в крови или моче иммунохимическим методом:

– №374н от 01.06.2022 «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при психических и поведенческих расстройствах, вызванных употреблением психоактивных веществ (пагубное (с вредными последствиями) употребление) (диагностика и лечение)».

**Скрининг** – это массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний или других состояний (факторов риска будущих заболеваний). Обычно проводится с использованием дешевых, простых, неинвазивных диагностических процедур, имеющих высокую чувствительность.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Гамма-ГТ –  $\gamma$ -глутамилтрансфераза

СКОЭ, MCV – средний корпускулярный объем эритроцитов

ХТИ – химико-токсикологическое исследование

ХТЛ – химико-токсикологическая лаборатория

AUDIT – тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя (Alcohol Use Disorders Identification Test)

CDT – карбогидратдефицитный трансферрин

EtG – этилглюкуронид

EtS – этилсульфат

Ig – иммуноглобулины

MTF – исследовательская программа «мониторинг будущего» (Monitoring the Future)

NIAAA – национальный институт злоупотребления алкоголем и алкоголизмом (National Institute On Alcohol Abuse and Alcoholism)

PEth – фосфатидилэтанол

SAMHSA – Отдел профилактики злоупотреблений и психических заболеваний Министерства здравоохранения и социальных услуг США (Substance Abuse and Mental Health Services Administration)

## ВВЕДЕНИЕ

С 01.03.2022 года вступили в силу в обновленной редакции законодательные акты, касающиеся допусков к владению оружия и вождению транспортных средств. Обращения граждан за данными допусками являются наиболее частым поводом проведения медицинских освидетельствований врачами-психиатрами-наркологами амбулаторного звена. Высокий риск наступления неблагоприятных последствий от действий лиц, находящихся в состоянии опьянения, при осуществлении этих видов деятельности накладывает на врача-психиатра-нарколога особую ответственность в случае выдачи положительного заключения человеку, имеющему любой вид психических расстройств и расстройств поведения, связанный с употреблением психоактивных веществ (далее – ПАВ).

Организационные тезисы новых приказов в части обследования врачом-психиатром-наркологом остались прежними. В соответствии с новыми приказами медицинские освидетельствования на допуск к владению оружия и вождению транспортных средств проводится по месту жительства (прописки) обратившегося только медицинскими организациями государственной или муниципальной систем здравоохранения, на основании документа, удостоверяющего личность. Если обратившийся находится на диспансерном наблюдении у врача-психиатра-нарколога – это является основанием для отказа в выдаче заключения «об отсутствии медицинских противопоказаний» для выбранного вида деятельности ввиду наличия наркологического заболевания. Во всех остальных случаях в обязательном порядке проводится осмотр врачом-психиатром-наркологом и ряд лабораторных обследований.

Основные изменения обновленных законодательных актов коснулись части проводимых лабораторных исследований. Все обратившиеся за допуском, вне зависимости от присутствия или отсутствия у них симптомов/синдромов наркологической патологии обязаны пройти химико-токсикологические исследования (далее – ХТИ) на наличие наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов и лабораторное исследование на определение хронического употребления алкоголя (за некоторым исключением по водителям транспортных средств). Состав проводимых ХТИ образцов биологических объектов (мочи) на ПАВ изменился незначительно: добавилось исследование на фенциклидин. ХТИ проводятся в два этапа и включают проведение предварительных (скрининговых) исследований с использованием иммунохимических анализаторов и подтверждающих методов: газовой хроматографии с масс-селективным детектированием и высокоэффективной жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии, что позволяет достоверно определять данные ПАВ в минимальных концентрациях.

В отношении определения «хронического употребления алкоголя»: на усмотрение проводящего исследование по обновленным законодательным актам можно выбрать любой лабораторный маркер, подходящий для этой цели, и анализировать разные биологические объекты (кровь и (или) мочу). В связи с последним обстоятельством возникла необходимость обоснования подбора оптимальных сочетаний маркеров, повышающих точность определения у освидетельствуемого состояния хронического употребления алкоголя.



## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Поиск надежных критериев диагностики хронического систематического употребления ПАВ, в частности алкоголя, представляет собой актуальную задачу современной наркологии. Основными методами диагностики психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением ПАВ, являются: сбор анамнестических сведений и клиническое обследование. Однако, заинтересованность обследуемого в получении положительного заключения может являться причиной диссимуляции имеющихся заболеваний и патологических состояний, в связи с чем врачу необходимо обращать особое внимание на дополнительные методы, в частности на данные лабораторных исследований [1,2].

### **Определение понятия «хроническое употребление алкоголя»**

Состояние «хроническое употребление алкоголя» не имеет четкого определения ни в законодательных актах, ни в медицинских справочниках. Под данное определение подходят различные варианты систематического приема алкоголя: от рискованного употребления до сформированной алкогольной зависимости [3].

Известно, что развитию алкогольной зависимости предшествует достаточно длительный по времени этап приема алкоголя с не изменившейся реактивностью организма, когда отсутствуют патологическое влечение к алкоголю, утрата количественного контроля и рост толерантности. Этот этап принято называть периодом злоупотребления алкоголем (alcohol abuse) [4].

Согласно определению National Institute On Alcohol Abuse and Alcoholism (далее – NIAAA) – злоупотреблением считается прием алкоголя в такой манере, ситуации, количестве или частоте, который может причинить вред потребителю или окружающим. Для лиц, не достигших разрешенного законом употребления алкоголя, или для беременных женщин – любое употребление алкогольных напитков представляет собой злоупотребление [4,5]. Согласно программе ВОЗ от 1987 года, злоупотреблением алкоголем является среднее суммарное потребление 900 г водки (288 г чистого этанола) за неделю в течение одного года и более. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (далее – SAMHSA) определяет злоупотребление как прием любых количеств алкоголя в течение  $\geq 5$  дней на протяжении последних 30 дней [5,6].

На этапе злоупотребления выделяют употребление в умеренных количествах (drinking in moderation), рискованное употребление и употребление алкоголя с вредными последствиями. Согласно NIAAA, для мужчин умеренное употребление алкоголя определяется приемом 2 стандартных порций<sup>1</sup> алкоголя (1-24 г чистого этанола), а для женщин – 1 стандартной порции (1-12 г чистого этанола) за день [5].

---

<sup>1</sup> Стандартная порция алкоголя – мера потребления алкоголя, представляющая собой гипотетический напиток, содержащий фиксированное количество чистого этанола. В разных странах стандартные напитки определяются по-разному: от 8 граммов чистого этанола в Великобритании до 20 граммов в Японии. В данных методических рекомендациях используется стандартная доза по материалам ВОЗ – 12 граммов.

