



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя

О.И.Тарасова, П.П.Огурцов, Н.В.Мазурчик, В.С.Моисеев

Центр изучения печени Российского университета дружбы народов, Национальный научный центр наркологии Росздрава

Постановка диагноза и назначение адекватной терапии как синдрома алкогольной зависимости, так и соматической патологии алкогольного генеза нередко зависит от своевременного установления факта злоупотребления алкоголем, поскольку большинство пациентов либо отрицают употребление алкоголя, либо значительно занижают его количество. Алкогольную этиологию заболевания устанавливают на основании анамнеза, использования разного рода анкет и опросников, клинической картины и ее изменений в условиях воздержания от алкоголя. Лабораторные тесты позволяют объективизировать клинические данные. Биологические маркеры помогают получить дополнительную информацию, необходимую для подтверждения эпизода недавнего употребления алкоголя, хронической алкогольной интоксикации, рецидива алкоголизма. Требованиями к таким маркерам является высокая специфичность и чувствительность. Идеальный маркер не должен изменяться при неалкогольных поражениях органов. Для установления рецидива алкоголизма тест должен обладать высокой чувствительностью и выявлять факт употребления алкоголя в любых, даже в очень небольших количествах. Лабораторное подтверждение однократного или систематического употребления алкоголя часто бывает необходимым при проведении судебно-медицинской экспертизы, профессионального отбора, диспансеризации лиц “опасных профессий”, а также для контроля качества ремиссии больных алкоголизмом.

Для выявления острой алкогольной интоксикации или установления факта употребления алкоголя определяют содержание алкоголя в крови, моче и выдыхаемом воздухе. При отсутствии диагностически значимых концентраций алкоголя в крови, можно считать, что пациент не употреблял алкоголь в течение 6-8 часов [1]. Быстрое окисление алкоголя определяет необходимость

измерения уровней его метаболитов. Повышенное содержание в крови ацетальдегида, молочной, яблочной и β -оксимасляной кислот свидетельствует о приеме спиртных напитков в течение прошедших 24 часов [1,2]. Эти тесты нашли применение только при проведении криминалистической экспертизы и не имеют клинического значения. Наиболее перспективным тестом для контроля за абстиненцией является определение этилглюкоронида. Этилглюкоронид, являясь прямым метаболитом алкоголя, определяется в моче уже через несколько часов после алкогольного эксцесса и сохраняется на протяжении 5 дней [3]. Чувствительность жидкостной хроматографии с двойной масс-спектрометрией приближается к 100% [4]. Аналогичную сверхчувствительность показывает и иммунологическое исследование (ELISA), которое не требует использования дорогостоящего оборудования [5]. Высокочувствительными методами являются также определение в крови нескольких неокисленных прямых метаболитов этанола - этиловых эфиров жирных кислот, которые выявляют в течение 24 часов после алкоголизации, и фосфатидил-этанола, который определяется в течение 2 недель после длительной алкоголизации (7-14 дней) [6].

Кроме этилглюкоронида, в моче определяют и другие метаболиты алкоголя, такие как глюкоронид-5-гидрокситриптофол и 5-гидрокситриптофол/5-гидрокситриптофол-3-ацетатную кислоту [1]. Эти методы пока не получили широкого применения, однако они имеют все шансы занять достойное место в практике тех специалистов, для которых важен четкий ответ на вопрос: принимал пациент алкоголь в течение последних 1-2 недель или нет? Большой потенциал этих методов связан не только с их высокой чувствительностью и специфичностью, но и с созданием простых в применении тест-систем для индикации метаболитов алкоголя в моче.

