

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Шилов В.В.^{1,2}, Вершинин А.А.², Гусейнов Г.Э.^{1,2}, Лукин В.А.^{2,3}, Маркова О.Л.¹

Стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объёму как предполагаемый биомаркер хронической алкогольной интоксикации

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 191036, Санкт-Петербург;

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 195067, Санкт-Петербург;

³Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург

Введение. Актуальной и не решённой до сих пор проблемой остаётся диагностика и профилактика хронического алкоголизма. Предлагаемое рядом авторов определение карбогидрат-дефицитного трансферрина имеет ряд недостатков, в частности достаточно высокая стоимость, а также ограниченная чувствительность показателя после двух недель от эпизода употребления этанола. По этой причине представляется необходимым поиск альтернативных биомаркеров хронического алкоголизма. Одним из претендентов на роль маркера хронической алкогольной интоксикации является показатель стандартного отклонения ширины распределения эритроцитов по объёму (RDW-SD).

Целью настоящей работы являлось проведение количественной оценки изменения показателя RDW-SD у пациентов с алкогольной зависимостью (хронической алкогольной интоксикацией) в периоды обострений (острых отравлений алкоголем средней степени тяжести).

Материал и методы. Материалами исследования явились клинические анализы крови 245 пациентов в первые сутки после поступления в отделение токсикологии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Результаты. Статья содержит результаты исследования изменений показателя стандартного отклонения ширины распределения эритроцитов по объёму (RDW-SD) в венозной крови пациентов с острыми отравлениями этанолом на фоне хронической алкогольной интоксикации. Из данных литературы известно, что показатель RDW-SD связан в значительной степени с дефицитом фолиевой кислоты. Недостаток витамина B₉ может значительно повышать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний за счёт развития у пациентов гипергомоцистеинемии. Особого внимания требуют пациенты возрастной группы 46–65 лет, у которых наблюдается наиболее высокий уровень RDW-SD с повышенным риском развития у них сердечно-сосудистых событий. При этом отмечается наибольшая смертность в данной возрастной группе от причин, связанных с употреблением этанола, что даёт основания считать RDW-SD одним из возможных показателей риска смертности.

Заключение. Обсуждается возможность использования величины изменения показателя RDW-SD в качестве биомаркера хронической алкогольной интоксикации у пациентов с определённым риском сердечно-сосудистых осложнений с обоснованием назначения в рамках комплексной терапии хронической алкогольной интоксикации препаратов фолиевой кислоты.

Ключевые слова: хронический алкоголизм; острая алкогольная интоксикация; фолиевая кислота; гомотеин; RDW-SD.

Для цитирования: Шилов В.В., Вершинин А.А., Гусейнов Г.Э., Лукин В.А., Маркова О.Л. Стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объёму как предполагаемый биомаркер хронической алкогольной интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (6): 645-648. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-6-645-648>

Для корреспонденции: Шилов Виктор Васильевич, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», 191036, Санкт-Петербург. E-mail: vshilov@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Шилов В.В.; сбор и обработка материалов – Вершинин А.А., Гусейнов Г.Э., Лукин В.А.; написание текста – Вершинин А.А., Гусейнов Г.Э.; редактирование – Маркова О.Л.; утверждение окончательного варианта статьи – Шилов В.В.; ответственность за целостность всех частей статьи – Маркова О.Л.

Поступила 12.03.2020

Принята к печати 25.05.2020

Опубликована 29.07.2020

Shilov V.V.^{1,2}, Vershinin A.A.², Guseinov G.E.^{1,2}, Lukin V.A.^{2,3}, Markova O.L.¹**The standard deviation of the red blood cells distribution width by volume as an assumed biomarker of chronic alcohol intoxication**¹North-West Public Health Research Center, Saint-Petersburg, 191036, Russian Federation;²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation;³I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency medicine, Saint-Petersburg, 192242, Russian Federation

Introduction. At present, Russia occupies one of the leading places in the world in ethanol consumption per capita. The actual and unsolved problem remains the diagnosis and prevention of chronic alcoholism. The definition of carbohydrate-deficient transferrin proposed by many authors has many drawbacks, in particular, a rather high cost, as well as a limited sensitivity of the index after two weeks from an episode of ethanol consumption. For this reason, it seems necessary to search for alternative biomarkers of chronic alcoholism. One of the applicants for the role of a marker of chronic alcohol intoxication is the Red blood cell Distribution Width - standard deviation (RDW-SD). The article contains the results of a study of changes in the standard deviation of the RDW-SD in the venous blood of patients with acute ethanol poisoning in cases with chronic alcohol intoxication.

