

**Univerzita Karlova  
1. lékařská fakulta**



Autoreferát disertační práce

**Vliv znečištění ovzduší na projevy astmatu**

**MUDr. Helena Velická**

2016

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Preventivní medicína

Předseda oborové rady: Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.,

Školící pracoviště: Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN

Školitel: Prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.

Konzultant: ---

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Název práce: Vliv znečištění ovzduší na projevy astmatu

(Title: The effect of air pollution on the incidence of asthma symptoms)

Praha, 2016

## OBSAH

|   |    |
|---|----|
| Abstrakt .....  | 4  |
| Abstract .....  | 5  |
| Úvod .....  | 6  |
| Hypotézy a cíle práce .....   | 10 |
| Materiál a metodika .....   | 11 |
| Výsledky .....  | 13 |
| Diskuse .....   | 15 |
| Závěry .....  | 18 |
| Seznam zkratk .....   | 19 |
| Literatura a další prameny .....                                      | 20 |
| Seznam publikací doktorandky.....                                     | 27 |
| 1. publikace <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace ..... | 27 |
| 2. prezentace výsledků na konferencích - ve vztahu k disertaci .....  | 28 |
| 3. publikace <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace .....    | 29 |

## ABSTRAKT

Disertační práce byla zaměřena na otázku, jaký vliv mají krátkodobé změny koncentrací znečišťujících látek venkovního ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatických pacientů.

Respirační příznaky a další obtíže 147 dětí (věk 6 - 18 let) a 304 dospělých (věk 19 - 62 let) s potvrzenou diagnosou astmatu byly sledovány deníkovou formou po dobu čtyř měsíců topné sezóny (listopad 2013 až únor 2014) v Ostravě, průmyslovém městě zatíženém značným znečištěním ovzduší. Adresy bydliště a školy/pracoviště všech respondentů byly digitalizovány a propojeny s částečně zhlazenými mapami 24-hodinových koncentrací PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> a SO<sub>2</sub>. Expozice respondentů jednotlivým škodlivinám byly vypočítány za den individuálně, s přihlédnutím k režimu dne. Pro statistické analýzy byly použity generalizované aditivní modely (GAM), síla asociace byla vyjádřena jako poměr šancí (OR) nárůstu respiračních obtíží při zvýšení průměrné 24-hodinové expozice dané škodlivině o 10 µg/m<sup>3</sup>, v den expozice (lag 0), a dále byl hodnocen oddálený efekt expozice v předchozích dnech, a to jak jednotlivě (lag 1-5), tak pomocí klouzavých průměrů expozice za 1-5 dní.

Byly zjištěny významné asociace mezi zvýšením denní i několikadenní expozice škodlivinám ve venkovním ovzduší a výskytem astmatických příznaků a dalších obtíží dětí i dospělých.

## ABSTRACT

The aim of the thesis was to establish the effect of short-term ambient air pollutant concentration changes on asthma exacerbation and symptom variability.

The study concerned 147 child patients (age 6 - 18 years) and 304 adult patients (age 19 - 62 years) with confirmed diagnosis of asthma. Their respiratory symptoms and other complaints were recorded in diaries during the heating season (November 2013 - February 2014) in the high-polluted industrial city of Ostrava, Czech Republic. The concentrations of PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub> were measured and provided as smoothed daily maps. GPS coordinates of two addresses of each respondent (the residence and the school/work) were linked with the maps and 24-hour exposure of the respondents to each pollutant was determined, regarding the individuals' daily pattern. The relationships between exposures and health effects were analyzed using Generalized Additive Models (GAM) and expressed as odds ratios per 10 µg/m<sup>3</sup> increase in the mean 24-hour exposure at the same day, and also in lag days (1-5), both separately and as moving averages (1-5).

Significant associations were found between increase of one- to several days exposure to air pollutants and asthma symptom incidence both in children and adults.

## ÚVOD

Astma bronchiale (dále astma) je nevyлечitelná chronická plicní nemoc masového výskytu (postiženo je více než 300 milionů lidí na světě), která je bez adekvátní léčby smrtelná a jejíž prevalence celosvětově roste. V Evropské unii je odhadovaná prevalence astmatu 70 milionů osob (14 %), prevalence v ČR je téměř 8 % celé populace a 12 - 15 % dětí. Astma je nejčastější chronickou nemocí dětského věku (Kašák V. in Kolek V. et al., 2014). Velký počet případů spíše lehkých forem astmatu ve vyspělých zemích je doplněn zatím neodhadnutelně podhodnoceným počtem případů v rozvojových zemích, kde je současně vyšší podíl těžkých a velmi těžkých forem astmatu. Jedná se o komplexní problém s celosvětovým dopadem na veřejné zdravotnictví a stále stoupajícími náklady (Harver, A., Kotses H., 2010).

Astma je neinfekční zánětlivé onemocnění charakteristické zvýšenou reaktivitou na různé stimuly, která vede k bronchiální obstrukci reverzibilní spontánně anebo vlivem terapeutického zásahu. Podstata reakce je zánětlivého typu, v níž je prokázána složka genetická a složka imunitního systému, a také neimunologické mechanismy (Klener, P. (ed.), 2001).

Zatímco imunologické mechanismy jsou již z velké části nejen pochopeny, ale i implementovány v léčbě, v současnosti stoupá význam hlubšího pochopení environmentálních determinant (Newman-Taylor A., 1995).

Mezi faktory prostředí patří jak výskyt alergenů v ovzduší, např. pylů a štěpů pylových zrn, tak znečištění ovzduší běžnými škodlivinami (aerosolové částice frakce např.  $PM_{10}$ , oxidy dusičitý  $NO_2$  a siřičitý  $SO_2$ , v letních měsících ozón), a to jak z hlediska dlouhodobých koncentrací (ročních průměrů v dané lokalitě), tak z hlediska krátkodobých výkyvů (obvykle se jako krátkodobá koncentrace uvádí její denní průměr). Je nepochybné, že determinanty prostředí ovlivňují jak imunitní systém jedince, tak přímo vývoj astmatu. Výzkum vlivu znečištění ovzduší na astmatické pacienty a z těchto výsledků vycházející kroky na úrovni populační prevence, ať už primární anebo sekundární, jsou možným klíčem k zastavení nepříznivého trendu stoupajícího výskytu choroby.

V předkládané disertační práci se soustředím na téma vlivu krátkodobých změn v koncentracích tří hlavních znečišťujících látek v ovzduší topné sezóny -  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  a  $SO_2$  - na výskyt příznaků u astmatických pacientů. Studie byla realizována v Ostravě - jedná se o první studii krátkodobých změn znečištění ovzduší ve vztahu k astmatu, jež byla provedena na Ostravsku.

## Studie vlivu znečištění ovzduší na zhoršení astmatu

### a) ve světě

Vliv krátkodobě zvýšených koncentrací škodlivin v ovzduší na zhoršení astmatických obtíží byl v zahraničí předmětem řady studií, které prokazují variabilní asociace mezi jednotlivými škodlivinami, považovanými za spouštěče akutních projevů astmatu, a příznaky akutních respiračních obtíží a exacerbací astmatu. Pozitivní asociace byla nalezena například mezi respiračními obtížemi astmatiků a zvýšenými koncentracemi SO<sub>2</sub> a PM<sub>10</sub> (Samoli E. et al., 2011), jemných suspendovaných částic (PM<sub>2,5</sub>, velikost částic < 2.5 μm) (Halonen J. I. et al., 2008) nebo CO a NO<sub>2</sub> (Schildcrout J. S. et al., 2006).