Для врача-нарколога важен не только контроль за

абстиненцией, но и возможность дифференциации состояний бытового (синоним - социального) пьянства и алкоголизма, а в идеале - и стадий алкоголизма. В настоящее время не существует четких лабораторных критериев, позволяющих разграничить эти состояния. Это связано как с размытостью самих определений “пьянства” и “алкоголизма”, базирующихся на психиатрических терминах, так и с отсутствием достоверной корреляции между какими-либо лабораторными критериями и ключевыми синдромами алкоголизма. Лабораторные тесты могут подтвердить единственный базисный синдром алкоголизма - повышенную толерантность к алкоголю. Тест на толерантность считается положительным при обнаружении алкоголя в биологических средах организма (кровь, слюна) в концентрации ≥ 1 г/л при отсутствии внешних признаков опьянения [7]. Это единственный патогномичный лабораторный признак типичного для больных алкоголизмом длительного злоупотребления алкоголем, к сожалению мало помогающий в рутинной практике нарколога. Косвенно о толерантности можно судить по принятой накануне дозе алкоголя и состоянию пациента. Если известна концентрация алкоголя или его метаболитов в средах организма и время его приема, можно рассчитать дозу принятого накануне алкоголя в этанольном эквиваленте. Хотя общепринятых стандартов для доз алкоголя, однозначно свидетельствующих о повышенной толерантности, не существует, можно принять во внимание, что у 70% людей алкогольная кома наступает при концентрации алкоголя в крови 3 г/л. Поскольку алкоголь быстро и равномерно распределяется по всем средам организма, достижение этой концентрации возможно при употреблении этанола в дозе более 3 г/кг за относительно короткий промежуток времени (1-2 ч), т.е. о росте толерантности свидетельствует способность выпить этиловый спирт в дозе, превышающей 4 г на кг массы тела (около 800 мл водки).

Для врача-интерниста принципиальным является установление факта систематического употребления относительно небольших количеств алкоголя, что может приводить к поражению органов-мишеней. Спектр соматической патологии при хронической алкогольной интоксикации крайне широк, а пациенты интерниста, в отличие от пациентов нарколога, не склонны к добровольным признаниям о дозах и режиме приема алкоголя. Поэтому потребность в лабораторной диагностике высока именно в клинике внутренних болезней.

Специфичность и чувствительность доступных в настоящее время тестов варьируются в широких пределах в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии, поэтому при изолированном применении эти тесты не отвечают критериям “идеального маркера”. В клинической практике наиболее часто используется активность γ -глутамилтранспептидазы - ГГТ (син. γ -глутамилтрансфераза, что правильнее, так как по биохимическому действию она относится к классу трансфераз). Определение уровня ГГТ является довольно дешевым и хорошо известным методом [8]. В наи-

больших количествах этот фермент содержится в эпителии желчных канальцев, поэтому повышение уровня ГГТ в крови традиционно связывают с холестатическими заболеваниями печени и билиарной системы. В этих случаях увеличение активности ГГТ, как правило, сопровождается повышением уровня щелочной фосфатазы. Тем не менее, ГГТ не является строго специфичным маркером повреждения гепатобилиарной системы. Многие неалкогольные болезни печени, прием лекарственных и токсических веществ также вызывают повышение активности ГГТ. Этот фермент в значительных количествах присутствует в почках, в небольших количествах - в поджелудочной железе, тонкой кишке, клетках крови. Активность его может незначительно повышаться при сахарном диабете, почечной и сердечной недостаточности.

Точный механизм повышения уровня ГГТ в крови при злоупотреблении алкоголем не известен. В отличие от аминотрансфераз, эта гиперферментемия не связана однозначно с цитолизом. Ведущий механизм ее возникновения - увеличение синтеза фермента с последующей транслокацией через мембрану гепатоцитов. Предполагают, что алкоголь является прямым индуктором синтеза ГГТ. Гипотеза о прямой индукции синтеза ГГТ привела к обсуждению в литературе возможности повышения активности ГГТ при однократных алкогольных эксцессах. Напомним традиционное в наркологии определение алкогольного эксцесса. Принято считать, что алкоголь в дозе, не превышающей 0,8-1,0 г/кг, окисляется дегидрогеназной системой без накопления в организме его токсичных метаболитов (прежде всего - высокотоксичного ацетальдегида), запускающих каскад вторичных метаболических реакций (синтез свободных радикалов, оксидативный стресс и др.). Превышение этого порога можно считать алкогольным эксцессом, поскольку алкоголь начинает метаболизироваться дополнительным резервным путем - цитохромом, каталазой и микросомами, что ведет к гиперпродукции ацетальдегида [7,9].

