

## ONESNAŽEN ZRAK IN PLJUČNI BOLNIKI

Matevž Harlander

### Izvleček

Onesnažen zrak je lahko vzrok za nastanek ali poslabšanje pljučne bolezni. Najbolj pogosti onesnaževalci so trdni delci, ozon, SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, ogljikov monoksid in svinec. Ti v dihalnih poteh in pljučih povzročajo oksidativni stres in vnetje. V raziskavah so pokazali pozitivno povezavo med PM<sub>10</sub> in NO<sub>2</sub> in prevalenco astme. PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, CO in ozon pa so bili poslabševalci bolezni. Pri KOPB so dokazi o povezanosti prevalenca bolezni z onesnaženostjo zraka še šibki, nedvomno pa izpostavljenost PM<sub>10</sub> in NO<sub>2</sub> prispeva k porastu poslabšanj bolezni, kar predstavlja znatno breme bolnikom in zdravstvenemu sistemu. Onesnaženost zraka in izpust dizelskih motorjev sta potrjena karcinogena in prispevata k pojavnosti pljučnega raka, ki je bolezen s slabo prognozo. Zdi se celo, da onesnažen zrak poslabšuje potek bolezni. Z zmanjševanjem onesnaženosti zraka lahko torej pomembno vplivamo na respiratorno zdravje prebivalstva.

### Uvod

Onesnažen zrak je pomemben dejavnik pri nastanku kardio-respiratornih obolenj. V svetu je skoraj 90 % ljudi, ki prebivajo v urbanem okolju, izpostavljenih prekomerni onesnaženosti zraka. V zadnjem obdobju so objavili številne raziskave, v katerih so dokazali, da je onesnažen zrak dejavnik tveganja za nastanek in poslabšanje pljučne bolezni. Najpomembnejše so astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in pljučni rak.

### Škodljive snovi v zraku

Zrak onesnažuje kompleksna in dinamična mešanica različnih škodljivih snovi. Te lahko nastajajo po naravni poti ali pa so posledica delovanja človeka (industrija, promet). Najbolj pogosti onesnaževalci so trdni delci (razvrščamo jih glede na velikost), ozon, SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, ogljikov monoksid in svinec. Največjo vlogo pri nastanku (pljučnih) bolezni imajo verjetno trdni delci, za katere so ocenili, da povzročajo več kot 3 milijone smrti letno (1). Primarno nastajajo pri sežiganju fosilnih goriv in drugih materialov. Delce opisujemo glede na njihov premer, pri čemer so za dihala relevantni delci manjši od 10 µm (PM<sub>10</sub>). Delci velikost 2,5 - 10 µm se deponirajo v velikih dihalnih poteh, delci velikosti manj kot 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>) v celotnem respiratornem traktu do alveolov, najmanjši delci premera manj kot 0,1 µm (PM<sub>0,1</sub>) pa samo v alveolih (2). Iz majhnih dihalnih poti in alveolov lahko prehajajo v krvni sistem. Trdni delci povzročajo oksidativni stres, posledično vnetje, preustroj in povišajo tveganje za alergijsko senzitivizacijo (2). Poleg tega so lahko takšnemu aerosolu pridružene imunogene snovi – npr. glive in pršice. Podoben učinek imajo tudi plini, na prvem mestu ozon in NO<sub>2</sub>. Onesnažen zrak je razpoznan tudi kot karcinogen (3).

