УДК 616.6:669.018.74

В.П. Стусь[1],
Е.М. Білецька[2],
І.О. Губар[3]

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ІЗ ВМІСТОМ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ У БІОСУБСТРАТАХ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра урології[1]
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. О.В. Люлько)
кафедра загальної гігієни[2]
(зав. – д. мед. н., проф. Е.М. Білецька)
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я[3]
(зав. – д. мед. н., проф. В.М. Лехан)

Ключові слова: *важкі метали, сечостатева система, захворювання, довкілля, детермінованість*
Key words: *heavy metals, urinary-reproductive system, disease incidence, environment*

Резюме. *Проведен математический анализ взаимосвязи и взаимозависимости содержания ТМ (Pb, Cd, Cu, Zn, Cr, Ni, Fe) в биосубстратах (кровь, моча, волосы, слюна, эякулят) 173 жителей и работников г. Желтые Воды с заболеваемостью их болезнями мочеполовой системы (МПС). Результаты данных математической обработки биомониторинга позволили подтвердить гипотезу о влиянии абиотических металлов на метаболизм эссенциальных металлов в организме человека по данным корреляционного анализа, который установил прямую достоверную (p<0,05-0,001) связь между концентрациями Mn, Pb, Cd и Cu и Zn в крови и моче человека. Анализ многомерных логистических регрессий по показателю отношения шансов свидетельствует, что риск развития заболеваний МПС у жителей г. Желтые Воды был достоверно (p<0,05-0,001) ассоциирован с повышенным содержанием Pb в крови (ОШ=10,81), моче (ОШ=2,16) и слюне (ОШ=1,19), Ni – в моче (ОШ=3,01), крови (ОШ =1,31) и слюне (ОШ =1,13), Cd – в крови (ВШ=14,86), а также со сниженным уровнем Cu в крови (ОШ=0,21) и моче (ОШ=0,03). Проверка эффективности прогнозирования риска развития заболеваний МПС как в целом, так и отдельной нозологической формы, на построенных моделях показала, что совпадение прогнозируемых результатов с фактическими данными составляет для развития заболеваний МПС (чувствительность) 85,7-94,7%; для отсутствия этих заболеваний (специфичность) – от 65,8 до 75,0%. Регрессионные уравнения подтверджают причинно-следственную связь, которая изучалась, и имеют прогнозное значение развития различных заболеваний МПС при разнообразных величинах ТМ в биосубстратах жителей техногенно загрязненных регионов для предупреждения развития у них патологии на донозологическом этапе.*

Summary. *Mathematical analysis of interconnection and interdependence of heavy metals (HM) content (Pb, Cd, Cu, Zn, Cr, Ni, Fe) in biosubstrates (blood, urine, hair, saliva, ejaculate) of 173 residents and workers of Zholtye Vody was performed to reveal urinary system diseases (USD). The results of mathematic processing of biomonitoring data allowed to confirm hypothesis about impact of abiotic metals on essential metals in a human organism by the data of correlation analysis, which showed a direct reliable (p<0,05-0,001) link between Mn, Pb, Cd, Cu and Zn concentrations in human blood and urine. Analysis of multidimensional logistic regressions by indices of relation of chances (RC) testifies that risk of USD development in Zholtye Vody residents was reliably (p<0,05-0,001) associated with increased content of Pb in the blood (RC=10,81), urine (RC=2,16) and saliva (RC=1,19), that of Ni in the urine (RC=3,01), blood (RC=1,31) in the saliva (RC=1,13), Cd in the blood (RC=14,86) as well as with decreased content of Cu in the blood (RC=0,21) and urine (RC=0,03). Check-up of prognosis efficacy of risk of USD development as a whole and of a separate nosologic form by developed models showed that coincidence of prognosed results with actual data makes up 85,7-94,7% for USD development; for absence of these diseases (specificity) – from 65,8 to 75%. Regressive comparissons confirm cause-consequence link which was studied and have prognosticative significance of different USD development in various amounts of HM in biosubstrates of population of technogenically-polluted regions to prevent development of pathologies at donosologic stage.*

У галузі профілактичної медицини особливо гостро стоїть проблема комбінованої дії факторів хімічної природи, оскільки в реальних умовах не тільки сучасної промисловості, але й населених територій розповсюджений одночасний вплив цих факторів на організм людини. У свою чергу, серед хімічних забруднюючих речовин провідне місце посідають важкі метали (ВМ) та їх сполуки [3, 4, 7-9, 11, 13], які, за прогнозами та оцінками ряду дослідників, у майбутньому можуть стати більш небезпечними, ніж відходи атомних електростанцій [1, 5, 6, 12].