Данные литературы о влиянии острых проб на рост активности ГГТ у животных и человека противоречивы. В рамках проекта по изучению влияния генетического полиморфизма алкогольоксилирующих ферментов на метаболизм алкоголя мы исследовали динамику ГГТ до и через 18 ч после однократного алкогольного эксцесса у 38 здоровых добровольцев. Алкоголь назначали в дозе 1,5 г/кг (около 300 мл водки). Ни в одном случае мы не зарегистрировали увеличения активности ГГТ после алкогольного эксцесса выше нормальных значений. Мало того, не было отмечено значимого изменения активности ГГТ в пределах интервала общепринятой нормы. После повторного алкогольного эксцесса с использованием тех же доз алкоголя (через 3-14 суток после первого) ни у одного добровольца активность ГГТ по-прежнему не превышала норму, хотя была выявлена тенденция к изолированному транзиторному повышению уровня ГГТ в рамках нормальных значений [10]. Следовательно, однократный алкогольный эксцесс

у здоровых лиц не вызывал повышения активности ГГТ даже при приеме высоких доз алкоголя.

Таким образом, активность ГГТ не повышается у лиц с эпизодическим употреблением алкоголя (кутежный тип), если оно не сопровождается сопутствующим заболеванием печени. По данным литературы, увеличение уровня ГГТ определяется при длительном ежедневном употреблении спиртных напитков в количестве, эквивалентном 40 г чистого этанола, у 20% мужчин и 15% женщин, а при употреблении 60 г в спиртовом эквиваленте - у 50% и 30% соответственно [11]. Следовательно, активность ГГТ является маркером систематического употребления умеренного в бытовом понимании, но, на самом деле, большого количества алкоголя, а изолированное повышение уровня этого фермента служит маркером хронической алкогольной интоксикации. Период полураспада ГГТ составляет 14-26 дней, нормализация ее активность происходит через 4-5 недель строгой абстиненции. Снижение уровня ГГТ во время пребывания в стационаре (контролируемая абстиненция!) является одним из наиболее специфичных маркеров алкогольной этиологии болезни. При однократном же определении чувствительность и специфичность метода для выявления злоупотребления алкоголем варьируется от 40 до 80% [1,12-14].

Остальные рутинные методы диагностики хронической алкогольной интоксикации, такие как средний корпускулярный объем эритроцита (СКОЭ), мочевая кислота, кетокислоты, АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, обладают меньшей информативностью. Так, чувствительность СКОЭ при злоупотреблении алкоголем составляет 40-50%, но у лиц с диагностированным алкоголизмом она достигает 80-90% [1,15]. Увеличение СКОЭ отмечают при употреблении более 60 г этанола в течение месяца. Нормализация СКОЭ происходит в течение нескольких месяцев после полного отказа от алкоголя, что не позволяет использовать этот критерий для диагностики абстиненции во время терапии алкогольной зависимости [15]. Известно, что ряд состояний влияет на размер эритроцита, в частности В₁₂-дефицитная анемия, дефицит фолиевой кислоты, гипотиреоз, гемобластозы, что снижает специфичность этого маркера.

Наиболее часто используемыми ферментами в диагностике заболеваний печени являются АСТ и АЛТ. Поскольку АСТ находится в клетках печени, скелетных мышц, сердца, уровень этого фермента может повышаться при повреждении мышц, инфаркте миокарда. В отличие от АСТ, АЛТ в большом количестве содержится в печени и в незначительном - в остальных органах. Следовательно, повышение активности АЛТ с большей достоверностью подтверждает повреждение гепатоцитов. Чувствительность аминотрансферазного метода при установлении факта злоупотребления алкоголем составляет 35% [15]. Для дифференцированной диагностики алкогольного и неалкогольного генеза заболевания печени хорошо зарекомендовало определение

соотношения АСТ/АЛТ - коэффициент ДеРитиса [16]. Если он превышает 1,4, то вероятность алкогольной этиологии заболевания составляет 70-78% [17].