## Astma

Astma je multifaktorialna bolezen, ki se je pojavi pri genetsko dojemljivih posameznikih ob okoljski izpostavljenosti. Onesnaženost zraka – predvsem s prometom povezana onesnaženost zraka (prisotnost trdnih delcev ( $PM_{2,5}$ ) in  $NO_2$ ) – je povezana z pojavnostjo astme najbolj pri otrocih pa tudi pri odraslih. Po oceni nedavno opravljene raziskave na otrocih v 18 evropskih državah je do 33 % vse astme pri otrocih povezane z izpostavljenostjo onesnaženemu zraku (4). Povezava se zdi nekoliko manj močna pri odraslih. V veliki evropski raziskavi so opisali le mejno značilno povezanost (5) – za porast  $NO_2$  za  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  se je tveganje povišalo za 10 %. Druga podobna raziskava je pokazala statistično značilno povezanost med pojavnostjo astme in koncentracijo  $PM_{10}$  (porast prevalence za 12,8 % za vsakih  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) in  $NO_2$  (porast prevalence za 1,9 %). V raziskavi so kot najbolj rizične skupine identificirali starejše od 50 let, (bivše) kadilce in manj izobražene (6). V avstralski raziskavi je bilo s prometom povezano onesnaženje zraka pomembno povezano z višjo pojavnostjo astme (bivanje manj kot 200 m od prometne ceste je pomenilo 48 % višje tveganje) (7).

Onesnaženost zraka – že kratkotrajna izpostavljenost - je lahko vzrok za poslabšanja astme. Velika meta-analiza relevantnih raziskav je potrdila povezavo med poslabšanji astme in izpostavljenostjo delcem  $PM_{2,5}$ ,  $NO_2$ , CO in ozonu (8). Absolutno povišanje tveganja je sicer relativno nizko. V kitajski raziskavi so tako ocenili, da bilo za vsakih  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  povišanja  $PM_{2,5}$  0,67 % povišanje hospitalizacij, 0,65 % povišanje ambulantnih obravnav in 0,49 % povišanje obiskov urgence zaradi poslabšanja astme (9).

## Kronična obstruktivna bolezen pljuč

KOPB je pogosta bolezen (ocenjeno je, da je prisotna pri do 10 % ljudi starejših od 40 let), ki jo označujeta nepovratna zapora dihal in persistentna dihalna simptomatika. Je posledica izpostavljenosti škodljivim delcem ali plinom v zraku. Pri nas je to daleč na prvem mestu kajenje, vendar pa je bolezen lahko tudi posledica izpostavljenosti na delovnem mestu, zlasti v tretjem svetu pa kurjenja biomase v zaprtih prostorih (10). Dokazi o vlogi zunanjega onesnaženega zraka pri nastanku KOPB so za zdaj inkonzistentni, večinoma pa raziskave kažejo v smer majhne pozitivne povezave med onesnaženostjo zraka in pojavnostjo/prevalenco KOPB (11). Onesnažen zrak pa je lahko kriv za poslabšanja KOPB oziroma je dejavnik tveganja za hospitalizacijo teh bolnikov. To velja za več polutantov, vključno z  $NO_2$ , ozonom in trdnimi delci. V nedavni večji metaanalizi je tveganje za obisk urgence ali hospitalizacijo za  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  povišanja koncentracije delcev  $PM_{2,5}$  naraslo za 2,5 %, za  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  povišanja koncentracije  $NO_2$  je bilo to tveganje 4,2 % višje in za  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $SO_2$  2,1 % višje (12). Onesnaženost zraka so povezali tudi z umrljivostjo bolnikov s KOPB. Ocenili so, da ob povišanju koncentracije delcev  $PM_{10}$  za  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ta poraste za 1-2 % (13). Onesnaževanje zraka je tipično največje v hladnih mesecih, ko beležimo znaten skok števila poslabšanj KOPB. Ta gre sicer pretežno na račun virusnih in bakterijskih obolenj, vendar pa jih znaten delež (do 20 %) odpade na druge vzroke (torej tudi onesnažen zrak) (14). Glede na število bolnikov s poslabšanji KOPB predstavlja to znatno breme za zdravstveni sistem.