Vzhledem k velkému množství již provedených studií jsou oblíbené jejich metaanalýzy a přehledové práce vycházející z desítek publikovaných článků (Tzivian L., 2011). Z metaanalýzy zahrnující rovněž výsledky studie PEACE (Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe) byl získán odhad signifikantního nárůstu astmatických obtíží o 2,8 % na 10 μg/m<sup>3</sup> aerosolových částic PM<sub>10</sub> a 3,1 % na 10 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> (Weinmayr G. et al., 2010).

Zdravotní účinek zvýšených krátkodobých koncentrací, vztažený k jednotkovému nárůstu znečištění, se v provedených studiích liší, což podle Künzliho (Künzli N., 2012) podporuje předpoklad vlivu hladiny dlouhodobé expozice charakteristické pro danou lokalitu, která podporuje vznik chronických patologií. Z hlediska popisu lokality jsou také často studie konstruovány, např. FACES (Fresno Asthmatic Children's Environment Study, 2002-2010), která byla zaměřena na dlouhodobé efekty znečištění ovzduší, ale získaná kohorta byla využita i pro analýzu krátkodobých vlivů znečištění ovzduší (Mann J. K. et al., 2010).

Nadnárodní studie bývají zaměřeny na konkrétní aspekt sdružující různé lokality, např. TRAPCA (Traffic-Related Air Pollution on Childhood Asthma), která sledovala vedle dlouhodobého vlivu NO<sub>2</sub> také působení PM<sub>10</sub> a PM<sub>2,5</sub> (Gehring U. et al., 2002). Geografickou analýzu prevalence dětského astmatu v celosvětovém měřítku i v rámci Evropy poskytla studie ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood); z porovnání jednotlivých fází této studie vyplývá rovněž analýza časová - vývoj trendu choroby (Mallol J. et al., 2013).

Pro sledované škodliviny byly již získány důkazy jejich negativního efektu jak v den zvýšené expozice, tak ve dnech bezprostředně následujících. Doba zpoždění mezi krátkodobě zvýšenou koncentrací škodlivin a jejich zdravotním účinkem je však variabilní. Studie navíc naznačují, že tato doba, nalézáná v rozmezí několika dnů, by mohla být odlišná pro jednotlivé věkové skupiny (Halonen J. I. et al., 2008).

Nejsilnější zdravotní účinek bývá často nalézán v den expozice zvýšené koncentraci škodlivin (Samoli E. et al., 2011, Laurent O. et al., 2008, Delfino R. J. et al., 2002, Segala C. et al., 1998); v některých studiích jsou však dominantní efekty oddáleny, a to různě pro různé škodliviny, např. až 5-tidenní lag v případě  $PM_{2,5}$  či  $NO_3$  (2-denní pro  $NO_2$ ) a 6-tidenní v případě elementárního uhlíku (Mann J. K. et al., 2010).

Sledování nepříznivých vlivů znečištění ovzduší je v literatuře obvykle založeno na hledání vazeb s koncentracemi základních, plošně sledovaných frakcí částic aerosolu tj.  $PM_{10}$  a  $PM_{2,5}$  (např. Atkinson R. W. et al., 2001, Halonen J. I. et al., 2008, Tecer L. H. et al., 2008). Paradigma některými autory používaného rozlišení na „thorakální“ částice ( $PM_{10}$ ), které mohou pronikat do dolních cest dýchacích, a „respirabilní“ částice ( $PM_{2,5}$ ), částečně pronikající až do oblastí výměny plynů v plicích (Brunekreef B., Holgate S. T., 2002, ICRP, 1994) je v současnosti zpřesňováno v různých směrech. Jednak jde o odhady množství inhalovaných částic dle velikostních frakcí např. v závislosti na typu dýchání – nosem anebo ústy, při hlubokém dýchání (Brown J. S. et al., 2013). Dále je pozornost zaměřena na prostorovou variabilitu koncentrace některé frakce např.  $PM_{2,5}$  (Hoek, G. et al., 2002), a třetím směrem je zkoumání stále jemnějších frakcí včetně ultrajemných částí (UFPs) a nanočástic, pro které se uvádí rozlišení  $< 0,1 \mu m$  (Andersen Z. J. et al., 2008, Iskandar, A. et al., 2012).

Z hlediska ovlivnění astmatu, konkrétně frekvence hospitalizací nebo úmrtí ve vztahu k exacerbaci astmatu, je účinek frakce  $PM_{2,5}$  považován za významnější než účinek frakce  $PM_{10}$  (Leikauf G. D. et al., 1995). První zkoumání vlivu UFPs ( $< 0,1 \mu m$ ) na frekvenci hospitalizací pro astma u dětí naopak efekt neprokázalo (Iskandar A. et al., 2012); krátkodobé expozice znečištěnému ovzduší měly vliv, pokud se jednalo o hrubé (frakce  $PM_{10}$ ) a jemné částice (frakce  $PM_{2,5}$ ).

## **b) studie na území ČR**

V našich podmínkách byl vliv krátkodobých koncentrací škodlivin v ovzduší na respirační zdraví astmatických osob zkoumán počátkem 90. let na Sokolovsku, v oblasti zatížené v té době elektrárnami na hnědé uhlí i domácími topeništi. (Peters A. et al., 1997, oba články).

Na Ostravsku, oblasti zatížené po desetiletí vysokými koncentracemi škodlivin v souvislosti s metalurgickým průmyslem, byl dosud zkoumán pouze dlouhodobý vliv znečištění ovzduší z hlediska prevalence astmatu, třebaže se jedná o oblast mimořádně postiženou i z hlediska krátkodobých změn znečištění ovzduší.

V ostravsko-karvinské pánvi dochází snadno ke vzniku smogových situací (v definici dle Zákona ČR) jak z důvodu „uzavření“ přízemních vrstev atmosféry za teplotní inverze, tak kvůli slabému a/nebo nepříznivému proudění vzduchu. V zimních měsících je častější proudění větru ve směru z Polska, odkud přichází „příspěvek“ škodlivin v ovzduší z tamní příhraniční průmyslové oblasti (Blažek, Z. et al., 2010 resp. 2013 – oba zdroje).

V letech 1994 - 1997 byla Ostrava zařazena do střeoevropské průřezové studie CESAR-PHARE (Central European Study of Air Pollution and Respiratory Health), která sledovala prevalenci lékařem potvrzeného astmatu a respiračních symptomů u dětí ve věku 7-11 let. Tato multicentrická studie však neprokázala signifikantní vztah mezi dlouhodobou expozicí znečištěnému ovzduší a výskytem astmatu. (Houthuijs, D. et al., 2001, Leonardí G. S. et al., 2002, Šlachtová H., Kůsová J., 2008). Výsledky studie CESAR byly zahrnuty do větší, multicentrické studie PATY (Pollution and the Young), zaměřené na vztah mezi dlouhodobou expozicí znečištěným ovzduším ( $PM_{10}$ ) a výskytem respiračních příznaků a funkcí plic; studie PATY nenalezla asociaci mezi  $PM_{10}$  a diagnostikovaným astmatem, ani výskytem astmatických příznaků. (Hoek G. et al., 2012).

Na nemocnost dětí do 6 let, prevalenci astmatu a výskyt alergií v Ostravě se zaměřovala studie AV ČR; zjistila signifikantní rozdíly mezi nejvíce zatíženým ostravským obvodem (Radvanice-Bartovice) oproti dalším čtyřem ostravským obvodům (Dostál M. et al., 2009).

Monitorování prevalence alergických onemocnění včetně astmatu u dětí, koordinované Státním zdravotním ústavem v rámci Systému monitorování zdraví a životního prostředí, potvrdilo významně vyšší výskyt astmatu u dětí v ostravsko-karvinské oblasti než v souboru ostatních 15 měst ČR a rovněž vysoké procento astmatických dětí s nedostatečnou kontrolou astmatu v Ostravě (Kratěnová J., Puklová V., 2011). Tato studie však asociaci se znečištěným ovzduším (ani z dlouhodobého hlediska, natož z hlediska krátkodobých změn expozice) nezkoumala.

# HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

## HYPOTÉZY

**H1:** Krátkodobě zvýšené koncentrace škodlivin v ovzduší zvyšují výskyt akutních respiračních obtíží u astmatických pacientů a jejich potřebu úlevových léků.

**H2:** Zvýšení výskytu projevů astmatu je možno pozorovat jak v den zvýšené expozice znečišťujícími látkami ve venkovním ovzduší, tak ve dnech po zvýšené expozici bezprostředně následujících.

**H3:** Dětsí astmatici reagují na expozici krátkodobě zvýšeným koncentracím škodlivin v ovzduší rychleji než dospělí nemocní.

## CÍLE PRÁCE

Hlavním cílem práce je zmapovat, jaký vliv mají krátkodobé změny kvality venkovního ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatických pacientů a s jakou časovou prodlevou dochází k nejsilnějším respiračním obtížím.

Zjištění asociace mezi krátkodobými změnami expozice znečišťujícími látkami v ovzduší v den expozice (lag 0) bude doplněno o odhad oddáleného účinku ve dnech po expozici bezprostředně následujících (lag days 1-5 jak jednotlivě, tak pomocí klouzavých průměrů expozice), přičemž tento vztah bude vyhodnocen v rámci sledované populace zvláště pro děti a zvláště pro dospělé.

Z porovnání výsledků mezi dětskou kohortou a kohortou dospělých bude možno odhadnout obecné schéma dynamiky odpovědi dětského vs. dospělého chronicky nemocného organismu na expozici zvýšeným koncentracím běžných znečišťujících látek ve venkovním ovzduší.

# MATERIÁL A METODIKA

## Studie Astma v Ostravě

V letech 2013-2015 proběhla v Ostravě studie „Hodnocení vlivu krátkodobých změn koncentrací vybraných znečišťujících látek v ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatiků v Ostravě“, podpořená grantem IGA MZ ČR NT 14608-3/2013 a řešená Státním zdravotním ústavem v součinnosti s Lékařskou fakultou Ostravské univerzity.

Pro spolupráci byli osloveni všichni alergologové a kliničtí imunologové, a dále pneumologové, provozující ambulantní praxi v Ostravě (celkem 43 lékařů, následně se 16 z nich rozhodlo se do studie zapojit). Lékaři nabízeli účast ve studii všem svým pacientům, kteří splňovali kritéria zařazení do studie a přišli na pravidelnou kontrolu pro astma v době od 1. 7. 2013 do 15. 10. 2013. Kritérii výběru respondentů byl věk (6-62 let), dříve stanovená a potvrzená diagnosa astmatu v tíži stupně 2-3 dle GINA, reálné bydliště v Ostravě a intence vyplňovat deník astmatických obtíží po dobu 4 měsíců (listopad 2013 - únor 2014). Respondenti, kteří se rozhodli zúčastnit, v případě dětí jejich rodiče/zákonní zástupci, podepsali informovaný souhlas a vyplnili vstupní dotazník. Studie byla schválena Etickými komisemi jak Státního zdravotního ústavu, tak Fakultní nemocnice v Ostravě a Městské nemocnice v Ostravě.

Základem vstupního dotazníku byly otázky na anamnézu včetně rodinné, výskyt atopie a ekzému, podrobný rozbor spouštěčů astmatu, medikaci jak trvalou (kontrolující antiastmatika), tak úlevovou, a kuřáctví včetně pasivního. Součástí dotazníku byla i kompletní baterie otázek testu kontroly astmatu, jakož i otázka na adresu bydliště a pracoviště/školu respondenta, doplněná délkou doby obvykle strávené na uvedených adresách (zvláště v pracovní dny a o víkendech). Vstupní dotazník vyplnilo celkem 748 respondentů (z toho 253 rodičů či zákonných zástupců dětí).

Deník byl připraven pro každodenní vyplňování na formulářích zachycujících vždy 1 týden, a to buď v písemné podobě anebo elektronicky. Jeho základem byly otázky na výskyt astmatických obtíží: kašel, ztížené a hvízdavé dýchání, nutnost užití úlevového léku a počet dávek, omezení denních aktivit, vyhledání lékaře pro akutní astmatické obtíže, pracovní neschopnost/absence ve škole z důvodu zhoršení astmatu, případně hospitalizace. Byla zařazena otázka na výskyt horečky a/nebo virózy ve sledovaném týdnu a byly zaznamenávány údaje o nepřítomnosti respondenta v Ostravě a o místě jeho pobytu mimo Ostravu, pokud tuto informaci poskytl.

Po přepisu byla data z písemných deníků vložena do jedné databáze spolu s daty z elektronických deníků. Při prvním zhodnocení získaných dat spoluřešitelé statistici Dr. M. Malý a Dr. M. Brabec upozornili na rozdíl v trendu odpovědí mezi deníky písemnými a deníky on-line. Ty byly respondentům dostupné skrze unikátní individuální odkaz pouze v aktuální týden a nejvýše v týdnu následujícím, zatímco papírové deníky bylo možno doplnit i zpětně (např. kvůli slíbené odměně za vyplňování); u písemných deníků bylo identifikováno riziko snížené důvěryhodnosti dat. Proto byly další výpočty prováděny pouze na datech získaných elektronicky, od 147 dětí (jejich rodičů a zákonných zástupců) a 304 dospělých.

Zdrojem informací o znečištění ovzduší byly hodnoty koncentrací  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  a  $SO_2$  měřené rutinně (ČHMÚ) a poskytnuté ve formě částečně zhmlazených map čtvercové sítě 500 x 500 m. Adresy bydliště a pracoviště/školy respondentů byly digitalizovány a propojeny s mapami 24-hodinových koncentrací. Expozice respondentů byly vypočítány za den jako součet hodin v koncentraci na adrese doma, dále hodin (v pracovní dny) v koncentraci na adrese pracoviště/školy a třetí položkou byl dopočet hodin do 24 za den, s použitím 10 % useknutého průměru koncentrací ve všech čtvercích mapy, pokrývajících zájmové území.

Faktory počasí byly monitorovány na meteorologické stanici ČHMÚ v Ostravě-Porubě; z hodnot teploty, vlhkosti a rychlosti větru byly vypočítány hodnoty pocitové teploty AT (apparent temperature, Steadman, 1994).

Data ze vstupního dotazníku byla popsána pomocí absolutních a relativních četností. Zdravotní projevy zaznamenané v denících byly analyzovány vícenásobnou logistickou regresí s využitím vypočtených hodnot expozičních, po korekci na vybrané rušivé proměnné (longitudinální efekt jedince, faktor volného vs. pracovního dne a AT), na datovém souboru očištěném od osobo-dní s udaným výskytem horečky a/nebo virózy, pokud se nejednalo o analýzu výskytu horečnatých onemocnění, která byla prováděna na všech získaných osobo-dnech.

Byly použity generalizované aditivní modely (GAM), síla asociace byla vyjádřena jako poměr šancí (OR) nárůstu respiračních obtíží při zvýšení koncentrace dané škodliviny o  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , v 95% intervalu statistické spolehlivosti. Byla hodnocena asociace mezi výskytem zdravotního ukazatele a expozičními sledovanými škodlivinami v den expozice (lag 0), a dále byl hodnocen oddálený efekt expozice v předchozích dnech, a to jak jednotlivě (lag 1-5), tak pomocí klouzavých průměrů expozice za 1-5 dní (avg 1-5). Ve vlastních výpočtech (264 modelů okamžitých a zpožděných účinků na projevy astmatu + 18 modelů u analýzy výskytu horečky a/nebo virózy) jsem vycházela z výsledného modelu získaného během řešení projektu Dr. M. Brabcem a Dr. M. Malým.