Рискованное употребление (употребление алкоголя с риском вредных последствий) – модель употребления алкоголя, которая увеличивает риск связанных с алкоголем проблем в будущем, но пока ещё, возможно, не вызывает таких проблем. «Проблемы», как правило, связаны с физическим и психическим ущербом здоровью, но могут также сопровождаться неблагоприятными социальными последствиями. Употребление с риском вредных последствий относится к тем формам приема алкоголя, которые значимы с точки зрения общественного здравоохранения, несмотря на отсутствие какого-либо текущего расстройства у конкретного потребителя. Рискованное употребление не является вариантом диагноза и не упоминается в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) [3,5]. Согласно ВОЗ, с точки зрения риска причинения вреда как самому употребляющему, так и окружающим, наиболее важными характеристиками являются «опасный объем выпивки»: >2 стандартных порций (24 г чистого этанола) в день, и наличие случаев употребления алкоголя в больших количествах (heavy episodic drinking):  $\geq 5$  стандартных порций (60 г чистого этанола) [7,8].

Уровень риска для здоровья, связанный с употреблением алкоголя, зависит от количества этилового спирта и от периодичности его употребления. Для его оценки можно использовать следующие ориентировочные уровни потребления алкоголя, представленные в пересчете на чистый этанол (Таблица 1) [3].

Таблица 1

Уровни риска для здоровья, связанные с употреблением алкоголя

Уровень риска	Суммарное употребление чистого этанола в сутки			
	Мужчины		Женщины	
	граммы	ст. порции алкоголя	граммы	ст. порции алкоголя
Низкий	1-48	0,1-4	1-24	0,1-2
Средний	49-72	4-6	25-48	2-4
Высокий	73-120	6-10	49-72	4-6
Чрезвычайно высокий	Более 120	Более 10	Более 72	Более 6

Для оценки уровня риска необходим учет всего алкоголя, выпитого в течение суток, в пересчете на чистый этанол: необходимо брать в зависимости от модели потребления «типичный» день или день употребления в больших количествах.

Употребление алкоголя с вредными последствиями (harmful use of alcohol, episodic or continuous) – модель употребления алкоголя, при которой вред здоровью уже наносится [3,9]. Паттерн приема должен присутствовать в течение не 12 месяцев, если употребление алкоголя носит эпизодический характер и не менее 1 месяца для постоянного. Вред может быть физическим (например, токсический гепатит) или психическим (например, депрессивные расстройства, вторичные по отношению к тяжелому алкогольному опьянению). В большинстве

случаев употребление алкоголя с вредными последствиями также имеет и неблагоприятные социальные последствия, однако этих последствий самих по себе ещё недостаточно для обоснования данного диагноза [3,9]. С точки зрения метаболизма этанола в организме человека употреблением алкоголя с вредными последствиями будет считаться: систематический (1 раз в неделю и чаще) прием алкоголя в дозах, превышающих уровень его базального метаболизма (более 0,8-1,0 г этилового спирта на кг массы тела) на протяжении длительного времени (1 года и более) [1].

С точки зрения частотно-количественных характеристик злоупотребления алкоголем можно выделить два основных варианта. Модель эпизодического приема алкоголя в больших количествах – употребление значительного количества алкоголя за один раз (binge drinking), приводящее к тяжелому опьянению и утрате самоконтроля – данный термин часто используется для описания приема алкоголя в больших количествах в течение одного дня или вечера не реже 1 раза в месяц. Согласно NIAAA, binge drinking характеризует уровень алкоголя в крови 0,08 г/дл или выше: когда женщина выпивает 4 и более ( $\geq 48$  г чистого этанола), а мужчина – 5 и более стандартных порций алкоголя ( $\geq 60$  г чистого этанола) в течение 2 часов хотя бы однократно в месяц [5,10]. По мнению The Monitoring the Future (MTF) binge drinking – это употребление 5 или более стандартных порций алкоголя подряд ( $\geq 60$  г чистого этанола) хотя бы однократно за последние 2 недели [11].

Постоянная модель приема алкоголя – регулярное, зачастую ежедневное употребление умеренных количеств, с постепенным увеличением объемов и частоты потребления алкогольных напитков [3].

В иностранных источниках выделяют модель «сильного пьянства» – Heavy Alcohol Use. Согласно NIAAA heavy drinking определяется употреблением  $\geq 4$  стандартных порций ( $\geq 48$  г чистого этанола) за день или  $\geq 14$  стандартных порций в неделю ( $\geq 168$  г чистого этанола) для мужчин; и  $\geq 3$  стандартных порций ( $\geq 36$  г чистого этанола) за день или  $\geq 7$  стандартных порций в неделю ( $\geq 84$  г чистого этанола) для женщин [5]. По данным ВОЗ в Российской Федерации наиболее распространен heavy drinking вариант употребления алкоголя (в настоящее время  $\geq 60\%$  среди употребляющих алкоголь) в связи с преимущественным приемом крепкого алкоголя [7].

Последним вариантом хронического употребления алкоголя является алкогольная зависимость (Alcohol dependence) – расстройство регуляции или неадекватная форма употребления, характеризующаяся сильным внутренним стремлением к приему алкоголя и проявляющаяся в продолжительном употреблении, несмотря на знание наличия постоянных или рекуррентных социальных, профессиональных, психологических или физических проблем, которые обуславливаются или усугубляются употреблением алкоголя в ситуациях, в которых это физически опасно [3,9,12]. Для алкогольной зависимости характерно употребление:  $\geq 10$  стандартных порций ( $\geq 100$  г чистого этанола) для мужчин и  $\geq 8$  ( $\geq 80$  г чистого этанола) для женщин (по NIAAA);  $\geq 5$  стандартных порций алкоголя подряд ( $\geq 60$  г чистого этанола) хотя бы однократно за последние 2 недели (по MTF) [5,7].

Для объективизации проблем, связанных с употреблением алкоголя, ВОЗ рекомендует использовать тест «AUDIT» (Alcohol Use Disorders Identification

Test; переводится как «тест для выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя»). Русскоязычная версия теста «RUS-AUDIT» была адаптирована и валидизирована в 2019 году и состоит из 10 вопросов, разбитых на «блоки»: о частотно-количественных характеристиках употребления алкоголя, о наличии признаков зависимости и о связанных с употреблением алкоголя проблемах. Чувствительность методики в среднем оценивается в 92% [13].