Метою роботи є визначення детермінованості патології сечостатевої системи від рівня біотичних та абіотичних ВМ в організмі мешканців техногенно забрудненого міста.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для більшої відповідності досліджень вимогам аналітичної епідеміології узагальнені наші порівняльні спостереження не тільки зовнішньої експозиції населення ВМ, але і внутрішнього забруднення організму шляхом здійснення біомоніторингу цих контамінантів у біосубстратах жителів промислового міста та контрольного міста Дніпропетровської області. Узагальнені дані наших попередніх досліджень вмісту ВМ (Pb, Cd, Cu, Zn, Cr, Ni, Fe) у біосубстратах (кров, сеча, волосся, слина, еякулят), які виконані у 173 мешканців та робітників [10].

Проведений математичний аналіз взаємозв'язку та взаємозалежності вмісту ВМ у біосубстратах жителів м. Жовті Води із захворюваністю у них на хвороби сечостатевої системи. Для вивчення захворюваності жителів м. Жовті Води, які працюють на урановидобувному та ураноперероблному виробництві, нами вивчені амбулаторні картки жителів м. Жовті Води, які в різні роки працювали на шахті, де велося видобування уранової, скандієвої та залізної руд, а також на ГМЗ, де проводиться збагачення уранової руди. Чоловіків було 840 (83,3%), жінок – 169 (16,7%). Найбільше число спостережень, як у чоловіків, так й у жінок, було в групах від 31 до 60 років, найбільш працездатного віку, - 82,1 % та 79,4 % відповідно.

Аналіз даних проводився з урахуванням особливостей отриманих у дослідженні результатів: розміру вибірки та типу розподілу даних, характеру дисперсій. Для кожної вибірки розраховано середнє значення ознаки (M) та стандартне відхилення (s), оцінка наводиться у вигляді M±s. Оцінка достовірності відмінностей між двома групами виконувалась за допомогою t-тесту Стьюдента і непараметричного критерію Колмогорова-Смірнова [2]. Оцінка взаємозв'язку між ознаками проводилась із використанням кореляційного аналізу і розрахунку коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). Для оцінки відносного ризику настання певної події (ймовірності розвитку захворювань сечостатевої системи тощо) розраховувався показник відношення шансів (ВШ) та його 95% довірчий інтервал (ДІ). Для кількісної оцінки причинно-наслідкових зв'язків захворювань сечостатевої системи із вмістом ВМ у біосубстратах жителів м. Жовті Води, у т.ч. працюючих на шахті і ГМЗ, і прогнозування ймовірності розвитку захворювань застосований метод множинного (багатофакторного) кореляційно-регресійного аналізу з обчисленням ступеня впливу (K^2) окремих чинників на результат і побудовою рівнянь логістичної регресії за формулою [14]:

$$p = \frac{e^z}{1+e^z}; \quad z = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \ldots ,$$

де x_i – фактичні значення чинників, b_i – коефіцієнти регресії, p – ймовірність розвитку захворювань.

Побудова математичних моделей проводилась методом послідовного включення в неї тих чинників, що роблять суттєвий внесок у прогноз ймовірності розвитку захворювань, який оцінювався за рівнем значущості коефіцієнта регресії b_i ($p<0,10$). Адекватність моделі оцінювалась за критерієм χ^2, а її перевірка проводилася на вихідній вибірці з розрахунком показників ефективності методу прогнозування (чутливості, специфічності, безпомилковості). Критерієм віднесення пацієнта до групи високого ризику розвитку захворювань вважали значення обчисленої ймовірності (p) більше 0,5. При p менше або рівному 0,5 прогнозувався низький ризик. Аналіз проводився за допомогою пакету програм STATISTICA версії 8.0 Trial для операційної системи Windows XP HE (ліцензія № 76455-OEM-0011903-00577).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати математичного опрацювання даних біомоніторингу дозволили підтвердити гіпотезу про вплив токсичних ВМ на метаболізм есенціальних металів в організмі людини за даними кореляційного аналізу, який встановив прямий достовірний ($p<0,05$-$0,001$) зв'язок між концентраціями Mn, Pb, Cd і Cu та Zn у крові і сечі людини (табл. 1). Зокрема, збільшення концентрації Pb у крові і сечі корелює з підвищеними концентраціями Zn і Cu в цих біосуб-

стратах – коефіцієнти кореляції Pb з Zn дорівнюють r=0,42 у крові і r=0,22 у сечі; для Cu – r=0,42 і r=0,45 відповідно. Отримані результати також узгоджуються із даними про антагонізм Zn та Cd і Pb.