Умеренное употребление алкоголя (40 мл ежедневно) вызывает увеличение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [15]. Это является ответом гепатоцитов на воздействие алкоголя, в результате которого усиливается этерификация жирных кислот. Однако при циррозе печени содержание ЛВП в сыворотке снижается в результате уменьшения их синтеза в печени. Уровень ЛВП зависит от пола, диеты, физических упражнений, приема некоторых лекарственных препаратов. Чувствительность составляет около 30% [15].

Ведутся работы по изучению новых биологических маркеров - ацетальдегидадуктов и антител к ним. Известно, что разнообразные белки (гемоглобин, коллаген, гаммаглобулин) могут использоваться для получения информации о наличии состояния хронической алкогольной интоксикации. Поэтому антитела против ацетальдегидсодержащих эпитопов модифицированных белков в перспективе могут стать новым маркером для идентификации алкогольной зависимости, а также для дифференциальной диагностики болезней внутренних органов алкогольной и неалкогольной этиологии [14]. Однако они пока не стали рутинными анализами и для массового скрининга систематического злоупотребления алкоголем не используются.

В течение последних 20 лет широко изучается и хорошо зарекомендовал себя метод определения углеводдефицитного трансферрина (УДТ) для идентификации чрезмерного употребления алкоголя. Для здоровых лиц характерно наличие тетра- и пентасиалотрансферина [18,19]. При алкогольном поражении печени нарушается гликозилирование трансферина и образуются его дефектные асиало-, моносиало-, дисиало- и трисиалоизоформы, называемые углеводдефицитными [20]. УДТ повышается у людей, употребляющих 60-80 мл алкоголя в течение не менее 8-10 дней, и обладает периодом полураспада не менее 15 дней [12]. У большинства пациентов, страдающих заболеваниями печени, уровень УДТ остается в пределах нормы, что выгодно отличает его от ГГТ, АЛТ и АСТ [21]. Некоторые хронические заболевания печени (первичный билиарный цирроз, хронический гепатит с высокой активностью, тяжелый декомпенсированный цирроз) и лекарственные поражения печени могут вызывать ложноположительные результаты. Тем не менее, метод демонстрирует высокую специфичность - около 90%. Чувствительность метода, согласно разным исследованиям, варьируется от 20 до 100% [12, 22-25]. Подобная разница обусловлена методами определения УДТ, различиями исследуемых групп (от пациентов-алкоголиков, имеющих заболевание печени и другие поражения органов-мишеней, до здоровых добровольцев), разницей нормы и объема установленного количества алкоголя [26], отсутствием унифицированных международных стандартов.

Широко обсуждается диагностическая ценность отдельных десиалоформ. Можно предположить, что чем

тяжелее была алкогольная интоксикация, тем дальше прошла дезаилинизация в сторону образования асиалоформ. Следовательно, методика выявления изолированного асиалотрансферина (0-форма) должна быть максимально специфичной, но малочувствительной. И наоборот, определение суммарного пула а-, моно-, ди- и трисиалотрансферина (0-3 формы) может быть более чувствительным, но менее специфичным. Действительно, F.Legros и соавт. показали, что определение одного асиалотрансферина более специфично, чем определение суммы а- и моно-сиалоформ [27]. Однако исходная концепция о росте специфичности ценой потери чувствительности при определении более сильно дезаилинированных форм не подтвердилась на практике. В большинстве работ обратная связь между чувствительностью и специфичностью отсутствует [25,28]. Определение 0-2 сиалоформ демонстрирует высокую специфичность, не уступая таковой для асиалоформ, но и не дает ожидаемого прироста в чувствительности [27]. Сомнительным остается целесообразность учета трисиалоформ. Некоторые исследователи полагают, что повышение уровня трисиалотрансферина не имеет ценности в диагностике употребления алкоголя [29].