# VÝSLEDKY

## a) popisné výsledky

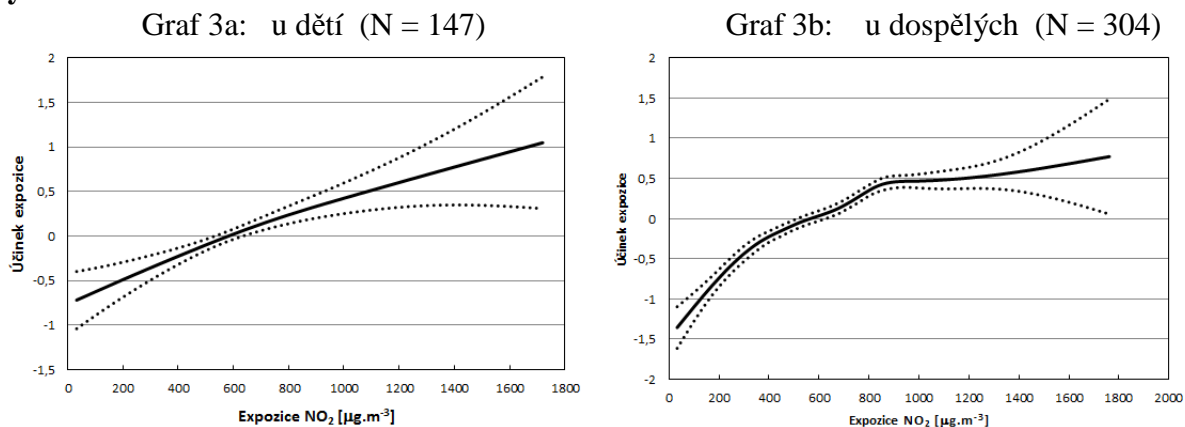
Data ze vstupních dotazníků: v souboru dětí (N = 147) byla převaha chlapců (63,3 %) nad dívkami a lehčího stupně astmatu (lehké persistující astma - GINA 2) 66,7 % oproti těžšímu (středně těžké persistující astma - GINA 3). V kohortě dospělých (N = 304) byla značná převaha žen (74,3%) a také více osob s pokročilejšími fázemi nemoci (49,7% GINA 3 a 3,9% - 12 osob - GINA 4). Výskyt alergií v osobní anamnéze u dospělých (83,2 %) byl obdobný jako u dětí (78,9 %), avšak výrazně menší procento dospělých udalo výskyt atopického ekzému během života (26,6 %) oproti dětem (41,1 %). Většina pacientů (96,5 % dětí a 88,5 % dospělých) uvedla zhoršování astmatických obtíží v některém období roku, nejčastěji na podzim a/nebo v zimě.

Podle výsledků testu kontroly astmatu před započítáním studie vykazovalo 30,0 % úplnou kontrolu, 47,1 % částečnou kontrolu a 22,9 % dětí nedostatečnou kontrolu astmatu. U dospělých byl zřetelně vyšší podíl hůře zvládané nemoci: jen 18,5 % dospělých respondentů mělo úplnou kontrolou astmatu, 39,4 % částečnou a 42,1 % nedostatečnou kontrolu astmatu. (Další údaje včetně přehledu spouštěčů astmatu a jejich relativních četností, socioekonomických faktorů respondentů a jiné jsou uvedeny v disertační práci.)

## b) Výsledky modelů

Zdravotní stav respondentů studie byl sledován od 28. 10. 2013 do 2. 3. 2014 deníkovou formou. Účinek expozice jednotlivým škodlivinám byl hodnocen pomocí modelů GAM zvláště pro děti a zvláště pro dospělé pro čtyři sledované zdravotní výstupy: kašel, ztížené a/nebo hvízdavé dýchání, omezení denních aktivit (sdružená kategorie omezení denních aktivit doma a/nebo ve škole/v práci a/nebo při sportu) a užití úlevové dávky (odpověď ano/ne). Vzhledem k rozsahu tohoto autoreferátu není možné uvádět kompletní výsledky; bude proto předložena pouze malá část, pro jeden sledovaný projev a jednu znečišťující látku, nejprve graficky a poté výsledky výpočtů vlastní analytické části.

### Graf 1: Účinek expozice NO<sub>2</sub> na pravděpodobnost výskytu ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání



Zřetelný, signifikantní vztah mezi nárůstem expozice NO<sub>2</sub> a zvýšeným výskytem ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání je evidentní jak u dětí, tak u dospělých.

Rozestup hraničních linií (tečkovaně) odpovídá šířce intervalu spolehlivosti a souvisí s počtem datových bodů - osob, pro které byla vypočtena daná hodnota expozice, jež je v grafu vyjádřena jako summa hodinových expozic za 24 hodin. V případě dospělých (početně dvojnásobné kohorty) je asociace určena přesněji ve větším rozmezí hodnocených expozic a k širšímu rozestupu hraničních linií dochází až u vyšších hodnot expozic než u dětí.

Účinek zvýšené expozice NO<sub>2</sub> na výskyt ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání u dětí byl nejsilnější v den expozice (lag 0), OR = 1,306 (1,180 - 1,446). Z hlediska klouzavých průměrů, poměr šancí OR stoupal od asociace se zvýšením jednodenního průměru, z hodnoty 1,305, až na téměř dvojnásobek nárůstu šance, OR = 1,593, u asociace pravděpodobnosti zdravotního výstupu se zvýšením pětidenního klouzavého průměru (avg 5). U dospělých expozice NO<sub>2</sub> nejvíce ovlivňovala výskyt ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání v den expozice, zvýšením poměru šancí o 37% při zvýšení o 10 µg/m<sup>3</sup>. Klouzavé průměry avg 2-5 mají srovnatelný efekt: OR se pohybují mezi 1,453 a 1,494 s 95%CI od (1,392-1,516) do (1,418-1,573) - jsou uváděny takto, protože nejvyšší OR není spjato s nejnižším (ideálním) AIC, jež je kromě p-hodnoty měřítkem spolehlivosti a vypovídací hodnoty výpočtu. Pro všechna uvedená OR však byly p-hodnoty < 0,001.

Vliv všech tří sledovaných škodlivin měl signifikantní účinek na výskyt ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání, u dětí i u dospělých ve všech analyzovaných klouzavých průměrech (avg 1-5) i z hlediska okamžitého a oddáleného efektu jednodenní expozice (lag 0-5), kromě jednoho případu, u dětí lag 5 u SO<sub>2</sub>, kdy se jednalo o hraničně významný efekt.

NO<sub>2</sub> a SO<sub>2</sub> ovlivňovaly zdravotní stav ve více případech s menší časovou prodlevou než PM<sub>10</sub>, nicméně u dospělých i pro PM<sub>10</sub> byl prokázán nejvyšší jednodenní efekt v den expozice, případně také v den těsně následující. U dětí byla zaznamenána nejsilnější reakce na znečištění ovzduší NO<sub>2</sub> a SO<sub>2</sub> téhož dne anebo den následující po expozici (lag 1), zatímco u PM<sub>10</sub> až 5. den po expozici (lag 5).

Krátkodobé zvýšení žádné ze sledovaných škodlivin v den expozice resp. v jednodenním klouzavém průměru expozice nemělo signifikantní efekt na výskyt horečky a/nebo virózy ani u dětí, ani u dospělých. V delším časovém intervalu se výsledky mezi oběma kohortami liší: u dětí byla nalezena signifikantní asociace se změnou třídenního klouzavého průměru SO<sub>2</sub> a pětidenního klouzavého průměru všech tří sledovaných škodlivin, zatímco u dospělých nebyla prokázána významná vazba s žádnou z nich.