Различные варианты хронического употребления алкоголя представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Варианты хронического употребления алкоголя

Источник данных	Вариант хронического употребления алкоголя	Характеристика
МКБ-10	Пагубное (с вредными последствиями) употребление алкоголя	Наличие четких данных, что употребление алкоголя обусловило физические или психологические вредные изменения, включая нарушения суждений или дисфункциональное поведение, или в значительной мере способствовало их возникновению; природа вредных изменений выявляема и описана; характер употребления алкоголя сохранялся или периодически повторялся в предыдущие 12 месяцев
	Синдром зависимости от алкоголя	Сочетание соматических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление алкоголя начинает занимать первое место в системе ценностей индивидуума. Основной характеристикой синдрома зависимости от алкоголя является потребность (часто сильная, иногда непреодолимая) принять алкоголь
ВОЗ	Употребление алкоголя с низким риском для здоровья	Для мужчин 2 стандартные порции алкоголя (1-24 г чистого этанола), а для женщин – 1 стандартная порция (1-12 г чистого этанола) в день приема алкоголя. По тесту RUS-AUDIT: 0 до 4 балла для женщин, 0-8 баллов для мужчин
	Рискованное (опасное) употребление алкоголя	Употребление алкоголя, которое увеличивает риск возникновения вредных последствий для человека или для окружающих его людей: >2 стандартных порций (24 г чистого этанола) в день, и наличие случаев употребления алкоголя в больших количествах: $\geq 5$ стандартных порций (60 г чистого этанола). По тесту RUS-AUDIT: 5 до 9 баллов для

		женщин, 9-13 баллов для мужчин
	Пагубное употребление алкоголя	Употребление алкоголя, которое приводит к последствиям для физического и психического здоровья. По тесту RUS-AUDIT: 10 баллов для женщин, 14-16 баллов для мужчин
	Алкогольная зависимость	Неадекватная форма употребления, характеризующаяся сильным внутренним стремлением к приему алкоголя По тесту RUS-AUDIT: $\geq 11$ баллов для женщин, $\geq 17$ баллов для мужчин
NIAAA	Употребление в умеренных количествах (Drinking in moderation)	Для мужчин определяется приемом 2 стандартных порций алкоголя (1-24 г чистого этанола), а для женщин – 1 стандартной порции (1-12 г чистого этанола) за день
	Употребление значительного количества алкоголя за один раз (Binge drinking)	Достижение уровня алкоголя в крови 0,08 г/дл или выше: когда женщина выпивает 4 и более ( $\geq 48$ г чистого этанола), а мужчина – 5 и более стандартных порций алкоголя ( $\geq 60$ г чистого этанола) в течение 2 часов хотя бы однократно в месяц
	Употребление в виде «сильного пьянства» Heavy Alcohol Use	Употребление $\geq 4$ стандартных порций ( $\geq 48$ г чистого этанола) за день или $\geq 14$ стандартных порций в неделю ( $\geq 168$ г чистого этанола) для мужчин; и $\geq 3$ стандартных порций ( $\geq 36$ г чистого этанола) за день или $\geq 7$ стандартных порций в неделю ( $\geq 84$ г чистого этанола) для женщин
	Расстройства, вызванные употреблением алкоголя Alcohol use disorder	Употребление $\geq 10$ стандартных порций ( $\geq 100$ г чистого этанола) для мужчин и $\geq 8$ ( $\geq 80$ г чистого этанола) для женщин

### Лабораторная диагностика хронического употребления алкоголя

Для объективной оценки, мониторинга количества и частоты потребляемого человеком алкоголя используются лабораторные биомаркеры. Биомаркеры могут быть определены в различных средах организма: в крови, в моче или в волосах. Лабораторная диагностика помогает идентифицировать лиц, злоупотребляющих алкоголем, но не установить диагноз психического или поведенческого расстройства, связанного с употреблением алкоголя, как таковой. У лиц, воздерживающихся от алкоголя, либо малопьющих, результаты лабораторных тестов будут находиться в границах нормы. Повышаются биомаркеры по мере роста частоты и дозы употребления алкоголя. Биомаркеры отличаются механизмами их патологического повышения: рост показателей

одних тестов коррелирует непосредственно с потреблением алкоголя и указывает на индукцию активности ферментов, а повышение значений других тестов прямо или косвенно отражает токсическое влияние алкоголя на органы и ткани [1,2,14-21].

Однако, данные, получаемые с помощью лабораторных тестов, зачастую не являются полностью специфичными для наркологической патологии, поэтому при выборе диагностических тестов следует учитывать их чувствительность и специфичность. Чувствительность – доля респондентов злоупотребляющих алкоголем с положительным результатом теста. Чувствительность выражают в процентах, идеальным считается тест с чувствительностью 100%. Специфичность – доля здоровых с отрицательным результатом теста. Специфичность выражают в процентах; чем выше специфичность, тем надежнее тест.

Все существующие биомаркеры, используемые для установления злоупотребления алкоголем можно разделить на две группы: прямые и непрямые.

### **Прямые биомаркеры**

Прямые биомаркеры неразрывно связаны с метаболизмом алкоголя в организме человека и образуются в результате метаболизма этанола: этиловые эфиры жирных кислот (FAEE), фосфатидилэтанол (PEth), этилглюкуронид (EtG) и этилсульфат (EtS). Эти и другие промежуточные продукты распада этанола служат маркерами употребления алкоголя: период детекции большинства прямых биомаркеров в различных биологических жидкостях варьирует от нескольких часов или дней (в моче и в крови) до нескольких месяцев (в волосах). Все прямые биомаркеры чувствительны к факту приема любого количества алкоголя, в связи с чем возникают трудности проведения дифференцирования разового приема и хронического употребления алкоголя [1,15,22].

#### *Определение этилглюкуронида (EtG) и этилсульфата (EtS)*

Этилглюкуронид (EtG) образуется в процессе конъюгации в печеночном эндоплазматическом ретикулуме ~0,05% потребленного этанола при помощи глюкуронозилтрансферазы. Пик концентрации EtG в сыворотке достигается через 2–5 часов после пика концентрации этанола. Период полувыведения EtG составляет ~ 2-3 часа. Экскретируется с мочой. Чаще всего производят измерения концентрации EtG в моче, причем детектирование возможно вплоть до 90 часов после потребления алкоголя. Чувствительность теста по разным данным составляет 62-91%, специфичность – 88-98%. Ложноположительные результаты возможны при наружном применении этанола. Детекцию EtG также используют для ретроспективной оценки потребления алкоголя – для контроля ремиссии из-за его способности накапливаться в волосах. Согласно соглашению Society of Hair Testing концентрация EtG измеряется в участке волоса размером от 0–3 см до 0–6 см [21]. Повышенное потоотделение кожи головы может вызывать увеличение содержания EtG в волосах, а частое мытье – снижение, что влияет на точность теста. Концентрация EtG более 30 пг/мг указывает на хроническое употребление алкоголя ( $\geq 60$  г чистого этанола), а более 7 пг/мг – на потребление алкоголя во время ремиссии (таблица 3).

Этилсульфат (EtS) также образуется в процессе конъюгации этанола при помощи сульфотрансферазы. EtS используется только для выявления факта употребления алкоголя (часто в сочетании с EtG) [1,15].