Для прогнозування ймовірності розвитку захворювань сечостатевої системи (ЗСС) в залежності від вмісту металів у біосубстратах жителів та робітників м. Жовті Води були визначені найбільш значущі чинники і побудовані рівняння логістичної регресії.

Високий рівень ймовірності (p<0,05-0,001) виникнення хронічного пієлонефриту виявлений для вмісту Pb у крові (сила впливу K^2=16,2%) і слині (K^2=5,7%), Cu у крові (K^2=7,6%), Cd у слині (K^2=5,4%); доброякісної гіперплазії передміхурової залози – для вмісту Cu у крові (K^2=11,3%), Zn у слині (K^2=16,2%) і сечі (K^2=9,8%), Fe у волоссі (K^2=9,0%); сечокам'яної хвороби – для вмісту Pb у крові (K^2=12,8%) і сечі (K^2=8,9%), Cu у крові (K^2=5,9%) і слині (K^2=4,7%), Fe у слині (K^2=6,0%); хронічного простатиту – для вмісту Ni у крові (K^2=11,8%) і слині (K^2=11,6%), Cd у слині (K^2=9,8%), Cu у крові (K^2=6,0%), Zn у сечі (K^2=4,2%).

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між концентраціями металів у біосубстратах жителів м. Жовті Води

Метали	Fe	Mn	Cu	Zn	Ni	Pb	Cd
Fe	кров → / сеча ↓	0,23*	0,26*	0,13	-0,05	0,31*	0,18
Mn	0,60*		0,51*	0,42*	0,55*	0,40*	0,13
Cu	0,67*	0,58*		0,33*	0,39*	0,42*	-0,06
Zn	0,52*	0,49*	0,53*		0,26*	0,42*	0,14
Ni	0,22*	0,40*	0,12	0,08		0,15	-0,04
Pb	0,31*	0,36*	0,45*	0,22*	0,49*		0,25*
Cd	0,39*	0,42*	0,38*	0,28*	0,10	0,55*	