## Pljučni rak

Pljučni rak je bolezen, za katero v Sloveniji vsako leto zbolijo 1400 ljudi. Zaradi poznega nastanka simptomov jo v večini primerov odkrijemo v fazi razsoja, ko so terapevtske možnosti že omejene. Po podatkih slovenskega registra raka je bilo petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom diagnosticiranih v obdobju 2011-2015 14,6 % za moške in 20,8 % za ženske (15). Za nastanek pljučnega raka poznamo več dejavnikov tveganja, od katerih je nedvomno na prvem mestu kajenje. Obstajajo pa tudi dokazi, da k nastanku prispeva onesnažen zrak. V veliki prospektivni evropski raziskavi ESCAPE so opisali povišanje tveganja za nastanek pljučnega raka za 22 % za vsakih 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  povišanja koncentracije  $\text{PM}_{10}$  in za 18 % za vsakih 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  povišanja koncentracije  $\text{PM}_{2,5}$  (16). Povezava je bila najmočnejša za nastanek adenokarcinomov, ki so edini podtip pljučnih rakov, ki se v znatnem številu pojavlja pri nekadilcih. Zdi se, da k tveganju največ prispevajo nitrati,  $\text{NO}_x$  in trdni delci. Onesnaženost zunanega zraka in izpuh dizelskega goriva razpoznava IARC kot definitivna človeška karcinogena (17). Karcinogeneza poteka po več mehanizmih – preko aktivacije z mikroRNA povezanih onkogenov, neposrednega povzročanja mutacij in aktivacije tumor-supresorskega gena p53 in vpliva na citokinsko tumorsko mikrookolje (18). Poleg tega da je onesnažen zrak dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka, vpliva tudi na preživetje bolnikov s pljučnim rakom, kar je zlasti vidno v zgodnejših stadijih (19).

## Zaključek

Številne raziskave so utrdile domnevo, da je onesnažen zrak vzrok za nastanek kroničnih pljučnih bolezni in pljučnega raka, da poslabšuje njihov potek in da povečuje njihovo smrtnost. Z zmanjševanjem onesnaženosti zraka lahko zato pomembno vplivamo na respiratorno zdravje prebivalstva.

## Literatura

1. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature* 2015; 525: 367–71.
2. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383: 1581–92.
3. Møller P, Folkmann JK, Forchhammer L, Bräuner EV, Danielsen PH, Risom L, et al. Air pollution, oxidative damage to DNA, and carcinogenesis. *Cancer Lett* 2008; 266: 84–97.
4. Khreis H, Cirach M, Mueller N, de Hoogh K, Hoek G, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe. *Eur Respir J* 2019; 54: pii: 1802194.
5. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin A-E, Schikowski T, Adam M, et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015; 123: 613–21.

6. Cai Y, Zijlema WL, Doiron D, Blangiardo M, Burton PR, Fortier I, et al. Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence: a BioSHaRE approach. *Eur Respir J* 2017; 49. pii: 1502127.
7. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, Knibbs LD, Gurrin LC, Marks GB, et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J* 2017; 50: pii: 1602357.
8. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. Sun Q, editor. *PLoS One* 2017; 12: e0174050.
9. Tian Y, Xiang X, Juan J, Sun K, Song J, Cao Y, et al. Fine particulate air pollution and hospital visits for asthma in Beijing, China. *Environ Pollut* 2017; 230: 227–33.
10. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019 ; 53: 1900164.
11. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD* 2016; 13: 372–9.
12. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 2017; 14: 113–21.
13. Song Q, Christiani D, XiaorongWang, Ren J. The Global Contribution of Outdoor Air Pollution to the Incidence, Prevalence, Mortality and Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11: 11822–32.
14. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–38.
15. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, 2018.
16. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013; 14: 813–22.
17. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–124 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. [cited 2019 Nov 10]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
18. Li R, Zhou R, Zhang J. Function of PM<sub>2.5</sub> in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases. *Oncol Lett* 2018;15 : 7506–14.
19. Eckel SP, Cockburn M, Shu Y-H, Deng H, Lurmann FW, Liu L, et al. Air pollution affects lung cancer survival. *Thorax* 2016; 71: 891–8.