В течение двух последних десятилетий разработано несколько методов определения УДТ, рекомендованных для клинической практики. Они различаются особенностями выделения деаилоформ из общего пула трансферина и способами их последующей детекции. CDTest позволяет измерить абсолютное количество углеводдефицитного трансферина. Определяют 0-1 сиалоформы и небольшое количество дисиалотрансферина путем радиоиммунологического анализа после микроколлоидного расщепления. Для данного метода пределами нормы является 0-20 Ед/л для мужчин и 0-26 Ед/л для женщин [23,24]. %CDT-турбидиметрический иммунологический анализ, проводимый после ионообменной хроматографии, определяет процент 0-2 сиалоформ от общего количества трансферина. Диагностически высоким считается уровень 2,6% [23,24]. Метод %CDT-TIA позволяет определять процентное содержание УДТ с учетом некоторого процента (до 50%) трисиалотрансферина. При проведении последнего исследования на первом этапе происходит насыщение ионами Fe^{3+} сывороточного трансферина, после чего трансферин с низким содержанием сиаловой кислоты сепарируется с помощью ионно-обменной хроматографии. УДТ определяют с помощью турбидиметрического метода с использованием антител к трансферину [24]. При исследовании %CDT RIA (%CDT-TIA) УДТ измеряют радиоиммунологическим методом. При этом учитывают 0-2 сиалоформы. Верхняя граница нормы - 2,5% [24].

Существует несколько коммерческих тест-систем исследования УДТ. BioRad %CDT, Pharmacia CDTest test, Axis-Shield %CDT основаны на оценке изоформ трансферина методом изоэлектрофокусировки/иммуноблотинга после жидкостной хроматографии высокого разрешения. Для последних двух методов диагностический уровень является 6% [19,23]. P.Anttila и

соавт. [23] проанализировали наиболее часто используемые методы определения УДТ - CDTest, %CDT и %CDT-TIA. В исследуемую группу входили алкоголики с поражением печени и без признаков поражения печени. Контрольную группу составили здоровые добровольцы. Наибольшую чувствительность показали методы CDTest и %CDT - 65% и 63% у мужчин и 36% и 46% у женщин соответственно. Метод %CDT-TIA характеризовался самой низкой чувствительностью - 32% у мужчин и 25% у женщин. Специфичность методов оказалась выше: %CDT - 100% у мужчин и 91% у женщин, CDTest - 96% и 87% соответственно. H.Koch и соавт. изучали 26 работ, в которых УДТ определяли методами CDTest и %CDT-TIA. Чувствительность CDTest составляла 20-85%, специфичность - 77-95%, %CDT-TIA - 10-67% и 90-100% [25]. Самой низкой чувствительностью была в исследованиях, в которые включали только женщин, самой высокой - в исследовании, в которых определяли лишь асиалотрансферин [29].

Самыми многообещающими являются методы, основанные на использовании жидкостной хроматографии (хроматофокусировка, жидкостная хроматография высокого разрешения, быстрая белковая жидкостная хроматография) и изоэлектрофокусировке. Разработаны методы по анализу изоформ - капиллярный электрофорез и капиллярный зонный электрофорез, которые в настоящее время являются наиболее чувствительными и позволяют оценить процентное соотношение изоформ. Специфичность и чувствительность этих методов, по данным разных исследователей, приближается к 100% [12,22]. Однако их широкое применение имеет ряд технических и экономических ограничений. Коммерческие тесты калибруют с помощью данных методов, что значительно повышает их чувствительность. Результаты анионно-обменных методов определения УДТ, учитывающих 0-3 сиалоформы, несколько хуже по сравнению с таковыми изоэлектрофокусировки с иммунофиксацией.

Точность данных методов определения УДТ в целом ниже у людей, употребляющих малые дозы алкоголя, молодых людей и женщин [2]. К сожалению, у молодых пациентов не только УДТ-тесты, но и другие маркеры хронической алкогольной интоксикации имеют пониженную чувствительность [30,31]. Трансферин является гормонозависимым белком, поэтому его содержание у здоровых женщин выше, чем у мужчин. Возможно, гормональный фон может влиять и на уровень сиализации трансферина. Так, у женщин содержание УДТ в третьем триместре беременности значительно выше, чем в первом и втором. В менопаузу оно снижается. На уровень УДТ влияет прием контрацептивов. Ложноположительные результаты встречаются в редких случаях при наличии генетически обусловленной D-формы трансферина либо при врожденном нарушении метаболизма гликопротеинов - синдроме углеводдефицитного гликопротеина. Данный синдром является крайне редким аутосомно-рецессивным заболеванием и характеризуется повышением уровня углеводдефицитного

трансферрина в отсутствии алкогольной интоксикации. Ложноположительные результаты могут наблюдаться при применении некоторых методов исследования, использующих антитела к трансферрину, а не к УДТ [5].