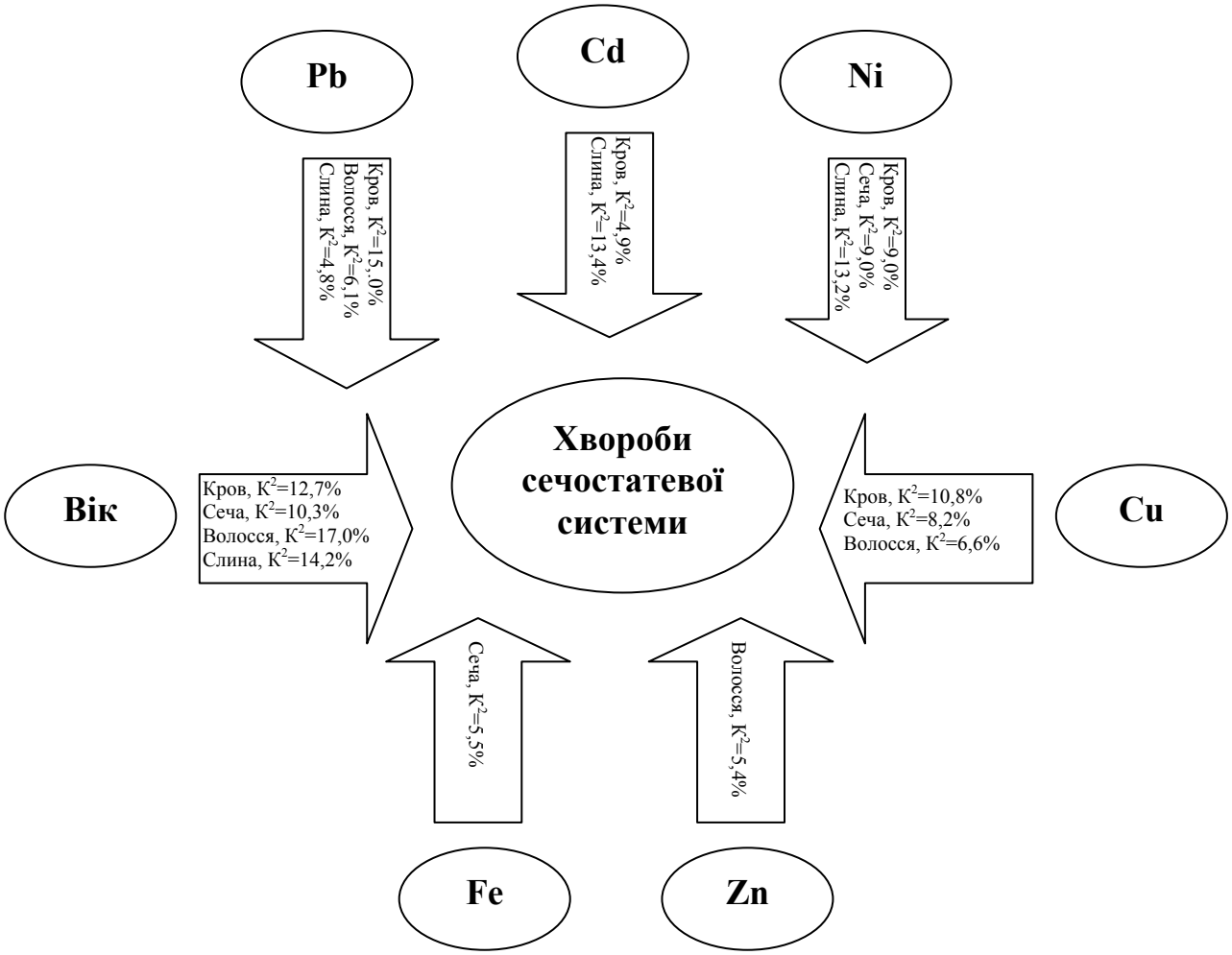
Примітки: коефіцієнти кореляції Спірмена; * - p<0,05-0,001.

У цілому ймовірність виникнення ЗСС тісно пов'язана із вмістом Pb у крові (K^2=15,0%), волоссі (K^2=6,1%) і слині (K^2=4,8%), Ni – у слині (K^2=13,2%), крові (K^2=9,0%) і сечі (K^2=9,0%), Cd – у слині (K^2=13,4%) і крові (K^2=4,9%), Cu – у крові (K^2=10,8%), сечі (K^2=8,2%) і волоссі (K^2=6,6%), Fe – у сечі (K^2=5,5%), Zn – у волоссі (K^2=5,4%) (рис.). Суттєвим чинником розвитку ЗСС, окрім сечокам'яної хвороби і простатиту, є вік людини – сила впливу коливалась від 11,5% при визначенні ймовірності розвитку хронічного пієлонефриту до 48,3% – для доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).

Аналіз багатомірних логістичних регресій показав, що ризик розвитку ЗСС у жителів м. Жовті Води був достовірно (p<0,05-0,001) асоційований з підвищеним вмістом Pb у крові (ВШ=10,81), сечі (ВШ=2,16) і слині (ВШ=1,19), Ni – у сечі (ВШ=3,01), крові (ВШ=1,31) і слині (ВШ=1,13), Cd – у крові (ВШ=14,86), а також зі зниженим рівнем Cu у крові (ВШ=0,21) і сечі (ВШ=0,03) (табл. 2).

Для ймовірності розвитку хронічного пієлонефриту прогностично значущими (p<0,05-0,001), окрім віку, виявились підвищений вміст Pb у крові (ВШ=13,90) і сечі (ВШ=2,33), Ni – у сечі (ВШ=1,35), знижений рівень Cu у крові

(ВШ=0,40) і сечі (ВШ=0,35). Ризик розвитку хронічного простатиту зростав при підвищеному вмісті Ni (ВШ=1,65) у сечі і слині (ВШ=1,1), Pb – у сечі (ВШ=2,06; p=0,08), зниженому рівні Zn (ВШ=0,43) у сечі, Cd – у сечі (ВШ=0,008) і у слині (ВШ=0,01).