## DISKUSE

Z porovnání údajů o výskytu projevů zhoršení astmatu u dětské kohorty s kohortou dospělých vyplývá, že řada příznaků je u dospělých četnějších. Tuto skutečnost lze vysvětlit s ohledem na fakt, že podíl nemocných s těžšími stupni astmatu (GINA 3 a dokonce někteří s GINA 4) byl u dospělých větší než u sledovaných dětí. Dle testu kontroly astmatu byl u dospělých výrazně vyšší podíl částečné a nedostatečné kontroly astmatu než u dětí. Stupeň kontroly astmatu neodpovídá tíži onemocnění, spíše koresponduje s úspěšností léčby. Současně ale stejné znaky, které definují těžší formy astmatu, jsou prvky, které snižují počet získaných bodů v testu kontroly astmatu, takže lze rovněž říci, že těžší formy onemocnění bývají spjaty s horšími výsledky v testu kontroly astmatu.

Četnost vyhledání lékaře v případě zhoršení obtíží však byla u obou skupin stejná a prevalence pracovní neschopnosti dospělých z důvodu zhoršení astmatu (medián 0,4 / 100 osobo-dní) byla dokonce výrazně nižší než prevalence dětských absencí ve škole pro astma (medián 0,9 / 100 osobo-dní). Sociálně-ekonomický faktor je v tomto pravděpodobně určující.

Vyšší četnost příznaků u dospělých oproti sledovaným dětem může být způsobena nejen pokročilostí základní choroby, ale i menší spoluprací dospělých v rámci léčby (compliance), spolu s relativně zesílenou pravidelnou „zimní“ medikací zejména dětí, o které nás informovali na studii spolupracující lékaři a která vedla k potlačení projevů astmatu, a tím i k menší potřebě úlevové medikace u dětí.

Výsledky analýzy časových řad obvykle vycházely silnější u dospělých jak z hlediska statistické významnosti, což je bezpochyby způsobeno velikostí sledovaného vzorku ( $N = 304$  vs. 147 respondentů dětských), tak někdy i z hlediska OR (především v případě  $PM_{10}$ ); tento rozdíl může být způsoben nižší tolerancí k zátěži přídatkem znečištění ovzduší při pokročilejším stupni choroby. Vyšší hodnoty OR u některých příznaků u dětí a v případě  $NO_2$  a  $SO_2$  zase naopak potvrzují předpoklad větší citlivosti nedovyvinutého organismu.

Účinek expozice byl ve všech sledovaných případech silnější v případě zvýšení klouzavého průměru než prosté zvýšení jednodenní koncentrace škodlivin v kterémkoliv „vítězném“ dni (tj. dni nejsilnějšího prokázaného signifikantního efektu), předcházejícím expozici anebo v den expozice (lag 0). Často byl efekt nejsilnější v nejdelších klouzavých průměrech. Tuto skutečnost lze vysvětlit vyčerpáním tolerančních mechanismů při přetrvávání zvýšených koncentrací škodlivin více dnů po sobě následujících, což je popsáno právě klouzavým průměrem, zatímco ojedinělé jednodenní zvýšení expozice nemá tak silný efekt (při jeho kvantifikaci pomocí OR). V literatuře jsou již jasné důkazy, že zvýšené 24-

hodinové expozice PM<sub>10</sub> vedou ke zvýšení morbidity i mortality jak bezprostředně (v den expozice), tak v dalších dnech, přičemž opakovaná expozice (po více po sobě následujících dnech) může mít větší zdravotní efekt než je důsledek expozice v jednotlivých dnech (REVIHAAP, 2013).

Porovnávání výsledků s již publikovanými pracemi je komplikováno značnou různorodostí provedených studií, a to jak z hlediska sledovaných zdravotních výstupů, tak metodiky. Často se jedná o jiné zaměření z hlediska výběru vzorku (jiná věková skupina a/nebo tíže astmatu), a dále výběru a definice příznaků. Nejpodstatnější rozdíly jsou však v uvažování o oddálených krátkodobých efektech; některé studie hodnotily klouzavé průměry třeba jen v rozmezí 0-2 dnů (Samoli E. et al., 2011), zatímco jiné upozorňují na přetrvání efektu i více než týden (Peel J. L. et al., 2005).

Metaanalýza zaměřená na dětské astma, zahrnující 36 studií krátkodobých účinků PM<sub>10</sub> a 24 studií zkoumajících vliv NO<sub>2</sub>, zvolila pro výpočty pouze lag 1 resp. 0-1, bez ohledu na to, který lag vycházel ve zdrojových studiích nejvíce významný (Weinmayr G. et al., 2010). V metaanalýze G. Weinmayrové navíc byly symptomy hodnoceny komplexně, se zahrnutím těch, které nejsou specifické pro astma, případně jsou přímo jinou diagnosou (např. výskyt bronchitidy). Pokud jsou s takto definovanými výstupy porovnány cílenější otázky našeho projektu, zaměřené na symptomy specifické pro astma, není překvapením, že nalézaná vazba vyznívá silnější. Signifikantní nárůst výskytu obtíží ve sdružené kategorii ztížené a/nebo hvízdavé dýchání byl u dětí o 7,2 % na 10 µg/m<sup>3</sup> aerosolových částic PM<sub>10</sub> (srv. 2,8 % v metaanalýze Weinmayrové) a 30,6 % na 10 µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> (srv. 3,1 %). Takto více než dvojnásobně resp. řádově silnější výsledky však jistě nelze vysvětlit pouze definatoricky z hlediska zvoleného zdravotního parametru.

Příčinou rozdílu hodnot vyjadřujících vliv krátkodobých zvýšení expozice na sledovanou závisle proměnnou by mohla být jiná dlouhodobá hladina znečištění ovzduší v dané oblasti. V Ostravě znečištění ovzduší po velkou část roku dosahuje nadlimitních hodnot. Taková zátěž pro tamní obyvatelstvo, a zejména citlivé skupiny populace, například astmatiky, může představovat již sama o sobě vyčerpání a překročení jejich kompenzačních mechanismů. I malý přídavek k průměrné/běžné hladině znečištění ovzduší může znamenat natolik velkou akcesorní zátěž, že poměr šancí zdravotního projevu vztažený k jednotce zvýšení expozice vychází vyšší než v metaanalýze, zahrnující výsledky získané v mnohem méně zatížených oblastech.

Podrobné číselné porovnání dosažených výsledků (včetně jejich statistické významnosti) s dalšími články je provedeno v rámci disertační práce.

## **Srovnání dosažených výsledků s předběžnými hypotézami**

**H1:** Krátkodobě zvýšené koncentrace škodlivin v ovzduší zvyšují výskyt akutních respiračních obtíží u astmatických pacientů a jejich potřebu úlevových léků.

Tato hypotéza nepochybně byla potvrzena jak u dětských, tak u dospělých respondentů.

**H2:** Zvýšení výskytu projevů astmatu je možno pozorovat jak v den zvýšené expozice znečišťujícími látkám ve venkovním ovzduší, tak ve dnech po zvýšené expozici bezprostředně následujících.

Hypotéza H2 rovněž byla potvrzena, v některých případech byl dokonce efekt zvýšené expozice větší v následujících dnech než v den expozice (obvykle s jednodenním zpožděním). V případě klouzavých průměrů bylo zvýšení vícedenního průměru pravidelně spjato s vyšším nárůstem šancí zdravotní obtíže než v kterémkoliv dni maximálního jednodenního efektu (ať již se jednalo o den expozice (lag 0) anebo některý z dní oddáleného účinku (lag 1-5); často byl nejsilnější efekt spojen s nejdelšími (čtyř- anebo pětidenními) klouzavými průměry.