Таким образом, в практике клинициста относительно недавно появился новый лабораторный показатель, претендующий на роль “идеального маркера” хронической алкогольной интоксикации. К сожалению, существующие коммерческие тест-системы наиболее близки к идеалу только по специфичности. Чувствительность этих систем оставляет желать лучшего, уступая широко доступному определению ГГТ, особенно в старших возрастных группах. Разрабатываемые пути повышения чувствительности ведут к существенному удорожанию и техническому усложнению методов, которые по стоимости и затратам времени и так на порядок превышают известные “классические” методы. Можно прогнозировать, что УДТ-тесты по экономическим соображениям не будут использоваться с целью широкого первичного скрининга хронической алкогольной интоксикации, по крайней мере, в ближайшем будущем. Однако как в практике медицинской экспертизы, так и в практике клинициста существует ряд ситуаций, когда высокая специфичность маркера длительного злоупотребления алкоголем может быть востребована. Для интерниста это, в первую очередь, ситуации, когда пациент отрицает злоупотребление алкоголем, а другие лабораторные маркеры не информативны из-за сопутствующей патологии. Не отрицая важность сбора анамнеза, комплексного анализа клинической картины и ее динамики, ценности прочих лабораторных маркеров, УДТ-тест может занять свое место в практике клинициста.

Итак, на современном этапе “идеального” маркера нет. Это означает, что главным направлением остается комплексный подход к диагностике. Сочетание высокой специфичности УДТ и хорошей чувствительности ГГТ может существенно расширить возможности лабораторной диагностики. Так, G.Mundle и соавт. [32] проанализировали результаты совместного использования ГГТ, УДТ и СКОЭ. Чувствительность и специфичность одновременного определения трех маркеров составили 85%. Оценка нескольких биологических маркеров превышает 80% уровень чувствительности у мужчин и женщин, а уровень специфичности - 90%.

Поиск новых биологических маркеров острой и хронической алкогольной интоксикации продолжается. Изучается диагностическая ценность комбинации нескольких маркеров. Медицинская и социальная значимость лабораторной диагностики, безусловно, велика. Тщательный скрининг алкогольной зависимости с помощью биологических тестов позволяет избежать тяжелых социальных и юридических проблем и помогает в диагностике и лечении алкогольной болезни.

1. Neumann T., Spies C. Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice. 2003 Society for the study of addiction to alcohol and other drugs, Addiction, 1998, Suppl. 2, 81-91.
2. Helander A., Eriksson C. Laboratory tests for acute alcohol consumption: results of the WHO/ISBRA Study on State and Trait Markers of Alcohol Use and Dependence. Alcohol Clin. Exp. Res., 2002, 26 (7), 1070-1077.