Взаємозв'язок захворювань сечостатевої системи із вмістом ВМ у біосубстратах (K^2 – сила впливу, p<0,05-0,001)

Перевірка ефективності прогнозування ризику розвитку захворювань сечостатевої системи як в цілому, так й окремої нозологічної форми, по побудованих моделях показала, що збіг прогнозованих результатів із фактичними даними становить для розвитку ЗСС (чутливість) 85,7-94,7%; для відсутності цих захворювань (специфічність) – від 65,8 до 75,0%. Низьку чутливість мають моделі для ймовірності розвитку хронічного простатиту (41,7-54,2%) і сечокам'янної хвороби (20,0%). А ймовірність розвитку доброякісної гіперплазії передміхурової залози з високою точністю (97,3%) описується лише віком пацієнта.

Таким чином, регресійні рівняння підтверджують причинно-наслідковий зв'язок, який вивчався, та мають прогнозне значення, оскільки дозволяють розрахувати очікувану ймовірність розвитку різних захворювань сечостатевої системи при різноманітних величинах ВМ у біосубстратах жителів техногеннозабруднених регіонів. Саме ці моделі можуть бути рекомендовані для впровадження у практику для запобігання розвитку захворювань сечостатевої системи на донозологічному етапі.

Таблиця 2

Показники мультиваріантних логістичних регресій для оцінки ймовірності розвитку захворювань сечостатевої системи

Захворювання	Біосуб-страт	Параметри показника			Адекват-ність моделі по χ^2	Показники ефективності моделі
		наймену-вання	коефіцієнт регресії (b)	ВШ (95% ДІ)		
Захворювання сечостатевої системи	кров	Константа	-8,192	-	χ^2=42,1 P<0,001	ЧТ=94,7% СП=68,4% БП=88,2%
		Вік	0,137	1,15 (1,05-1,25)		
		Cu	-1,585	0,21 (0,05-0,80)		
		Ni	0,269	1,31 (1,0-1,73)		
		Pb	2,380	10,81 (2,42-48,2)		
		Cd	17,105	14,86 (2,02-109,5)		
Хронічний пієлонефрит	кров	Константа	-7,730	-	χ^2=71,8 P<0,001	ЧТ=85,7% СП=80,0% БП=83,3%
		Вік	0,132	1,14 (1,08-1,21)		
		Cu	-0,909	0,40 (0,18-0,88)		
		Pb	2,632	13,90 (4,53-42,65)		
Захворювання сечостатевої системи	сеча	Константа	-3,624	-	χ2=57,2 P<0,001	ЧТ=87,3% СП=75,0% БП=83,2%
		Вік	0,081	1,09 (1,04-1,13)		
		Fe	0,013	1,01 (1,00-1,02)		
		Cu	-3,367	0,03 (0,005-0,26)		
		Ni	1,102	3,01 (1,31-6,90)		
		Pb	0,770	2,16 (1,01-5,29)		
Хронічний пієлонефрит	сеча	Константа	-4,131	-	χ2=37,6P<0,001	ЧТ=75,4% СП=69,0% БП=72,3%
		Вік	0,077	1,08 (1,05-1,12)		
		Cu	-1,042	0,35 (0,14-0,91)		
		Ni	0,301	1,35 (1,00-1,92)		
		Pb	0,846	2,33 (1,13-4,82)		
Хронічний простатит	сеча	Константа	0,462	-	χ2=20,4P<0,001	ЧТ=54,2% СП=88,2% БП=79,3%
		Zn	-0,844	0,43 (0,23-0,82)		
		Ni	0,500	1,65 (1,08-2,53)		
		Pb	0,723	2,06 (0,94-5,73)		
		Cd	-22,382	0,008 (0,001-0,77)		
Захворювання сечостатевої системи	волосся	Константа	-5,641	-	χ2=55,6 P<0,001	ЧТ=88,9% СП=65,8% БП=81,5%
		Вік	0,105	1,11 (1,06-1,16)		
		Cu	0,032	1,03 (1,00-1,07)		
		Zn	0,018	1,02 (1,00-1,04)		
		Cd	0,032	1,09 (1,01-1,19)		
Захворювання сечостатевої системи	слина	Константа	-1,933	-	χ2=51,0P<0,001	ЧТ=91,4% СП=73,0% БП=85,6%
		Вік	0,085	1,09 (1,05-1,13)		
		Ni	0,127	1,13 (1,03-1,25)		
		Pb	0,174	1,19 (0,97-1,62)		
		Cd	-7,298	0,007 (0,001-0,04)		
Сечокам'яна хвороба	слина	Константа	-2,341	-	χ2=14,5P<0,01	ЧТ=20,0% СП=98,0% БП=84,7%
		Fe	-0,034	0,96 (0,94-0,99)		
		Cu	0,327	1,39 (1,01-1,90)		
		Zn	0,161	1,18 (0,97-1,46)		
		Pb	0,204	1,23 (1,01-1,55)		
Хронічний простатит	слина	Константа	1,189	-	χ2=12,1P<0,01	ЧТ=41,7% СП=83,3% БП=68,2%
		Вік	-0,042	0,96 (0,92-1,00)		
		Ni	0,100	1,1 (1,02-1,20)		
		Cd	-4,785	0,01 (0,001-0,98)		
ДГПЗ	-	Константа	-30,933	-	χ2=67,7 P<0,001	ЧТ=93,3% СП=98,3% БП=97,3%
		Вік	0,570	1,77 (1,21-2,59)		