The aim of this work was to quantify the change in RDW-SD in patients with alcohol dependence (chronic alcohol intoxication) during periods of exacerbation (acute alcohol poisoning of moderate severity).

Material and methods. The research materials were clinical blood tests of 245 patients on the first day after admission to the Department of Toxicology of the I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Medicine.

Results. From the literature, it is known that the RDW-SD is largely associated with folic acid deficiency. Vitamin B9 deficiency can significantly increase the risk of cardiovascular disease due to the development of hyperhomocysteinemia in patients. Particular attention is required for patients aged 46–65 years, who have the highest level of RDW-SD with an increased risk of developing cardiovascular events. At the same time, the highest mortality rate in this age group from the reasons associated with the use of ethanol is noted, which gives reason to consider RDW-SD as one of the possible indices of the mortality risk.

Conclusion. The possibility of using the magnitude of the change in the RDW-SD index as a biomarker of chronic alcohol intoxication in patients with a certain risk of cardiovascular complications is discussed with the rationale for the appointment of folic acid preparations as part of the complex treatment of chronic alcohol intoxication.

К е y w o r d s : chronic alcoholism; acute alcohol intoxication; folic acid; homocysteine; RDW-SD.

For citation: Shilov V.V., Vershinin A.A., Guseinov G.E., Lukin V.A., Markova O.L. The standard deviation of the red blood cells distribution width by volume as an assumed biomarker of chronic alcohol intoxication. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (6): 645-648. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-6-645-648>. (In Russian)

For correspondence: Viktor V. Shilov, MD, Ph.D., Dsci., Prof., chief researcher, North-West Public Health Research Center, Saint-Petersburg, 191036, Russian Federation. E-mail: vshilov@inbox.ru

Information about the authors:

Shilov V.V., <https://orcid.org/0000-0003-3256-2609>; Vershinin A.A., <https://orcid.org/0000-0001-7335-2945>; Guseinov G.E., <https://orcid.org/0000-0001-7518-3348>; Lukin V.A., <https://orcid.org/0000-0002-1186-2234>; Markova O.L., <https://orcid.org/0000-0002-4727-7950>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: Shilov V.V. - the concept and design of the study, writing the text. Vershinin A.A. - collection and processing of data. Guseinov G.E. - collection and processing of data, writing the text. Lukin V.A. - collection and processing of data. Markova O.L. - collection and processing of data, analysis, and interpretation of results, editing.

Received: March 03, 2020

Accepted: May 25, 2020

Published: July 29, 2020

Введение

Хронический алкоголизм является серьёзной медико-социальной проблемой во всём мире. Известно, что чаще всего хронический алкоголизм встречается в возрасте от 45 до 64 лет [11]. В Великобритании смертность от причин, связанных с употреблением алкоголя, преобладает в возрастной группе 55–64 года. В штате Аляска (США) самая высокая смертность зарегистрирована в группах 45–64 лет [12, 13], при этом погодно-климатические условия и частично условия жизни схожи с Сибирью, где наиболее широко распространён хронический алкоголизм [14]. К 2019 г. Россия занимает 7-е место в мире по употреблению этанола на душу населения. Для России крайне актуален вопрос профилактики и диагностики хронического алкоголизма, а также уменьшение смертности от причин, связанных с употреблением этанола. Диагноз «хронический алкоголизм» выставляется психиатром-наркологом, а для верификации диагноза необходим доступный маркер хронического алкоголизма. В настоящее время рядом авторов предлагается тест на CDT (карбогидрат-дефицитный трансферрин) в качестве биомаркера хронического алко-

голизма для решения экспертных вопросов. Однако данный показатель имеет ряд недостатков. В частности, чувствительность данного показателя прослеживается только до 2 нед от момента употребления алкоголя [1], кроме того, стоимость анализа начинается от нескольких тысяч рублей. В связи с этим считаем обоснованным поиск альтернативных биомаркеров хронической интоксикации этанолом. В качестве такого маркера может выступать показатель стандартного отклонения ширины распределения эритроцитов по объёму (Red blood cell Distribution Width – standard deviation, сокращённо RDW-SD). В настоящее время данный показатель входит в структуру общего клинического анализа крови, выполняемого рутинно с помощью автоматического анализатора. Предположение основано на литературных данных о его изменениях в крови при злоупотреблении алкоголем, в частности в связи с дефицитом фолиевой кислоты.

Цель исследования состояла в проведении количественной оценки изменения показателя RDW-SD у пациентов с алкогольной зависимостью (хронической алкогольной интоксикацией) в периоды обострений (острых отравлений алкоголем средней степени тяжести).