3. Wurst F., Vogel R., Jachau K. et al. Ethyl glucuronide discloses recent covert alcohol use not detected by standard testing in forensic psychiatric inpatients. Alcohol Clin. Exp. Res., 2003, 27 (3), 471-476.
4. Skipper G., Weinmann W., Thierauf A. et al. Ethyl glucuronide: a biomarker to identify alcohol use by health professionals recovering from substance use disorders. Alcohol Alcohol. 2004, 39 (5), 445-449.
5. Arndt T., Kropf J. Alcohol abuse and carbohydrate-deficient transferrin analysis: are screening and confirmatory analysis required? Clinical Chemistry, 2002, 48, 2072-2074.
6. Wurst F., Skipper G. Ethyl glucuronide-the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use. Society for the Study of Addiction and Other Drugs, 2003.
7. Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная алкогольная патология. СПб., 2002, 118 с.
8. Чернобровкина Т.В. Энциклопедия при алкоголизме. Киев, 1992, 312 с.
9. Нужный В.П., Огурцов П.П. Механизмы развития, клинические формы и терапия соматической патологии при хронической алкогольной интоксикации. В кн. Руководство по наркологии. Под ред. Н.Н. Иванца. Москва: Медпрактика-М, 2002, 83-119.
10. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Тарасова О.И. Влияние острой алкогольной интоксикации на некоторые биохимические показатели при различных генотипах алкогольдегидрогеназы 2 (АДГ2): предварительные данные. Гепатология сегодня, 2006.
11. Успенский А.Е. Объективные методы выявления употребления алкоголя. Перспективный аналитический обзор. М., 1998.
12. Bean P. Carbohydrate-deficient transferrin: what have we learned in the last decade? American Clinical Laboratory, 2001, May 8-10.
13. La Grange L., Anton R., Garcia S., Herrbold C. Carbohydrate-deficient transferrin levels in a female population. Alcohol Clin. Exp. Res., 1995, 19 (1), 100-103.
14. Гамалея Н.Б., Неворова М.С., Шимановская Л.С. Новые биологические маркеры - ацетальдегидпродукты и антитела к ним - в иммуноферментной диагностике хронической алкогольной интоксикации. Вопросы наркологии, 1995, 4, 82-88.
15. Rosman A., Lieber Ch. Biochemical markers of alcohol consumption. Alcohol Health & Research World, 1990.
16. Sharpe P., McBride R., Archbold G. Biochemical markers of alcohol abuse. Quart. J. Med., 1996, 89, 137-144.
17. Salaspuro M. Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage. Enzyme, 1987, 37, 87-107.
18. Schwarz M., Domke I. et al. Multicentre evaluation of a new assay for determination of carbohydrate-deficient transferrin. Alcohol Alcohol, 2003, 38, 270-275.
19. Reif A., Keller H., Schneider M. et al. Carbohydrate-deficient transferrin is elevated in catabolic female patients. Alcohol Alcohol, 2001, 36 (6), 603-607.
20. Lanz C. Determination of carbohydrate-deficient transferrin in human serum by capillary zone electrophoresis. Bern, 2004.
21. Das S., Vasudevan K. Should we use carbohydrate-deficient transferrin as a marker for alcohol abusers? Indian J. Clin. Biochem., 2004, 19 (2), 36-44.
22. Sillanaukee P., Lof K. et al. Comparison of different methods for detecting carbohydrate-deficient transferrin. Alcohol Clin. Exp. Res., 1994, 18, 1150-1155.
23. Anttila P., Jarvi K., Latvala J. et al. Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption. Alcohol Alcohol, 2003, 38 (5), 415-420.
24. Viitala K., Lahdesmaki K., Niemela O. Comparison of the Axis %CDT TIA and the CDTect method as laboratory tests of alcohol abuse. Clinical Chemistry, 1998, 44, 1209-1215.
25. Koch H., Meerkerk G., Zaat J. et al. Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin in detection of excessive alcohol consumption: a systemic review. Alcohol Alcohol, 2004, 39 (2), 75-85.
26. Scouller K., Conigrave K. et al. Should we use carbohydrate-deficient transferrin instead of gamma-glutamyltransferase for detecting problem drinkers? A systematic review and metaanalysis. Clin. Chem., 2000, 46, 1894-1902.
27. Legros F., Nuyens V., Minet E. et al. Carbohydrate-deficient transferrin isoforms measured by capillary zone electrophoresis for detection of alcohol abuse. Clinical Chemistry, 2002, 48, 2177-2186.
28. van Pelt J., Leusink G., van Nierop P., Keyzer J. Test characteristics of carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase in alcohol-using perimenopausal women. Alcohol Clin. Exp. Research, 2000, 24, 176-179.
29. Tagliaro F., Bortolotti F., Dorizzi R., Marigo M. Caveats in carbohydrate-deficient transferrin determination. Clinical Chemistry, 2002, 48, 208-209.
30. Bisson J., Milford-Ward A. A comparison of carbohydrate deficient transferrin with other markers of alcohol misuse in male soldiers under the age of 30. Alcohol Alcohol, 1994, 29, 315-321.
31. Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. Alcohol, 1999, 19 (3), 261-271.
32. Mundle G., Munkes J., Ackermann K., Mann K. Sex differences of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin. Exp. Res., 2000, 24 (9), 1400-1405.