**H3:** Dětsí astmatici reagují na expozici krátkodobě zvýšeným koncentracím škodlivin v ovzduší rychleji než dospělí nemocní.

Hypotézu H3 se nepodařilo prokázat. Pokud se orientujeme podle maximálního zvýšení šance v rámci statisticky významných výsledků, u dospělých byly reakce na krátkodobé změny znečištění ovzduší stejně rychlé anebo někdy i rychlejší než u dětí, z hlediska několikadenních průměrů expozice. U dětí byl nejvyšší efekt nalézán obvykle v nejdelším, pětidenním klouzavém průměru, zatímco u dospělých byl „vítězný“ klouzavý průměr často dvoudenní. V analýzách asociací jednodenních expozic byl však v obou skupinách prokázán maximální efekt nejčastěji v den expozice (lag 0), tedy děti i dospělí reagovali stejně rychle.

## **Zhodnocení dosažení cílů práce**

Hlavního cíle práce, tedy zmapovat, jaký vliv mají krátkodobé změny kvality venkovního ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatických pacientů a s jakou časovou prodlevou dochází k nejsilnějším respiračním obtížím, bylo dosaženo.

Asociace mezi krátkodobými změnami expozice znečišťujícími látkám v ovzduší v den expozice (lag 0) byla doplněna o odhad oddáleného účinku ve dnech po expozici bezprostředně následujících (lag days 1-5 jak jednotlivě, tak pomocí klouzavých průměrů expozice), přičemž tento vztah byl hodnocen v rámci sledované populace zvlášť pro děti a zvlášť pro dospělé.

Z porovnání výsledků mezi dětskou kohortou a kohortou dospělých lze odhadovat obecné rozdíly mezi odpovědí dětského vs. dospělého chronicky nemocného

organismu na expozici zvýšeným koncentracím běžných znečišťujících látek ve venkovním ovzduší jen v omezené míře, neboť obě kohorty nebyly zcela srovnatelné ani z hlediska počtu respondentů, ani z hlediska dalších faktorů, například podílu pokročilejších fází nemoci.

V průběhu zpracování získaných dat se ukázalo být užitečným neporovnávat děti vs. dospělé, ale snažit se o co nejpřesnější odhad asociací v rámci každé z kohort. Pokud by takto získané závěry měly být srovnány navzájem, lze snad opatrně připustit, že reakce dospělého, leč pokročileji chronicky nemocného organismu, dosahuje svého maxima v menším odstupu od zvýšení expozice, pokud je tato definována několikadenním klouzavým průměrem expozic v přecházející dny, než maximální odpovědi dětské.

V případě hodnocení účinku zvýšených jednodenních expozic obě kohorty vykazovaly nejsilnější reakci prakticky stejně rychle, a to nejčastěji v den expozice.

## ZÁVĚRY

Byla zjištěna asociace mezi zvýšením denní i několikadenní expozice sledovaným škodlivinám ve venkovním ovzduší a nárůstem četnosti zdravotních projevů astmatických pacientů; vazba byla ve většině případů statisticky významná.

Bylo prokázáno, že krátkodobé změny expozice NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> a PM<sub>10</sub> mají vliv na zhoršení astmatu u dětí i u dospělých, a to jak z hlediska bezprostředního, tak oddáleného či kumulativního účinku. Při jeho sledování byl zjištěn podstatnější vliv nárůstu několikadenní expozice sledovaným škodlivinám v ovzduší, definované klouzavým průměrem expozice za tyto dny, než účinek nárůstu aktuální expozice v konkrétní den (ať už byl nejsilnější efekt prokázán téhož dne anebo s několikadenním zpožděním).

I na pozadí vysokého znečištění ovzduší (avšak mimo smogové epizody) mají krátkodobé změny koncentrací škodlivin silné účinky na zdravotní stav astmatických pacientů. Naše studie odhalila, že za těchto podmínek je zvýšení šance na výskyt příznaků choroby podstatně vyšší než uvádí metaanalýza výsledků získaných ve studiích provedených na dětech v jiných lokalitách na světě.

Studie přinesla nové informace o ovlivnění zdravotního stavu astmatiků krátkodobě zvýšenými hodnotami znečištění ovzduší v topné sezóně. Jedná se o první studii vlivu krátkodobých zhoršení kvality ovzduší na zdraví astmatických pacientů v podmínkách průmyslového města Ostravy. Současně jde o jednu z nemnoha studií v celosvětovém měřítku, jež byly kromě na děti a/nebo starší osoby (nad 65 let) zaměřeny také na dospělé astmatiky mladšího a středního věku a předmětem jejich zkoumání byly účinky krátkodobých změn znečištění ovzduší.

## SEZNAM ZKRATEK (výběr pro autoreferát)

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>AIC</b>              | Akaikeho informační kritérium   |
| <b>AT</b>               | Apparent Temperature, zdánlivá/pocitová teplota                             |
| <b>BS</b>               | black smoke, částice obsahující uhlík a průměru obvykle < 5 $\mu\text{m}$   |
| <b>ČHMÚ</b>             | Český hydrometeorologický ústav   |
| <b>CHOPN</b>            | chronická obstrukční plicní nemoc   |
| <b>GAM</b>              | Generalized Additive Model  |
| <b>GINA</b>             | Global Initiative for Asthma  |
| <b>GLMM</b>             | Generalized Linear Mixed Model  |
| <b>HEI</b>              | Health Effects Institute  |
| <b>IRZ MZ ČR</b>        | Integrovaný registr znečištění Ministerstva zdravotnictví ČR                |
| <b>LABA</b>             | long acting beta agonists - $\beta$ -2 mimetika s dlouhodobým účinkem       |
| <b>LOESS</b>            | Locally Estimated Scatterplot Smoothing                                     |
| <b>NO<sub>2</sub></b>   | oxid dusičitý   |
| <b>PM</b>               | particulate matter, polétavý prach, prašný aerosol                          |
| <b>PM<sub>10</sub></b>  | částice do aerodynamického průměru 10 $\mu\text{m}$                         |
| <b>PM<sub>2,5</sub></b> | částice do aerodynamického průměru 2,5 $\mu\text{m}$                        |
| <b>PM<sub>1</sub></b>   | částice do aerodynamického průměru 1 $\mu\text{m}$                          |
| <b>(PM<sub>13</sub></b> | částice do aerodynamického průměru blízkého 10 $\mu\text{m}$ )              |
| <b>RABA</b>             | rapid acting beta agonists - $\beta$ -2 mimetika s rychlým nástupem účinku  |
| <b>REVIHAAP</b>         | Review of evidence on health aspects of air pollution                       |
| <b>SABA</b>             | short acting beta agonists - $\beta$ -2 mimetika s krátkodobým účinkem      |
| <b>SAMA</b>             | short acting muscarine antagonists - anticholinergika s krátkodobým účinkem |
| <b>SO<sub>2</sub></b>   | oxid siřičitý   |
| <b>SZÚ</b>              | Státní zdravotní ústav  |
| <b>UFPs</b>             | ultrafine particles, částice do průměru 100 nm                              |

# LITERATURA A DALŠÍ PRAMENY

(v abecedním pořadí)