Таблица 3

Основные сведения об этилглюкурониде (EtG)

Параметры	Факт употребления алкоголя	Хроническое употребление алкоголя
Возможность определения	Да (без уточнения количества, в течение последних 3-5 дней)	Да (при употреблении $\geq 60$ г чистого этанола в течение последних 3 месяцев)
Объект исследования	Моча	Волосы
Метод исследования	Иммунохроматографический	Жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия
Пороговая концентрация (+ тест)	Только качественное обнаружение (сам факт обнаружения)	Более 30 пг/мг
Чувствительность	62-91%	73-92%
Специфичность	88-98%	91-96%
Гендерная специфика	Нет	Нет
Возрастная специфика	Нет	Нет
Влияние соматической патологии	Нет	Нет

*Определение фосфатидилэтанола (PEth)*

Прямой биомаркер фосфатидилэтанол (PEth) – глицерофосфолипид, который образуется в присутствии этанола из фосфатидилхолина. PEth образуется в различных органах и тканях: головном мозге, печени, лимфоцитах, тромбоцитах и эритроцитах. Поскольку в эритроцитах отсутствует фосфолипаза C, которая осуществляет метаболизм PEth, последний может в них накапливаться. Всего насчитывается 48 гомологов данного маркера, причем наиболее распространенными являются: PEth 16:0/18:1 (38%) и PEth 16:0/18:2 (24%). Количественное измерение суммы именно этих двух гомологов лучше коррелирует с общим уровнем PEth в крови, чем измерение каждого из гомологов в отдельности. Содержание PEth повышается при разовом употреблении алкоголя ( $t_{max} \sim 8$  ч); период его полувыведения составляет 4-10 дней. Из-за большого периода полувыведения при хроническом употреблении алкоголя PEth накапливается в крови, в связи с чем появляется возможность его детекции в течение 28 дней после последнего приема алкоголя. Специфичность теста составляет более 95%, а чувствительность – от 94 до 100%. Пороговым

значением для выявления злоупотребления алкоголем является 0,3 мкмоль/л (210 нг/мл) PEth в крови; значение <0,05 мкмоль/л (35 нг/мл) характеризует низкий уровень потребления алкоголя респондентом (таблица 4) [15,22].

Таблица 4

Основные сведения о фосфатидилэтаноле (PEth)

Параметры	Факт употребления алкоголя	Хроническое употребление алкоголя
Возможность определения	Да (после любых количеств, в течение последних 20 дней)	Да (при употреблении $\geq 60$ г чистого этанола в течение последнего месяца)
Объект исследования	Кровь	Кровь
Метод исследования	Жидкостная хроматография-танDEMная масс-спектрометрия	Жидкостная хроматография-танDEMная масс-спектрометрия
Пороговая концентрация (+ тест)	<0,05 мкмоль/л (<35 нг/мл) для низкого уровня употребления	$\geq 0,3$ мкмоль/л ( $\geq 210$ нг/мл)
Чувствительность	более 95%	более 95%
Специфичность	94-100%	более 95%
Гендерная специфика	Нет	Нет
Возрастная специфика	Нет	Нет
Влияние соматической патологии	Нет	Нет

### Непрямые биомаркеры

Для диагностики хронического употребления алкоголя наиболее часто используется группа непрямых маркеров, которые повышаются либо в ответ на его длительное систематическое и/или чрезмерное употребление, например карбогидрат-дефицитный трансферрин (далее – CDT) и средний объем одного эритроцита (далее – MCV); либо отражают повреждения органов-мишеней в результате хронического употребления высоких доз алкоголя, например, гамма-глутамилтрансфераза (далее – гамма-ГТ), аспартат-аминотрансфераза (далее – АсАТ), аланинаминотрансфераза (далее – АлАТ) и т.д. [2,14,16-20].

Ни один из непрямых маркеров не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью, их аналитические характеристики и значимость варьирует в широких пределах. Это связано с тем, что повышение содержания непрямых биомаркеров может вызывать не только употребление высоких доз алкоголя, но и ряд соматических, эндокринных, онкологических заболеваний, беременность, прием отдельных лекарственных препаратов и т.д. Этим обстоятельством объясняется тот факт, что показатели чувствительности/специфичности отдельно рассматриваемых непрямых



биомаркеров являются умеренными и варьируют в широких пределах. В этой связи при оценке лабораторных данных важно учитывать наличие сопутствующих заболеваний или прием лекарств, которые могут влиять на уровень не прямых биомаркеров [1].

Точность лабораторной диагностики возрастает при исследовании комбинаций нескольких не прямых маркеров: превышение нормальных значений каждого из маркеров в таких комбинациях будет свидетельствовать в пользу именно хронического употребления высоких доз алкоголя. Кроме того, признаком злоупотребления алкоголем является не только отклонение содержания не прямых биомаркеров от нормы, но и наличие резких колебаний их содержания, выявляемое в динамике [14]. Не прямые биомаркеры используются для определения хронического употребления алкоголя, в т.ч. за счет распознавания скрытой органной патологии, сопутствующей злоупотреблению алкоголем [2,14,16-20].

#### *Определение концентрации карбогидрат-дефицитного трансферина (CDT)*

Трансферрин присутствует в высоких концентрациях в сыворотке крови и в небольших количествах в спинномозговой и амниотической жидкостях. В основном он синтезируется в печени. Биологическое время полужизни сывороточного трансферрина 6–12 дней. Употребление не менее 50-80 г чистого этанола в течение 7-10 дней приводит к появлению изоформ трансферрина, дефицитных по углеводному компоненту и отличающихся по своим характеристикам от нормального сывороточного трансферрина. У лиц, не употребляющих алкоголь, процентное содержание CDT в сыворотке крови составляет 0,3%-0,7%. При нерегулярном употреблении алкоголя в незначительных дозах содержание CDT не превышает 1,2%. Соотношение CDT с другими изоформами трансферрина превышающее 1,7% - расценивается как показатель злоупотребления алкоголем (положительный результат для отдельно взятого биомаркера). По данным ряда исследователей, превышение уровня  $CDT \geq 6\%$  может расцениваться в качестве достоверного признака алкогольной зависимости.

Значения фракции CDT в диапазоне 1,3%-1,6% называется «серой зоной» и требуют проведения повторного исследования через 3-4 недели. При прекращении приема алкоголя повышенное содержание CDT сохраняется до 2-х недель, после чего его значения нормализуются.

Некоторые хронические заболевания печени (первичный билиарный цирроз, хронический активный гепатит, тяжелый декомпенсированный цирроз, карцинома печени), CDG синдром (наследственное нарушение гликозилирования гликопротеинов), I триместр беременности – могут вызывать ложноположительные результаты и потребовать дополнительных подтверждающих анализов. Но у большинства пациентов, страдающих заболеваниями печени, уровень CDT остается в пределах нормы, что выгодно отличает его от показателей Гамма-ГТ, АЛАТ и АсАТ. По оценкам разных авторов, чувствительность теста колеблется от 60 до 70%, а специфичность – от 82 до 94% (таблица 5) [1,2,14,16-20].