Материал и методы

В период с апреля по август 2019 г. был проанализирован показатель RDW-SD (верхняя граница нормы – 47 фемтолитров) в клинических анализах крови у 245 пациентов, полученных в первые сутки после поступления в отделение токсикологии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Как правило, пациенты, страдающие хроническим алкоголизмом, уже были ранее госпитализированы в связи с отравлением этанолом. Для исследования все пациенты были поделены на 3 группы. Группа 1 – пациенты с предполагаемым хроническим алкоголизмом. В неё входят все пациенты, состоящие на учёте у нарколога с диагнозом «хронический алкоголизм» и не состоящие на учёте, но при этом многократно (3 и более раз) поступавшие в течение года в отделение токсикологии с диагнозом острого отравления этанолом. Группа 2 – впервые зарегистрированные с диагнозом острого перорального отравления этанолом (ОПОЭ). Группа 3 включает в себя пациентов, поступивших по причинам, не связанным с отравлением этанолом (контрольная группа). При статистической обработке результатов исследования была использована программа SPSS Statistics 23 (IBM, USA).

Результаты

В результате проведённых исследований было проанализировано 245 клинических анализов крови (КАК). Результаты приведены в таблице.

По результатам статистического анализа в группе 1 наблюдается значимое превышение уровня RDW-SD ($p = 0,036$) по сравнению с контрольной группой, среднее арифметическое которого превышает верхнюю границу нормы (47 фл) и составляет $52,53 \pm 4,9$ фл. В группе с впервые выявленными острыми отравлениями этанолом (2) также отмечается достаточное количество людей с уровнем RDW-SD выше нормы, однако статистически значимой разницы между уровнем RDW-SD относительно контрольной группы выявлено не было ($p = 0,295$), что говорит только о тенденции к увеличению RDW-SD при употреблении алкоголя. Результаты свидетельствуют о влиянии хронической алкогольной интоксикации на увеличение показателя RDW-SD.

Из представленных в таблице данных видно, что в структуре пациентов, поступивших с диагнозом ОПОЭ, преобладают мужчины. При этом статистически значимых гендерных различий по уровню RDW-SD не было выявлено.

Определённой зависимости между возрастом и показателем RDW-SD не выявлено, поэтому нет оснований утверждать, что RDW-SD возрастает исключительно из-за увеличения возраста. Наиболее значимое повышение уровня RDW-SD наблюдается в возрастных группах 45–54

и 55–64 года. Можно предположить, что это связано с наибольшим распространением хронического алкоголизма в данных возрастных группах [2].

Обсуждение

Показатель стандартного отклонения ширины распределения эритроцитов по объёму (RDW-SD) в периферической крови может изменяться при различных патологических состояниях, чаще связанных с дефицитом фолиевой кислоты (витамина B_9) [3]. До 90% суточной потребности фолиевой кислоты синтезируется микрофлорой желудочно-кишечного тракта [4]. Однако при хроническом алкоголизме наблюдается дефицит фолиевой кислоты, что связано с уменьшением адсорбции фолатов (производных фолиевой кислоты) в кишечнике, снижением захватов витаминов гепатоцитами и увеличением их экскрецией с мочой. Кроме того, у лиц, злоупотребляющих этанолом, нередко наблюдается нарушение питания из-за маргинализации образа жизни [5, 6].

С дефицитом фолиевой кислоты, по-видимому, связан факт повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при хроническом употреблении алкоголя. Вероятность возникновения ССЗ повышается в связи с увеличением уровня гомоцистеина в организме (непротеиногенная аминокислота, участвующая в фолатном цикле, промежуточный продукт метаболизма метионина) [7]. В норме гомоцистеин после связывания с 5-метилтетрагидрофолатом (биологически активная форма витамина B_9) превращается в метионин [8]. Повреждающее действие гомоцистеина вызвано повышением концентрации активных форм кислорода, иницированием каскада воспалительных реакций, вызванных активацией NF- κ B (нуклеарный фактор каппа-B) и экспрессией стрессзависимых генов. Данный процесс повреждает интиму сосудов и стимулирует образование атеросклеротических бляшек [9, 10, 15]. Можно выдвинуть предположение, что показатель RDW-SD является также одним из показателей риска смертности от ССЗ при хроническом алкоголизме.

Заключение

Показатель RDW-SD можно рассматривать в качестве одного из маркеров хронического алкоголизма и прогностического фактора риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов в возрасте 46–65 лет, независимо от половой принадлежности. Учитывая, что повышение уровня RDW-SD ассоциировано с дефицитом фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемией, для профилактики сердечно-сосудистой патологии и снижения риска летальных исходов таким пациентам необходимо дополнительно включать в комплексную терапию препараты витамина B_9 .