Примітки: ЧТ – чутливість; СП – специфічність; БП- безпомилковість

ВИСНОВКИ

1. Кореляційний аналіз взаємозв'язку концентрацій ВМ у крові та сечі підтвердив гіпотезу про вплив Pb та Cd на метаболізм есенціальних металів в організмі людини, а саме: підвищені концентрації цих металів прискорюють елімінацію з організму Zn. Ці результати також уз-

годжуються з даними про антагонізм Zn та Cd і Pb.

2. Багатомірний логістичний регресійний аналіз дозволив ідентифікувати підвищений вміст Pb і Ni у крові, сечі і слині, Cd – у крові, а також знижений рівень Cu у крові і сечі як суттєві чинники прогнозування ризику розвитку захворювань сечостатевої системи у жителів м. Жовті Води.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз динаміки зовнішніх та внутрішніх експозицій організму людини важкими металами в умовах промислового міста / Е.М. Білецька, Т.А. Головкова, О.В. Антонова, В.М. Шматков // Гігієна населених місць. – К., 2003. – Вип. 41. – С. 368-374.
2. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
3. Гребняк Н.П. Экопедиатрия – основа управления формированием здоровья детей в мегаполисе / Н.П. Гребняк, В. В. Николаенко, О. В. Бутев // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2003. – Т.7, №1. – С. 71-77.
4. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от материальной кумуляции свинца в организме (экспериментальное исследование) / Ю.И. Кундиев, В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 5. – С. 11-17.
5. Какура І.В. Радіаційні фактори екологічної безпеки / І. В. Какура // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 4. – С. 39-41.
6. Лось И.П. Ограничение облучения человека техногенно-усиленными источниками природного происхождения / И.П. Лось, Т.А. Павленко // Довкілля та здоров'я. – 2003. – №1(24). – С. 49-54.
7. Проданчук Н.Г. Гигиена и токсикология минеральных удобрений на современном этапе / Н. Г. Проданчук, И.В. Мудрый // Гигиена и санитария. – 2007. – №2. – С. 74-76.
8. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. Введение в экологическую эпидемиологию / Б.А. Ревич. – М.: МНЭПУ, 2001 – 252 с.
9. Свинець в умовах промислових міст: зовнішня експозиція, біомоніторинг, маркери дії та ефекту, профілактика / І.М. Трахтенберг, Е.М. Білецька, В.Ф. Демченко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 3 (22). – С. 10-12.
10. Стусь В.П. Гігієнічна оцінка поєднаної дії радіаційного та хімічного факторів на сечостатеву систему: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук: 14.02.01 "Гігієна та професійна патологія" / В.П. Стусь. – Донецьк, 2009. – 34 с.
11. Стусь В.П. Особливості поєднаного впливу радіаційних та хімічних чинників інтенсивного промислового регіону на сечостатеву систему: монографія / В.П. Стусь. – Дніпропетровськ: Пороги, 2009. – 352 с.
12. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / Сердюк А.М., Белицкая Э.Н., Паранько Н.М., Шматков Г.Г. – Днепропетровск : АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148с.
13. Экспериментальное обоснование антиоксидантных и антимутагенных свойств биологически активной пищевой добавки «Биовит» / Н.Ф. Иваницкая, Л.А. Сергеева, Н.Г. Семикоз, Н.В. Зозуля // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2000. – Т.4, №2. – С. 202-204.
14. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.- СПб.: ВМедА, 2002.- 266 с.