

## VPLIV NEVARNIH KEMIKALIJ V ZRAKU NA DIHALA PRI OTROCIH

Marina Praprotnik

### Izvleček

Številne epidemiološke raziskave dokazujejo, da onesnažen zrak pomembno prispeva k nastanku mnogih bolezni, zlasti bolezni pljuč in srčno-žilnega sistema. V zadnjih letih vse bolj spoznavamo tudi patofiziološke oziroma molekularne mehanizme nastanka teh bolezni. Onesnaževala pa niso vzročno povezana le s poslabšanjem astme in drugih pljučnih stanj, ampak imajo vlogo tudi pri nastanku astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni.

### Uvod

Onesnaževala zunanega in notranjega zraka so snovi v zraku, kot so plini, trdni delci, hlapne organske spojine in težke kovine, ki škodujejo ljudem, živalim ali rastlinam. Sodiijo med pomembne dejavnike tveganja za razvoj različnih bolezni.

Med plini so najpogostejši žveplov dioksid ( $\text{SO}_2$ ), dušikov dioksid ( $\text{NO}_2$ ), ogljikov monoksid ( $\text{CO}$ ), ozon ter hlapne organske spojine. Drugo skupino onesnaževal pa so trdni delci, »angl. particulate matter«, PM. Večje delce  $\text{PM}_{10}$  (delci z aerodinamičnim premerom do 10  $\mu\text{m}$ ) odstranijo iz dihal mehanizmi lokalne obrambe. Delci  $\text{PM}_{2,5}$ , t. i. fini delci, ki imajo aerodinamični premer do 2,5  $\mu\text{m}$ , so nevarnejši, saj lahko potujejo globlje v pljuča do alveolov in preko alveolokapilarne membrane vstopijo v sistemski krvni obtok in dosežejo praktično vse organe v telesu. Ultrafini delci  $\text{PM}_{1,0}$  (delci z aerodinamičnim premerom do 1  $\mu\text{m}$ ) pa lahko iz nosno-žrelnega področja preko olfaktornega živca potujejo celo do osrednjega živčevja (1,2).

Na splošno velja, da se manjši delci zadržujejo v ozračju dalj časa in prepotujejo večje razdalje. Večji delci ( $\text{PM}_{10}$ ) se zadržujejo v ozračju nekaj ur, medtem ko manjši delci ( $\text{PM}_{2,5}$ ) lahko ostanejo v ozračju več tednov. Iz ozračja jih navadno sperejo padavine (3).

Delci  $\text{PM}_{2,5}$  so peti najpomembnejši povzročitelj smrti v svetu. Povzročajo več kot 4 milijone smrti, večino v deželah v razvoju. Nastajajo pri izgorevanju biomase in fosilnih goriv. Onesnaženost notranjega zraka zaradi kurjave in ogrevanja pa povzroča dodatnih 3,8 milijona smrti, od tega več kot 80 % v najrevnejših državah sveta (1).

Povišane ravni trdnih delcev v zraku se pojavljajo predvsem pozimi, ko se cestnemu prometu, ki je pomemben vir onesnaženosti zraka, priključijo še dodatni viri – individualna kurišča in neugodni klimatski pogoji (3).

Onesnažen zrak lahko povzroča simptome neposredno po izpostavitvi, tako da draži sluznico oči in dihalnih poti (solzenje, kašelj, kihanje) ali pa povzroča simptome in bolezni zaradi dolgotrajne izpostavitve, ki je večinoma tudi bolj prikrita (4).

Najpomembnejši antropogeni izvor onesnaževal je izgorevanje fosilnih goriv. V mestih in primestnih območjih pa povzročajo onesnaženost v največji meri promet, individualna kurišča in dvigovanje usedlin s cestišč. Onesnaževala so poleg

antropogenega izvora tudi naravnega izvora: to so cvetni prah, dim gozdnih požarov, meteorski prah in vulkanski pepel (5, 6).