## Основные сведения о карбогидрат-дефицитном трансферине (CDT)

Параметры	Факт употребления алкоголя	Хроническое употребление алкоголя
Возможность определения	Нет	Да (при разовом употреблении $\geq 50$ -80 г чистого этанола или $\geq 140$ -210 г чистого этанола в неделю, в течение 7-10 дней)
Объект исследования	-	Кровь
Метод исследования	-	Жидкостная хроматография или капиллярный электрофорез
Пороговая концентрация (+ тест)	-	$\geq 1,7\%$ (0,8-1,2% – нерегулярное употребление алкоголя в незначительных дозах; $\geq 6\%$ – алкогольная зависимость)
Чувствительность	-	60%-70%
Специфичность	-	82%-94%
Гендерная специфика	-	Возможность увеличения концентрации в связи с беременностью
Возрастная специфика	-	Возможность увеличения концентрации с возрастом
Влияние соматической патологии	-	Увеличение концентрации при: первичном билиарном циррозе, хроническом активном гепатите, тяжелом декомпенсированном циррозе, карциноме печени, CDG синдроме (наследственное нарушение гликозилирования гликопротеинов)

*Определение активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ)*

Повышение уровня АсАТ зачастую является первым выявляемым показателем ответной реакции гепатоцитов на воздействие лекарственных препаратов и токсических агентов. Уровень АсАТ и АлАТ отражает генерализованное повреждение клеток печени или повышение проницаемости клеточных мембран как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Оба фермента присутствуют во многих тканях, но АсАТ содержится в меньшем количестве, по сравнению с АлАТ, за исключением ткани печени, где оба фермента представлены примерно в равных концентрациях. Уровень АсАТ и

АлАТ (период полураспада составляет 17 и 47 часов, соответственно) повышается в случае злоупотребления алкоголем.

Значение АсАТ при норме 40 Е/л, у больных с начальной стадией алкогольной зависимости –  $46,3 \pm 2,18$  Е/л, у больных со средней стадией –  $68,1 \pm 9,08$  Е/л и у больных с конечной стадией –  $92,6 \pm 14,54$  Е/л. Повышение содержания АсАТ может наблюдаться при ряде соматических заболеваний неалкогольного генеза – гепатиты, заболевания сердца, недавняя травма скелетной мускулатуры. Для дифференцированной диагностики алкогольного и неалкогольного генеза заболевания печени хорошо зарекомендовало исследование соотношения АсАТ/АлАТ – коэффициент де Ритиса. Значение коэффициента в норме составляет  $1,33 \pm 0,42$ . При результате  $>2$  специфичность в пользу алкогольной этиологии заболевания составляет 70-90% (но низкой чувствительности  $<20\%$ ). Специфичность повышенного содержания АсАТ при ХАИ расценивают примерно в 80% [4,12]. Трансаминазы полезны и при мониторинге известных пациентов с алкогольной зависимостью на предмет рецидива: 40-процентное увеличение АсАТ дает 90% чувствительность, а 20-процентное повышение АлАТ дает 80% чувствительность к рецидиву (таблица 6) [1,2,14,16-20].

Таблица 6

Основные сведения об аспаратаминотрансферазе (АсАТ) и аланинаминотрансферазе (АлАТ)

Параметры	Факт употребления алкоголя	Хроническое употребление алкоголя
Возможность определения	Нет	Да (при употреблении алкоголя не менее 20-60 дней)
Объект исследования	-	Кровь
Метод исследования	-	Биохимический
Пороговая концентрация (+ тест)	-	2-х кратное повышение нормальных значений
Чувствительность	-	~50%
Специфичность	-	~70% (70-90% при исследовании соотношения АсАТ/АлАТ)
Гендерная специфика	-	Не выражена
Возрастная специфика	-	Возможность увеличения содержания с возрастом, в связи с накоплением соматической патологии
Влияние соматической патологии	-	Увеличение концентрации при: острых и хронических вирусных и токсических гепатитах, аутоиммунных заболеваниях,

		инфаркте миокарда, ферментопатиях, циррозе печени, онкологической патологии, инфекционном мононуклеозе, лёгочной эмболии, полиомиелите, малярии, лептоспирозе, травме скелетной мускулатуры
--	--	---

#### *Определение активности гаммаглутамилтрансферазы (гамма-ГТ)*

Гаммаглутамилтрансфераза (гамма-ГТ) – мембранный гликопротеин, катализирующий перенос гаммаглутамилового остатка глутатиона к различным белковым акцепторам. Гамма-ГТ содержится в различных тканях человека, включая печень, мозг, почки и кровь. Гамма-ГТ является индикатором хронического употребления высоких доз алкоголя, но при этом он может оставаться в пределах нормальных значений при запойной форме употребления алкоголя. Уровень нормальных значений Гамма-ГТ в плазме крови <30-40 единиц на литр. Активность Гамма-ГТ в среднем колеблется в границах от 5 до 35-48 Е/л. При этом у мужчин активность несколько выше и составляет по среднеевропейским нормам от 7-10 до 42-48 Е/л, а у женщин – от 5-7 до 35 Е/л. Период полураспада Гамма-ГТ составляет от 14 до 26 дней, и концентрация фермента в сыворотке, как правило, возвращается к норме спустя 2-12 недель после прекращения употребления алкоголя. Ежедневное употребление индивидом не менее 60 г чистого этанола в сутки достоверно вызывает рост гамма-ГТ через 3-6 недель, но обычно после многих лет предшествующего злоупотребления. Ряд исследований сообщают, что подростки и молодые люди, которые злоупотребляют алкоголем, часто не имеют повышения уровня Гамма-ГТ.

«Положительным тестом», позволяющим рассматривать повышение значений отдельно взятого биомаркера как результат злоупотребления алкоголем является для гамма-ГТ >80 ед/л для мужчин и >50 ед/л для женщин или  $\geq 30\%$  превышение верхней границы нормы.

Гамма-ГТ может неспецифически повышаться при заболеваниях поджелудочной железы, заболеваниях простаты, диабете II типа, ожирении, гипертонии, инфаркте миокарда, хронических обструктивных заболеваниях легких, почечной недостаточности, гепатитах, опухолях печени, беременности. Ложноположительные повышения Гамма-ГТ могут быть связаны и с приемом ряда лекарств, например, барбитуратов, ингибиторов моноаминоксидазы, трициклических антидепрессантов, варфарина, тиазидных диуретиков, анаболических стероидов. Ложноотрицательные результаты могут возникать при чрезмерном потреблении кофеина (> 4 чашек в день), который снижает уровень Гамма-ГТ. Таким образом, основным недостатком данного биомаркера является его низкая специфичность. Несмотря на эти недостатки, измерение уровня Гамма-ГТ при сочетанном использовании с другими маркерами, такими, например, как СКОЭ или СДТ, дает диагностически значимые результаты (таблица 7) [1,2,14,16-20].