1. Andersen ZJ, Wahlin P, Raaschou-Nielsen O, Ketzel M, Scheike T, Loft S. Size distribution and total number concentration of ultrafine and accumulation mode particles and hospital admissions in children and the elderly in Copenhagen, Denmark. *Occup Environ Med.* 2008 Jul;65(7):458-66.
2. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), Report 2008. Dostupné on-line: <http://www.wheo.org/docs/ARIA-Report-2008.pdf> [cit.4.9.2016]
3. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, Boumghar A, Forastiere F, Forsberg B, Touloumi G, Schwartz J, Katsouyanni K. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach. Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1860-6.
4. Blažek Z, Černíkovský L, Černý E, Hrbek T, Keder J, Novák M, et al. Hodnocení SVRS v ČR v zimní sezóně 2009-2010. *Ochrana ovzduší.* 2010;(3):13-20.
5. Blažek Z, Černíkovský L, Krajny E, Krejčí B, Ošródko L, Volná V, Wojtylak M. Vliv meteorologických podmínek na kvalitu ovzduší v přeshraniční oblasti Slezska a Moravy. ČHMÚ Praha. 2013. [http://www.chmi.cz/files/portal/docs/poboc/OS/OCO/pdf\\_ooco/publikace.pdf](http://www.chmi.cz/files/portal/docs/poboc/OS/OCO/pdf_ooco/publikace.pdf) [cit. 1. 9.2016].
6. Brown JS, Gordon T, Price O, Asgharian B. Thoracic and respirable particle definitions for human health risk assessment. Part *Fibre Toxicol.* 2013;(10):1-12.
7. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet.* 2002 Oct 19;360(9341):1233-42.
8. Češka R. et al., Interna. Triton 2015, 2., aktualizované vydání.
9. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, McLaren CE. Association of asthma symptoms with peak particulate air pollution and effect modification by anti-inflammatory medication use. *Environ Health Perspect.* 2002 Oct;110(10):A607-17.
10. Desqueyroux H, Pujet JC, Prosper M, Squinazi F, Momas I. Short-term effects of low-level air pollution on respiratory health of adults suffering from moderate to severe asthma. *Environ Res.* 2002 May;89(1):29-37.
11. Dostál M, Pastorková A, Rychlík Š, Švecová V, Rychlíková E, Šrám RJ. Nemocnost dětí v Ostravě 2001 – 2009. *Ochrana ovzduší.* 2011;(5-6): 7-12.
12. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, Gerbase MW, Keller R, Künzli N, Leuenberger P, Probst-Hensch NM, Tschopp JM, Zellweger JP, Rochat T, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U; SAPALDIA Team. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med.* 2007 Dec 6;357(23):2338-47.

13. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. /Applied Longitudinal Analysis/ (2nd ed.), John Wiley & Sons. 2011.
14. Gardiner JC, Luo Z, Roman LA. Fixed effects, random effects and GEE: What are the differences? *Statist Med* 2009; 28: 221–239.
15. Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, Bauer CP, Reinhardt D, Wichmann HE, Heinrich J. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J*. 2002 Apr;19(4):690-8.
16. Greenfacts - <http://www.greenfacts.org/en/particulate-matter-pm/index.htm> [cit. 30.8.2016]
17. Gurková E, Popelková P. *Cent Eur J Public Health* 2015; 23(4):286-291.
18. Halonen J I, Lanki T, Yli-Tuomi T, Kulmala M, Tiittanen P, Pekkanen J: Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax*. 2008;(63):635-641.
19. Harver A, Kotses, H (Eds.). *Asthma, Health and Society: A Public Health Perspective*. Springer. 2010.
20. Hoek G, Meliefste K, Cyrus J, Lewné M, Bellander T, Brauer M, Fischer P, Gehring U, Heinrich J, van Vliet P, Brunekreef B. Spatial variability of fine particle concentrations in three European areas. *Atmospheric Environment*. 2002;(36):4077–4088.
21. Hoek G, Pattenden S, Willers S, Antova T, Fabianova E, Braun-Fahrländer C, Forastiere F, Gehring U, Luttmann-Gibson H, Grize L, Heinrich J, Houthuijs D, Janssen N, Katsnelson B, Kosheleva A, Moshhammer H, Neuberger M, Privalova L, Rudnai P, Speizer F, Slachtova H, Tomaskova H, Zlotkowska R, Fletcher T. PM10, and children's respiratory symptoms and lung function in the PATY study. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):538-47.
22. Houthuijs D, Breugelmans O, Hoek G, Vaskovi E, Mihalikova E, Pastuszka JS, Jirik V, Sachelarescu S, Lolova D, Meliefste K, Uzunova E, Marinescu C, Volf J, de Leeuw F, van de Wiel H, Fletcher T, Lebret E, Brunekreef B. (2001) PM10 and PM2.5 concentrations in Central and Eastern Europe: results from the Cesar study. *Atmospheric environment*. 2001 May. 35(15): 2757-2771.
23. Hruška L. a kolektiv. *Socioekonomický atlas Moravskoslezského kraje, ACCENDO – Centrum pro vědu a výzkum, o.p.s., Ostrava 2012.*
24. Hunger M. Repeated Measurements, GEE. [Elektronický dokument]. Dostupné z: [http://www.en.msc-epidemiologie.med.uni-muenchen.de/download/winter-term-2012\\_13/specialisation\\_epi/hunger\\_gee.pdf](http://www.en.msc-epidemiologie.med.uni-muenchen.de/download/winter-term-2012_13/specialisation_epi/hunger_gee.pdf) [cit. 13.9.2016]
25. ICRP, 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. *Ann. ICRP* 24 (1-3).
26. IRZ MZ ČR - Integrovaný registr znečištění Ministerstva zdravotnictví ČR <http://www.irz.cz/node/85> [cit. 28.8.2016] HEI Special Report: Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Health Effects Institute. Boston, 2003.

27. Iskandar A, Andersen ZJ, Bønnelykke K, Ellermann T, Andersen KK, Bisgaard H. Coarse and fine particles but not ultrafine particles in urban air trigger hospital admission for asthma in children. *Thorax*. 2012;(67):252-257.
28. Jacoby WG. Loess: a nonparametric, graphical tool for depicting relationships between variables. *Electoral Studies*. 2000; 19:577–613.
29. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, Aguilera I, Bouso L, Briggs D, de Marco R, García-Esteban R, Heinrich J, Jarvis D, Maldonado JA, Payo F, Rage E, Vienneau D, Künzli N. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):834-42.
30. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, Bellisario V, Buschka A, Bono R, Brunekreef B, Cai Y, Cirach M, Clavel-Chapelon F, Declercq C, de Marco R, de Nazelle A, Ducret-Stich RE, Ferretti VV, Gerbase MW, Hardy R, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Al Kanaani Z, Keidel D, Kuh D, Le Moual N, Nieuwenhuijsen MJ, Marcon A, Modig I, Pin I, Rochat T, Schindler C, Sugiri D, Stempfelet M, Temam S, Tsai MY, Varraso R, Vienneau D, Vierkötter A, Hansell AL, Krämer U, Probst-Hensch NM, Sunyer J, Künzli N, Kauffmann F. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015 Jun;123(6):613-21.
31. Janert PK. *Data Analysis with Open Source Tools*. O'Reilly Media, Sebastopol CA, 2011
32. Jiřík V, Machaczka O, Miturová H, Tomášek I, Šlachťová H, Janoutová J, Velická H, Janout V. Air Pollution and Potential Health Risk in Ostrava Region – a review. 2016 – přijato k tisku in *Cent Eur J Public Health*, v době dokončení disertační práce bylo již přiděleno identifikační číslo DOI: 10.21101/cejph.a4533.
33. Just J, Ségala C, Sahraoui F, Priol G, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term health effects of particulate and photochemical air pollution in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):899-906.
34. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, Miller BS, Allen DB, Jacobson-Dickman E; Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Feb;170(2):163-70.
35. Kašák V, Nové léky pro léčbu astmatu a CHOPN na našem farmaceutickém trhu. *Alergie*. 2015;17(3):183-189.
36. Kids Health - <http://kidshealth.org/en/kids/asthma-diary.html> [cit. 13.9.2016]
37. Klener P. (ed.) *Vnitřní lékařství*. Galén, 2001 (2. vyd.)
38. Kolek V. et al., *Pneumologie*. Maxdorf 2014. 2., rozšířené vydání.
39. Kotlík B. Analýza dat PM10 na vybraných stanicích v městě Ostrava za období 2006 až 2011. *Ochrana ovzduší*. 2012;(3):19-24.
40. Kratěnová J, Puklová V. Monitoring alergických onemocnění u dětí v ostravsko-karvinské aglomeraci v roce 2006. *Alergie*. 2011;(13, Suppl. 2):30-35.