### **Mehanizem nastanka bolezni zaradi onesnaževal v zraku**

Onesnaževala v zraku v telo vstopajo z vdihovanjem. Poškodujejo lokalno obrambo v dihalih, kot so sluz, migetanke, surfaktant ter alveolarni makrofagi v spodnjih dihalnih poteh. Molekule in celice, ki tvorijo lokalno naravno imunost v pljučih, so zaradi stika z zunanjim okoljem preko dihanja najbolj izpostavljene negativnim vplivom onesnaževal iz okolja in predstavljajo prvo obrambno črto pred njimi. Zaradi vpliva onesnaževal se spremeni njihovo delovanje in uravnavanje. Surfaktant ima osrednjo vlogo pri obrambi pljuč, uravnavanju alergijskega odgovora in zdravljenju pljučnega vnetja.

Do leta 1990 so menili, da onesnažen zrak povzroča le obolenja dihal. Pozneje so ugotovili, da lahko delci s premerom pod 2,5  $\mu\text{m}$  prehajajo skozi alveolokapilarno membrano, preidejo v sistemski krvni obtok in dosežejo praktično vse organe v telesu in povzročajo vnetje. Na delce  $\text{PM}_{2,5}$  se lahko pritrdijo tudi toksične kovine, kot so kadmij, arzen, in svinec, in žveplo ter z njimi dospejo do alveolov in preko alveolokapilarne membrane v sistemski krvni obtok. V telesu se sprostijo z delcev in poškodujejo pljučno tkivo, lahko pa z delci preidejo tudi v kri in dospejo do različnih organov v telesu (7).

Poleg tega neposrednega učinka pa lahko onesnaževala povzročajo tudi posredno poškodbo pljuč in drugih organov preko vnetja in oksidativnega stresa (8).

Vnetje posredovano z onesnaževali: eden od najpomembnejših mehanizmov, preko katerega onesnaževala povzročajo poškodbo pljuč, je nastanek vnetja.

Znotrajcelične poti, preko katerih vnetje povzroči poškodbo pljuč, še niso povsem pojasnjene. Vemo, da imata pomembno vlogo pri nastanku vnetne reakcije naravna in pridobljena imunost. Onesnaževala se po vstopu v pljuča preko še neznanih ligandov vežejo na receptorje (npr. Toll-u podobni receptorji-TLR) na površini celic kot so alveolarni makrofagi, nevtrofilci, dendritične celice, epiteljske celice in sprožijo aktivacijo znotrajceličnih signalnih poti. To pripelje do sproščanja cele palete vnetnih mediatorjev iz celic, kot so citokini, kemokini, adhezijske molekule. Ti mediatorji povzročajo vnetni odgovor lokalno v pljučih in preko izločanja v kri tudi v različnih drugih organih.

Oksidativni stres zaradi onesnaževal: onesnaževala (ozon,  $\text{PM}_{2,5}$ ,  $\text{NO}_2$  ...), ki z vdihanim zrakom vstopijo v telo (pljuča), povzročajo poškodbo pljuč zaradi oksidativnega stresa preko dveh mehanizmov: 1) neposredno s tvorbo prostih radikalov in 2) posredno preko spodbujanja nastanka vnetja (5).

ad1) Če količina prostih radikalov preseže raven zaščitnih antioksidantov, nastane oksidativni stres, ki povzroči okvaro proteinov, lipidov in dednega materiala v celicah.

ad2) Ena od posledic oksidativnega stresa je tudi nastanek vnetja. Onesnaževala namreč spodbudijo sproščanje proinflammatoryh citokinov, kemokinov in adhezijskih molekul v dihalnih poteh. Te signalne molekule nato povečajo dotok vnetnih celic v pljuča. Aktivirane vnetne celice sproščajo velike količine prostih radikalov; nastane t. i. drugi val oksidativnega stresa (6-18 ur po prvem) (5, 9, 10). Variacije v genih, ki

nadzorujejo nastanek vnetnih mediatorjev, kot so TLR, faktor tumorske nekroze (TNF)- $\alpha$  in številni drugi, povečajo dovzetnost posameznika za vplive onesnaževal (1).