Показатель RDW-SD в исследуемых группах

Группа	Количество пациентов с RDW-SD				RDW-SD (фл)					
	менее 47 фл		более 47 фл		общее		у мужчин		у женщин	
	абс.	%	абс.	%	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n
1	16	17,6	75	82,4	$52,53 \pm 4,9^*$	91	$52,5 \pm 4,9$	70	$51,8 \pm 4,7$	21
2	43	57,4	32	42,6	$46,16 \pm 4,1$	75	$46,2 \pm 4,0$	57	$46,0 \pm 4,2$	18
3	76	96,3	3	3,7	$41,32 \pm 2,1$	79	$41,3 \pm 2,1$	66	$41,3 \pm 2,3$	13

Примечание. * – уровень статистической значимости $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Литература

(пп. 1, 3, 5–10, 12, 13, 15 см. References)

2. Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Шестов Д.В. Потребление алкоголя и его связь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний мужчин 40–59 лет (данные проспективного наблюдения за 21,5 года). *Терапевтический архив*. 2003; (75) 12: 8–12.
4. Фердман Д.Л. *Биохимия. 2-е изд., перераб. и доп.* М.: Высшая школа; 1962: 167–9.
11. Общественная палата Российской Федерации Комиссия по социальной и демографической политике. Общественный совет Центрального федерального округа. Злоупотребление алкоголем в Российской Федерации: социально-экономические последствия и меры противодействия. М.; 2009.
14. Бохан Н.А., Мандель А.И., Пешковская А.Г. Этнотерриториальная гетерогенность формирования алкогольной зависимости у коренного населения Сибири. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013; 113 (6): 9–13.

References

1. Helander A., Peter O., Zheng Y. Monitoring of the Alcohol Biomarkers PEth, CDT and EtG/EtS in an Outpatient Treatment Setting. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47 (5): 552–7.
2. Konstantinov V.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Shestov D.V. Alcohol consumption and its relationship with mortality from cardiovascular diseases in men aged 40–59 (prospective observation data for 21.5 years). *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2003; (75) 12: 8–12. (in Russian)
3. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S., Sharpe P.C. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in health volunteers – a randomized, crossover intervention study. *QJM*. 2007; 101 (11): 881–6.
4. Ferdman D.L. *Biochemistry. 2nd edit., revised and supplemented [Биохимия. 2-е изд., перераб. и доп.]*. Moscow: Vysshaya shkola; 1962: 167–9. (in Russian)
5. Halsted C.H., Robles E.A., Mezey E. Decreased jejunal uptakes of folate in alcohol patients: Roles of alcohol. *N Engl J Med*. 1992; 285: 701–6.
6. Lieber C.S. Prevention and treatment of liver fibrosis based on pathogenesis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23 (5): 944–9.
7. Cylwik B., Chrostek L. Disturbances of folic acid and homocysteine in alcohol abuse. *Pol Merkur Lekarski*. 2011; (177): 294–9.
8. Ward M. Homocysteine, folate, and cardiovascular diseases *Int J Vitam Nutr Res*. 2002; 71 (3): 173–9.
9. Lian-Man He, Chuan-Yu Gao, Yong Wang, Hao Wang, Hai-Ying Zha. Red cell distribution width and homocysteine is independent risk factor for cardiovascular events in newly diagnostic essential hypertension. *Oncotarget*. 2016; 8 (62): 102590–9.
10. Toole J.F., Malinow R.M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 290 (5): 565–75.
11. Public Chamber of the Russian Federation Commission on Social and Demographic Policy Public Council of the Central Federal District Alcohol Abuse in the Russian Federation: Socio-Economic Consequences and Countermeasures. Moscow; 2009. (in Russian)
12. Holmes J., Angus C., Buykx P., Ally A., Stone T., Meier P. et al. Mortality and morbidity risks from alcohol consumption in the UK: Analyses using the Sheffield Alcohol Policy Model (v.2.7) to inform the UK Chief Medical Officers' review of the UK lower risk drinking guidelines. 2017.
13. Deaths: Final Data for 2016 by Jiaquan Xu, M.D., Sherry L. Murphy, B.S., Kenneth D. Kochanek, M.A., Brigham Bastian, B.S., and Elizabeth Arias, Ph.D., Division of Vital Statistics. *National Vital Statistics Reports*. 2018; 67 (5).
14. Bohan N.A., Mandel' A.I., Peshkovskaya A.G. Ethno-territorial heterogeneity of the formation of alcohol dependence in the indigenous population of Siberia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvyypuski [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues]*. 2013; 113 (6): 9–13. (in Russian)
15. Nicolas M.V., Berta I., Cambra J., Alonso-Renedo. Homocysteine lowering with folic acid and vitamin B in vascular diseases. *Age*. 2011; 32 (3): 717–24.