## Основные сведения о гаммаглутамилтрансферазе (гамма-ГТ)

Параметры	Факт употребления алкоголя	Хроническое употребление алкоголя
Возможность определения	Нет	Да (при употреблении $\geq 60$ г чистого этанола в день не менее 3-6 недель)
Объект исследования	-	Кровь
Метод исследования	-	Биохимический
Пороговая концентрация (+ тест)	-	$>80$ ед/л для мужчин и $>50$ ед/л для женщин или $\geq 30\%$ превышение верхней границы нормы
Чувствительность	-	50%-75%
Специфичность	-	~70%
Гендерная специфика	-	Не выражена
Возрастная специфика	-	Редко повышается у соматически здоровых подростков, даже тех, кто злоупотребляет алкоголем. Возможность увеличения содержания с возрастом, в связи с накоплением соматической патологии
Влияние соматической патологии	-	Увеличение концентрации при: заболеваниях поджелудочной железы, заболеваниях простаты, диабете II типа, ожирении, гипертонии, инфаркте миокарда, хронических обструктивных заболеваниях легких, почечной недостаточности, гепатитах, опухолях печени, беременности, приеме ряда медикаментов

*Определение среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ)*

СКОЭ является индексом размера эритроцитов и рассчитывается как отношение гематокрита к количеству эритроцитов. Механизмом, посредством которого вызывается повышение СКОЭ, является прямой токсический эффект алкоголя на эритроциты. Дефицит фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, являющийся вторичным следствием злоупотребления алкоголем, а также повреждения печени, могут также вызывать повышение СКОЭ. При этом СКОЭ не нормализуется при восполнении дефицита витаминов до тех пор, пока употребление алкоголя не прекратится. Повышение СКОЭ коррелирует как с количеством принимаемого алкоголя, так и с частотой его употребления

(коэффициенты корреляции 0,44 и 0,34, соответственно). Однако изменение СКОЭ в ответ на изменение уровня потребления алкоголя происходит очень медленно: повышение СКОЭ возникает спустя 1 месяц употребления свыше 60 г алкоголя/сутки; для нормализации СКОЭ может потребоваться несколько месяцев воздержания. СКОЭ в норме – 80-90 фемтолитров. «Положительным тестом», позволяющим рассматривать повышение значений отдельно взятого биомаркера как результат злоупотребления алкоголем является для MCV >96 фемтолитров. Чувствительность теста по разным данным составляет 45-90%.

СКОЭ не является информативным маркером при мониторинге острого употребления алкоголя, рецидивов или запоев по причине медленного реагирования показателя на изменения количества поступающего в организм алкоголя, что обусловлено продолжительным жизненным циклом эритроцитов (100-120 дней). СКОЭ может быть неспецифически повышен у лиц с гипотиреозом, ретикулоцитозом, а также у курильщиков. Низкая специфичность маркера наблюдается при тестировании пожилых пациентов. Таким образом, основным недостатком маркера СКОЭ является его недостаточная специфичность (таблица 8) [1,2,17].

Таблица 8

Основные сведения о среднем корпускулярном объеме эритроцитов (СКОЭ)

Параметры	Факт употребления алкоголя	Хроническое употребление алкоголя
Возможность определения	Нет	Да (при употреблении $\geq 60$ г чистого этанола в день в течение месяца)
Объект исследования	-	Кровь
Метод исследования	-	Гематологический
Пороговая концентрация (+ тест)	-	>96 фемтолитров
Чувствительность	-	30%-76%
Специфичность	-	75%-98%
Гендерная специфика	-	Не выражена
Возрастная специфика	-	Низкая специфичность у пожилых
Влияние соматической патологии	-	Увеличение СКОЭ при: дефиците фолиевой кислоты и витамина В <sub>12</sub> , гипотиреозе, ретикулоцитозе, никотиновой зависимости

Все описанные выше методики имеют достаточно высокий уровень достоверности доказательств для методов диагностики, неоднократно

подтвержденный систематическими обзорами рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа [1,16, 17].

#### *Иные лабораторные исследования*

Целый ряд других сывороточных тестов также указывают на вероятное поражение «органов-мишеней» под влиянием злоупотребления алкоголем. Об избирательном гепатотропном действии алкоголя можно думать при сопоставлении гиперферментемии АсАТ с активностью других сывороточных ферментов «печеночного профиля»: щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы, холинэстеразы и лактатдегидрогеназы. Содружественная реакция этих ферментов сыворотки крови подтверждает наличие алкогольного поражения печени и указывает на степень его тяжести. Одновременное повышение уровней активности Гамма-ГТ, щелочной фосфатазы более чем в 1,25 раза и активности альфа-гидроксибутиратдегидрогеназы и концентрации липопротеидов высокой плотности более чем в 1,15 раза по сравнению с нормой также позволяет с высокой долей вероятности говорить о злоупотреблении обследуемым алкоголем.

Известны не менее 35 лабораторных тестов исследования крови для выявления лиц с подозрением на злоупотребление алкоголем. Существуют тесты, определяющие показатели эндокринной системы: с развитием алкогольной зависимости у мужчин падает уровень тестостерона и возрастает уровень пролактина.

Менее специфичным для диагностики зависимости является определение повышения уровня иммуноглобулинов сыворотки крови. Для начальной стадии злоупотребления алкоголем характерно повышение уровня IgA, в меньшей степени – IgM сыворотки крови. На стадии алкогольного цирроза печени к повышению уровня IgA присоединяется повышение уровня Ig G.

Обобщенные сведения о возможности изолированного и комбинированного использования основных биомаркеров представлены в таблицах 9 и 10 [1,17,19].

Таблица 9

#### Изолированное использование биомаркеров

Маркер	Возможное и текущее использование	Лабораторные возможности
Этилглюкуронид (EtG)	Недавнее употребление алкоголя и контроль за ремиссией	Производительность 60 проб в час
Фосфатидилэтанол (PEth)	Недавнее употребление алкоголя и «сильное пьянство» (heavy alcohol use)	Производительность 5 проб в час
Карбогидрат-дефицитный трансферин (CDT)	Хроническое употребление алкоголя (heavy alcohol use)	Производительность 3–4 пробы в час (ВЖХ), до 35 проб в час (при

		капиллярном электрофорезе)
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АлАТ)	Хроническое злоупотребление алкоголем (chronic alcohol abuse)	Производительность до 200 проб в час
Гаммаглутамилтрансфераза (гамма-ГТ)	Хроническое злоупотребление алкоголем (chronic alcohol abuse)	Производительность до 200 проб в час
Средний корпускулярный объем эритроцитов (СКОЭ)	Хроническое злоупотребление алкоголем (chronic alcohol abuse)	Производительность 30 проб в час

Таблица 10

Наиболее часто используемые комбинации биомаркеров

Вид комбинации	Охват комбинации	Чувствительность/ специфичность комбинации	Диагностическая эффективность
CDT+гамма-ГТ	Хроническое употребление больших количеств алкоголя	60-90% / 80-95%	88%
CDT+MCV	Хроническое употребление больших количеств алкоголя	60-95% / 80-95%	89%
гамма-ГТ+СКОЭ+ CDT	Хроническое употребление больших количеств алкоголя	85%-94 / 86%-96%	85%

**Алгоритм лабораторной диагностики хронического употребления алкоголя**

Использование предлагаемых комбинаций (таблица 10), к сожалению, не учитывает целый ряд вариантов хронического употребления алкоголя, в частности: рискованное употребление – heavy episodic drinking; употребления алкоголя с вредными последствиями (harmful use of alcohol, episodic or continuous) и употребления значительного количества алкоголя за один раз (binge drinking). Указанные формы потребления алкоголя хорошо «визуализируются» при помощи прямых биомаркеров, т.к. позволяют определять как недавнее потребление алкоголя в любых количествах, так и относительно непродолжительные периоды массивного употребления алкоголя.