### **Zakaj so otroci bolj dovzetni za vplive onesnaženega zraka**

Otroci so biološko dovzetnejši za neugodne vplive onesnaževal zaradi nezrelosti organov in imunskega odziva, ki nudi slabšo obrambo pred vdihovanimi onesnaževali. Pljuča pri otroku so še v obdobju rasti, zato izpostavitve onesnaževalom lažje vpliva na njihov razvoj in pljučno funkcijo.

Otroci imajo v primerjavi z odraslimi večji minutni volumen dihanja na površino telesa. Na prostem preživijo več časa kot odrasli, pogosto v času največje koncentracije PM delcev v zraku in pogosteje kot odrasli dihajo skozi usta, kar zmanjša čiščenje grobih delcev v nosni votlini. Na prostem so tudi bolj telesno dejavni, kar poveča hitrost dihanja in posledično večje odlaganje onesnaževal na sluznico dihalnih poti (1).

### **Bolezni dihal**

Epidemiološke raziskave kažejo na jasno povezavo med izpostavitvijo onesnaževalom v zraku in respiratornimi simptomi pri otrocih, kot so kašelj, piskanje, težko dihanje ter nižja pljučna funkcija (10).

Skoraj polovica otrok, ki živi v neposredni bližini zelo prometnih avtocest, ima nižjo pljučno funkcijo in povečano vnetje v dihalnih poteh. Njihovi starši pa so poročali o pogostejšem kroničnem kašlju, piskanju v prsih in pogostejših alergijah na hrano, kot je to veljalo za otroke, ki niso živeli ob avtocesti (11).

Švedska rojstna kohorta, v katero je bilo zajetih več kot 2000 otrok, ki so jih spremljali do 16. leta starosti, je pokazala negativno povezavo med s prometom povezanimi onesnaževali zraka v prvem letu življenja in pljučno funkcijo v starosti 16. let. To dokazuje, da ima izpostavitve neugodnim dejavnikom iz okolja v prvem letu življenja daljnosežne neugodne učinke na pljučno funkcijo. Raziskovalci menijo, da je pri otrocih z nižjo pljučno funkcijo zaradi izpostavitve onesnaženemu zraku večje tveganje za nastanek kronične obstruktivne pljučne bolezni kasneje v življenju (12).

Otroci brez astme, ki živijo v bližini zelo prometnih cest, imajo več kot 4 % nižjo pljučno funkcijo – FEV1. Znano je, da pljučna funkcija ostane v svojih »tirnicah« tudi v odrasli dobi (13).

### Astma

Povišana raven onesnaževal v zraku je vzrok za poslabšanje astme. Izpostavitve NO<sub>2</sub> je povezana s povečanim številom obiskov v dežurni ambulanti in povečano uporabo zdravil pri otrocih z astmo (14, 15). Vloga onesnaženega zraka v nastanku astme je manj jasna, vendar novejša raziskava kažejo na trdne povezave (17-19).

Da bi lahko čim natančneje ocenili, kolikšen del astme pri otrocih povzročajo onesnaževala v zraku in med njimi predvsem avtomobilski izpušni plini (angl. traffic-related air pollution, TRAP), so razvili poseben algoritem, t. i. angl. full-chain health impact assessment model, pri katerem so združili 4 različne modele: promet, emisije, razporeditev v atmosferi ter ocenjevanja vpliva na zdravstveno stanje. Ta algoritem

zajema celotno verigo od izvora onesnaževal do vpliva na zdravstveno stanje. Izsledki so pokazali, da je od 18 % do 38 % vseh primerov astme pri otrocih posledica onesnaževal zraka iz različnih virov. Od 7 % do 12 % primerov astme pa je posledica izključno onesnaževal iz prometa (14).

Kitajska je šolski primer, kako onesnaženost zraka vpliva na poslabšanje astme. Opažali so izrazit porast astme sočasno s porastom industrializacije in povečanim prometom (15). V času olimpijskih iger, ko so z različnimi ukrepi znižali onesnaženost zraka v Pekingu, so ugotavljali za več kot 40 % manj ambulantnih obiskov zaradi astme (16).

Tudi v kanadski rojstni kohorti, ki je zajela več kot 65000 otrok, so ugotovili, da izpostavljenost povišani ravni NO<sub>2</sub> v prenatalnem obdobju pomembno poveča tveganje za nastanek kronične astme (za 51 % za astmo z zgodnjim začetkom in za 25 % za astmo s poznim začetkom) (17).

Nedavno objavljena raziskava iz 18 evropskih držav, kjer živi več kot 63 milijonov otrok do 14. leta, je pokazala, da bi z upoštevanjem priporočil o kvaliteti zraka Svetovne zdravstvene organizacije za NO<sub>2</sub> in PM<sub>2,5</sub> lahko znižali nastanek astme za 0.4 % in 11 % na leto. Če pa bi upoštevali najnižje vrednosti za NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub> in črni ogljik (tovornjaki!), kar so jih zasledili v strokovni literaturi, bi lahko znižali nastanek astme za 23 %, 33 % in 15 % na leto. Povedano drugače: 33 % astme pri otrocih do 14. leta v 18 evropskih državah je posledica onesnaženosti zraka s PM<sub>2,5</sub> delci, 23 % zaradi onesnaženosti z NO<sub>2</sub> in 15 % na leto zaradi črnega ogljika. Te primere bi z ustrežno okoljsko zakonodajo in njenim doslednim upoštevanjem lahko preprečili (18).

Zanimivo je, da je nedavna ameriška raziskava pokazala primerljive rezultate: onesnaževala iz prometa (TRAP) so vzrok za velik delež astme pri otroku in je ne le poslabšajo, ampak so vzrok za njen nastanek. Od 18 % do 42 % astme pri otroku je posledica izpostavitve TRAP, odstotek je odvisen od vrste onesnaževala. PM<sub>10</sub> so odgovorni za največji delež astme, NO<sub>2</sub> za najmanjši. Avtorji raziskave poudarjajo, da bi te primere astme z ustrežno zakonodajo lahko preprečili (19).

### Akutne okužbe dihal

Epidemiološke raziskave so pokazale, da onesnaževala zunanega in notranjega zraka poleg astme vplivajo tudi na pogostost akutnih okužb dihal. Kaže, da onesnaževala znižajo sposobnost makrofagov, da bi fagocitirali respiratorne viruse. Povišana koncentracija PM<sub>2,5</sub> delcev je povezana s pogostejšimi obiski v dežurni službi zaradi okužb zgornjih dihal, astme in piskanja (20).

V kitajski raziskavi so ugotovili, da je najmočnejša povezava med koncentracijo onesnaževal in pojavom virusnih in bakterijskih okužb dihal pri otrocih mlajših od 3 let (21).

Raziskave na živalskem modelu so pokazale, kako onesnaževala lajšajo širjenje virusa v dihalnih poteh. Onesnaževala v pljučih spodbudijo izločanje proinflammatoryh citokinov (CC16, sekretorni protein iz Clarovih celic; TNF- $\alpha$ , faktor tumorske nekroze  $\alpha$ ; IL-6, interlevkin-6), ki povzročijo nastanek sprememb na migetalčnem epiteliju sapnika v smislu nastanka skvamozne metaplazije, kar olajša širjenje virusne okužbe (22).

### Alergijski rinitis

Globalna industrializacija in sočasno povečana koncentracija antropogenih onesnaževal ima pomembno vlogo tudi pri nastanku in poslabšanju alergijskega rinitisa.

Otroci, ki so bili pred rojstvom in v zgodnjem otroštvu izpostavljeni onesnaževalom, so imeli pogosteje alergijski rinitis (23). Tudi nedavno objavljena metaanaliza je pokazala, da izpostavitve onesnaževalom zunanjega zraka poveča tveganje za nastanek alergijskega rinitisa (24).