С целью расширения диагностической эффективности определения хронической алкогольной интоксикации при проведении скрининга общей



популяции в ХТЛ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 01.03.2022 г. по 31.08.2022 г. было проведено сравнительное пилотное исследование. Целью пилота являлось изучение широты скрининговых возможностей применения двух лабораторных методик: определения только непрямых биомаркеров (Пилот 1) и определения комбинации прямого и одного/нескольких непрямых биомаркеров (Пилот 2). Лабораторное обследование на предмет выявления хронического употребления алкоголя в общей популяции обратившихся за медицинским освидетельствованием на допуск к владению оружием в группе Пилот 1 осуществлялось с помощью качественного и количественного определения CDT в сыворотке крови. Всего было изучено 35677 образцов биоматериалов, широта скрининговых возможностей (процент выявления положительных проб) применения методики составила 1,5%. (таблица 11).

Таблица 11

Скрининг лиц, обратившихся за допуском к владению оружием, при помощи изолированного использования маркера CDT

Значение	2022 год						
	март	апрель	май	июнь	июль	август	Всего
Всего образцов	7425	7907	5270	5268	4897	4910	35677
Положительные (CDT $\geq$ 1,7%)	151	66	101	54	66	105	543
% положительных проб	2,03%	0,83%	1,92%	1,03%	1,35%	2,14%	1,5%

В качестве прямого биомаркера в пилоте 2 при проведении скрининга общей популяции был взят EtG. Выбор данного биомаркера был связан в том числе с быстротой и неинвазивностью его определения: обнаружение EtG в моче проводится методом иммунохроматографического анализа (тест-полосок) с получением результата в течение 10-12 минут. Всего было изучено 5910 образцов биоматериалов, широта скрининговых возможностей (процент выявления положительных проб) применения методики составила 5,5%. (таблица 12). Широта скрининговых возможностей применения данной методики в 3,7 раза превысила таковую широту методики с использованием CDT.

Далее, во всех пробах было проведено определение CDT, гамма-ГТ, АсАТ и АлАТ. Установлено, что положительные пробы на CDT (изолированное определение) обнаруживались исключительно в положительных пробах на EtG – широта скрининговых возможностей определения CDT в данном случае возрастала до 18,4%. Положительные пробы на все биомаркеры в комбинации CDT/гамма-ГТ/АсАТ/АлАТ обнаруживались в 7,7% положительных проб на EtG и в 1,3% – в отрицательных.

Скрининг лиц, обратившихся за допуском к владению оружием, с помощью предварительного исследования маркера EtG

Значение	Положительные пробы (EtG $\geq$ 500 нг/мл)	Отрицательные пробы EtG $\leq$ 500 нг/мл
Всего образцов (n=5910) (доля, %)	326 (5,5%)	5584 (94,5%)
Комбинация с 1 непрямым биомаркером: положительные CDT ( $\geq$ 1,7%) (доля, %)	60 (18,4%)	0
Комбинация с несколькими непрямыми биомаркерами: положительные CDT/гамма-ГТ/АсАТ/АлАТ (доля, %)	25 (7,7%)	71 (1,3%)

По итогам данного сравнительного пилотного исследования был предложен трехэтапный алгоритм лабораторной диагностики на предмет выявления хронического употребления алкоголя в рамках проведения медицинского освидетельствования на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием и к управлению транспортным средством.

Первый этап в обязательном порядке должен проводиться в отношении:

А) граждан Российской Федерации, впервые приобретающих оружие на основании лицензии;

Б) граждан, награжденных оружием;

В) граждан, являющихся владельцами оружия (за исключением граждан Российской Федерации, проходящих службу в государственных военизированных организациях и имеющих воинские звания либо специальные звания или классные чины юстиции);

Г) водителей транспортных средств, возвращающих водительское удостоверение после истечения срока лишения права на управление транспортными средствами (если прохождение медицинского освидетельствования требуется в соответствии с законодательством Российской Федерации об административных правонарушениях);

Д) водителей транспортных средств, возвращающих водительское удостоверение после отбытия наказания в виде лишения права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью (в случае лишения права на управление транспортными средствами);

Е) водителей или кандидатов в водители транспортного средства, у которых врач-психиатр-нарколог выявил симптомы и синдромы заболевания (состояния), являющегося медицинским противопоказанием к управлению транспортным средством.

На первом «обязательном» для всех обозначенных категорий освидетельствуемых этапе должно проводиться определение EtG в моче методом иммунохроматографического анализа.

Второй «дополнительный» этап включает в себя следующие обязательные исследования: качественное и количественное определение CDT в сыворотке крови и биохимический анализ крови на гамма-ГТ/АлАТ/АсАТ. Второй этап должен проводиться всем, у кого по результатам первого этапа в моче была выявлена положительная проба на EtG, а также тем, у кого вне зависимости от результатов первого этапа в ходе обследования врачом-психиатром-наркологом обнаружены синдромы/симптомы наркологической патологии, включая клинические признаки, указанные Порядках проведения медицинского освидетельствования.

Третий «углубленный» этап проводится только в рамках углубленного медицинского обследования в трудных дифференциально-диагностических случаях и включает в себя количественное определение PEth в цельной крови.

Рисунок 1

Алгоритм лабораторной диагностики хронического употребления алкоголя при отсутствии симптомов и синдромов наркологического заболевания



Алгоритм лабораторной диагностики хронического употребления алкоголя при наличии симптомов и синдромов наркологического заболевания



Решение об отсутствии психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя, выносится в случаях:

- отсутствия синдромов/симптомов наркологической патологии, включая клинические признаки, указанные Порядках проведения медицинского освидетельствования, и отрицательной пробе на EtG в моче – единолично врачом-психиатром-наркологом.

- отсутствия синдромов/симптомов наркологической патологии, включая клинические признаки, указанные Порядках проведения медицинского освидетельствования, при положительной пробе на EtG в моче и отрицательных пробах качественного и количественного определения CDT в сыворотке крови и биохимического анализа крови на гамма-ГТ/АлАТ/АсАТ – единолично врачом-психиатром-наркологом.

- отсутствия синдромов/симптомов наркологической патологии, включая клинические признаки, указанные Порядках проведения медицинского освидетельствования, при положительных пробах: на EtG в моче, качественного и количественного определения CDT в сыворотке крови и биохимического анализа крови на гамма-ГТ/АлАТ/АсАТ и отрицательной пробе количественного определения PEth в цельной крови – комиссионное решение.

- наличия синдромов/симптомов наркологической патологии, включая клинические признаки, указанные Порядках проведения медицинского

освидетельствования, при отрицательных пробах: на EtG в моче, качественного и количественного определения CDT в сыворотке крови, биохимического анализа крови на гамма-ГТ/АлАТ/АсАТ и количественного определения PEth в цельной крови – комиссионное решение.

В остальных случаях комиссионным решением врачей-психиатров-наркологов выносится заключение о наличии психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В новых Порядках проведения медицинского освидетельствования на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием и на наличие медицинских противопоказаний к управлению транспортным средством формы проведения: осмотры и обследования врачом-психиатром-наркологом и лабораторные исследования – не изменились, а вот состав лабораторных исследований претерпел некоторые корректировки. Появившийся тезис об исследовании маркеров на определение хронического употребления алкоголя потребовал изменение подхода в связи с возникшей необходимостью обоснования подбора оптимальных сочетаний маркеров, повышающих точность определения у освидетельствуемого данного состояния.

В Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» было проведено пилотное исследование по изучению широты скрининговых возможностей применения различных лабораторных методик. По результатам данного исследования был разработан новый алгоритм: предложена трехэтапная модель лабораторного исследования, состоящая из «обязательного», по показаниям «дополнительного» и «углубленного» этапов.

Предложенный алгоритм позволит повысить достоверность определения хронического употребления алкоголя и объективизировать диагностику психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Наркология. Национальное руководство. Краткое издание (под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 704 с. doi: 10.33029/9704-5423-7-NRK-2020-1-704
2. Диагностика, мониторинг хронического злоупотребления алкоголем и скрининг наиболее распространенных патологических состояний, обусловленных злоупотреблением. Методические рекомендации. URL: [Http://c-d-t.ru/wp-content/uploads/2014/07/Methodical-recommendations.pdf](http://c-d-t.ru/wp-content/uploads/2014/07/Methodical-recommendations.pdf)
3. Краткое профилактическое консультирование в отношении употребления алкоголя: учебное пособие ВОЗ для первичного звена медико-санитарной помощи. ВОЗ; 2017. 121 с. URL: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/364279/alcohol-training-manual-rus.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/364279/alcohol-training-manual-rus.pdf?ua=1)

4. Словарь терминов, относящихся к алкоголю, наркотикам и другим психоактивным веществам / ВОЗ. Женева, М.: ВОЗ, Медицина, 1998. 80 с. URL: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/who\\_ladt/ru/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_ladt/ru/index.html)
5. Alcohol facts and statistics. URL: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/alcohol-facts-and-statistics>
6. SAMHSA. 2019 Methodological Summary and Definitions. URL: <https://www.samhsa.gov/data/report/2019-methodological-summary-and-definitions>
7. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
8. Потребление алкоголя и устойчивое развитие: информационный бюллетень о Целях в области устойчивого развития (ЦУР): задачи, связанные со здоровьем. ВОЗ. Европейское региональное бюро. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340808>
9. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). Под общей редакцией Казаковцева Б.А., Голланда В.Б. Москва: Минздрав России; 1998. 512 с.
10. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Defining binge drinking. College drinking fact sheet. URL: <https://www.collegedrinkingprevention.gov/NIAAACollegeMaterials/FactSheets/collegedrinkingfactsheet.aspx>
11. Johnston L.D., Miech R.A., O'Malley P.M., et al. Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Use 1975-2020: 2020 Overview: Key Findings on Adolescent Drug Use. Table 9, Trends in Two Week Prevalence of Binge and Extreme Binge Drinking in Grades 8, 10, and 12. Page 102.
12. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. 2. Mental Disorders – classification. 3. Mental Disorders–diagnosis. WM 15.: 481-590, 809-916. URL: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
13. Rehm J., Neufeld M., Yurasova E., Bunova A., Gil A., Gornyi B., Breda J., Bryun E., Drapkina O., Fadeeva E., Kalinina A., Khalturina D., Klimenko T., Kontsevaya A., Koshkina E., Martynova N., Nadezhdin A., Soshkina K., Tetenova E., Vujnovic M., Vyshinsky K., Ferreira-Borges C. Adaptation of and Protocol for the Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in the Russian Federation for Use in Primary Healthcare // Alcohol and Alcoholism, 2020, 1–8 doi: 10.1093/alcalc/aga067
14. Чернобровкина Т.В. Лабораторная диагностика как инструмент в решении задач профилактической и клинической наркологии (энзимодиагностика наркологических заболеваний). Пособие для врачей. Издание второе. Москва; 2005. 44 с.
15. Петухов А.Е., Надеждин А.В., Vogstrand S.T., Брюн Е.А., Раменская Г.В., Кошкина Е.А., Мельник Е.В., Смирнов А.В., Тетенова Е.Ю. Сравнительный анализ методик определения фосфатидилэтанола в крови как биомаркера

- злоупотребления алкоголем. Судебно-медицинская экспертиза. 2017; 60(5): 23-26. URL: <https://doi.org/10.17116/sudmed201760523-26>
16. Tavakoli H.R. Hull M. Okasinski L.T.M. Review of Current Clinical Biomarkers for the Detection of Alcohol Dependence. *Innovation in Clinical Neuroscience*. 2011 Mar; 8(3): 26–33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074194/>
17. Peterson K. Biomarkers for Alcohol Use and Abuse. A Summary. *Alcohol Res Health*. 2004; 28(1):30–37. URL: Biomarkers for Alcohol Use and Abuse (nih.gov)
18. Rinck D., Frieling H., Freitag A., et al. Combinations of carbohydrate-deficient transferrin, mean corpuscular erythrocyte volume, gamma-glutamyltransferase, homocysteine and folate increase the significance of biological markers in alcohol dependent patients. *Drug Alcohol Depend.*, 2007. 89(1):60–65.
19. Anton R.F., Lieber C., Tabakoff B. CDTect Study Group. Carbohydrate-deficient transferrin and g-gutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2002. 26(8):1215–1222. doi: 10.1097/01.ALC.0000023986.42254.F5
20. Schellenberg F., Wienders J., Anton R., et al. IFCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): its validation and use. *Clin Chim Acta*, 2017. 465:91–100.
21. Kintz P. 2014 Consensus for the use of alcohol markers in hair for assessment of both abstinence and chronic excessive alcohol consumption. *Forensic Science International*. Vol. 249, Apr. 2015. P. A1-A2.
22. Петухов А.Е., Мельник Е.В., Надеждин А.В., Тетенова Е.Ю., Суханова А.М., Панкратенко Е.П., Кошкина Е.А. Разработка и валидация методики количественного определения фосфатидилэтанола в цельной крови. *Медицина*, 2022; (3): 1-12.