### **Zaključek**

Epidemiološke raziskave so nedvomno dokazale, da onesnažen zrak pomembno prispeva k nastanku in poslabšanju številnih bolezni, zlasti bolezni pljuč in srčno-žilnega sistema. Negativni vplivi na zdravje so prisotni, tudi če so vrednosti onesnaževal v ozračju v dovoljenih mejah, kar kaže na to, da bi morali biti okoljski standardi strožji, nadzor nad viri onesnaževanja pa učinkovitejši. Zlasti zavezujoči bi morali biti podatki najnoveših raziskav, da je 33 % astme pri otrocih do 14. leta posledica onesnaženosti zraka s PM<sub>2,5</sub> delci. Z ustrežno okoljsko zakonodajo glede dovoljene ravni PM delcev bi torej lahko preprečili tretjino primerov otroške astme.

### **Literatura**

1. Schraufnagel DE, Balmes JR, Clayton TC et al. Air pollution and noncommunicable diseases. *Chest* 2019; 155:409-16.
2. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1059-71.
3. NIJZ. Povišane ravni delcev PM10 v zraku - priporočila za prebivalce. Dostopno na <https://www.nijz.si/sl/povisane-ravni-delcev-pm10-v-zraku-priporocila-za-prebivalce>
4. Silveyra P, Floros J. Air pollution and epigenetics: effects on SP-A and innate host defence in the lung. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13579.
5. Esposito S, Tenconi R, Lelii M, Preti V, Nazzari E, Consolo S, Patria MF. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 31.
6. Khreis H, de Hoogh K, Nieuwenhuijsen MJ. Full-chain health impact assessment of traffic-related air pollution and childhood asthma. *Environ Int* 2018;114:365-75.
7. Losacco C, Perillo A. Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018; 25: 33901-10.
8. Kelly F. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup Environ Med* 2003; 60: 612-6.
9. Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL: Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res* 2013, 121:71-7.
10. Plummer LE, Smiley-Jewell S, Kent EP. Impact of air pollution on lung inflammation and the role of Toll-like receptors. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research* 2012; 4: 43-57.

11. Nordling E, Berglind N, Melén E, Emenius G, Hallberg J, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology* 2008; 19: 401–8.
12. Schultz ES, Hallberg J, Bellander T, et al. Early-life exposure to traffic-related air pollution and lung function in adolescence. *Am J Resp Crit Care Med* 2016; 193: 171–7.
13. Urman R, McConnell R, Islam T, et al. Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants. *Thorax* 2014; 69: 540-7.
14. Khreis H, Ramani T, de Hoogh K, et al. Traffic-related air pollution and the local burden of childhood asthma in Bradford, UK. *International Journal of Transportation Science and Technology* 2019; 8: 116-28.
15. Watts J. Doctors blame air pollution for China's asthma increases. *Lancet* 2006; 368: 719–20.
16. Li Y, Wang W, Wang J, Zhang X, Lin W, Yang Y. Impact of air pollution control measures and weather conditions on asthma during the 2008 summer Olympic games in Beijing. *Int J Biometeorol* 2011; 55: 547-54.
17. Sbihi H, Koehoorn M, Tamburic L, Brauer M. Asthma trajectories in a population-based birth cohort: Impacts of air pollution and greenness *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 607–13.
18. Khreis H, Cirach M, Mueller N, et al. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe. *Eur Respir J* 2019; v tisku.
19. Alotaibi R, Bechle M, Marshall JD et al. Traffic related air pollution and the burden of childhood asthma in the contiguous United States in 2000 and 2010. *Environ Int* 2019; 127: 858-67.
20. Strickland MJ, Hao H, Hu X, et al. Pediatric emergency visits and short-term changes in PM2.5 concentrations in the U.S. state of Georgia. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 690-6.
21. Zhang D, Li Y, Chen Q, et al. The relationship between air quality and respiratory pathogens among children in Suzhou City. *Ital J Pediatr* 2019; 45: 123.
22. Xiao C, Li S, Zhou W, et al. The effect of air pollutants on the microecology of the respiratory tract of rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36: 588-94.
23. Deng Q, Lu C, Yu Y, et al. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respir Med* 2016; 121: 67-73.
24. Zou QY, Shen Y, Ke X, et al. Exposure to air pollution and risk of prevalence of childhood allergic rhinitis: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 112: 82-90.