41. Künzli N, Ackermann-Lieblich U, Brändli O, Tschopp JM, Schindler C, Leuenberger P. Clinically "small" effects of air pollution on FVC have a large public health impact. Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) - team. *Eur Respir J*. 2000 Jan;15(1):131-6.
42. Künzli N. Is air pollution of the 20th century a cause of current asthma hospitalisations? *Thorax*. 2012 Jan;67(1):2-3.
43. Laurenčík M. Excel 2013 práce s databázemi a kontingenčními tabulkami. Grada Publishing, Praha 2014.
44. Laurent O, Pedrono G, Segala C, Filleul L, Havard S, Deguen S, et al. Air pollution, asthma attacks, and socioeconomic deprivation: a small-area case-crossover study. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 1;168(1):58-65.
45. Leikauf GD, Kline S, Albert RE, Baxter CS, Bernstein DI, Buncher CR. Evaluation of a possible association of urban air toxics and asthma. *Environ Health Perspect*. 1995 Sep; 103(Suppl 6): 253–271.
46. Leonardi GS, Houthuijs D, Nikiforov B, Volf J, Rudnai P, Zejda J, et al. Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of Central and Eastern Europe. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):890-8.
47. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, Morrissey BM, Albertson TE. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 Mar;6(2):197-219.
48. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Mar-Apr;41(2):73-85.
49. Mann JK, Balmes JR, Bruckner TA, Mortimer KM, Margolis HG, Pratt B, Hammond SK, Lurmann FW, Tager IB. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect*. 2010 Oct;118(10):1497-502.
50. Mazáková H. Vedlejší účinky inhalačních kortikosteroidů. 2006. Příloha zdravotnických novin: *Lékařské listy* 4/2016. Dostupné elektronicky: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/vedlejsi-ucinky-inhalacnich-kortikosteroidu-171095> [cit.9.9.2016]
51. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59-65.
52. Newman-Taylor A. Environmental determinants of asthma. *Lancet*. 1995 Feb 4;345(8945):296-9.
53. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtos D, Kioumis I, Pitsiou G, Pataka A, Tsakiridis K, Arikas S, Mpakas A, Tsiouda T, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Siminelakis S, Kolettas A, Kessis G, Belevelis T, Zarogoulidis K. Asthma-chronic obstructive

pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6 Suppl 1:S146-51.

54. Peel JL, Tolbert PE, Klein M, Metzger KB, Flanders WD, Todd K, Mulholland JA, Ryan PB, Frumkin H. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology.* 2005 Mar;16(2):164-74.

55. Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Short-term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children. *Eur Respir J.* 1997 Apr;10(4):872 -9. (citace 1997a)

56. Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Medication use modifies the health effects of particulate sulfate air pollution in children with asthma. *Environ Health Perspect.* 1997 Apr;105(4):430–5. (citace 1997b)

57. Peters A, von Klot S, Berglind N, Hörmann A, Löwel H, Nyberg F, Pekkanen J, Perucci CA, Stafoggia M, Sunyer J, Tiittanen P, Forastiere F. Comparison of different methods in analyzing short-term air pollution effects in a cohort study of susceptible individuals. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 2006 Aug; 3:10. Dostupné z: <http://epi-perspectives.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-5573-3-10> [cit. 13.9.2016]

58. Petrů, Vít. Kožní testování v alergologii. Příloha zdravotnických novin: Lékařské listy. 2014/3. Dostupné elektronicky: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/kozni-testovani-v-alergologii-474776> [cit.9.9.2016]

59. Pohunek P, Svobodová T. Průduškové astma v dětském věku. Maxdorf, 2013 (2. vyd.).

60. Pope III CA, Schwartz J. Time series for the analysis of pulmonary health data. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; (154):S229-S233.

61. R Development Core Team, /R: A Language and Environment for Statistical Computing/, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015. URL <http://www.R-project.org/> <<http://www.r-project.org/>> [cit. 3.7.2015]

62. REVIHAAP - Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report. WHO/Europe, 2013. Dostupné on-line <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report> [cit. 30.8.2016]

63. Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ Res.* 2011 Apr;111(3):418-24.

64. Sázellová P, Kasická V, Koval D, Kilár F, Knopp D, Peltre G. Analysis of water extracts from airborne dust samples by capillary isotachopheresis. *J Chromatogr A.* 2003 Mar 21;990(1-2):303-9.

65. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar;117(3):549-56.
66. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, Slaughter JC, Koenig JQ, Shapiro GG. Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol*. 2006 Sep 15;164(6):505-17.
67. Schindler C, Keidel D, Gerbase MW, Zemp E, Bettschart R, Brändli O, Brutsche MH, Burdet L, Karrer W, Knöpfli B, Pons M, Rapp R, Bayer-Oglesby L, Künzli N, Schwartz J, Liu LJ, Ackermann-Liebrich U, Rochat T; SAPALDIA Team. Improvements in PM10 exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of Swiss adults (SAPALDIA). *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Apr 1;179(7):579-87.
68. Segala C, Fauroux B, Just J, Pascual L, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J*. 1998 Mar;11(3):677-85.
69. Sorkness CA, Schatz M, Li JT, Nathan RA, Murray JJ, Marcus P, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Assessing the relative contribution of the Asthma Control Test™ and spirometry in predicting asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Feb;113(2,Suppl):S279.
70. Steadman RG. Norms of apparent temperature in Australia. *Aust Meteorol Mag*. 1994;43(1):1-16.
71. Stroup, WW. *Generalized Linear Mixed Models*. CRC Press. 2012.
72. Soukup P. Nesprávná užívání statistické významnosti a jejich možná řešení. *Data a výzkum - SDA Info*. 2010; 4(2): 77-104.
73. Sunyer J, Atkinson R, Ballester F, Le Tertre A, Ayres J, Forastiere F, Forsberg B, Vonk J, Bisanti L, Anderson R, Schwartz J, Katsouyanni K. Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. *Occup Environ Med*. 2003 Aug; 60(8): e2.
74. Šlachťová H, Kůsová J. Zdravotní dopady znečištěného ovzduší v ostravsko-karvinské oblasti. *Ochrana ovzduší*. 2008;(5-6):24-32.
75. Tecer LH, Alagha O, Karaca F, Tuncel G, Eldes N. Particulate matter (PM(2.5), PM(10-2.5), and PM(10)) and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: a bidirectional case-crossover study. *J Toxicol Environ Health A*. 2008;71(8):512-20.
76. Tomanová M. Václav Žilka a jeho úsilí o využití zobcové flétny při léčení astmatu. 2008. Bakalářská práce. MU Brno. Dostupné on-line: [https://is.muni.cz/th/23016/ff\\_b/Bakalarka.pdf](https://is.muni.cz/th/23016/ff_b/Bakalarka.pdf) [cit.4.9.2016]
77. Tzivian L. Outdoor air pollution and asthma in children. *J Asthma*. 2011 Jun;48(5):470-81.
78. Ufireg final report 2014 – dostupné on-line [http://www.ufireg-central.eu/files/Downloads/UFIREG\\_Handbook\\_2014\\_final.pdf](http://www.ufireg-central.eu/files/Downloads/UFIREG_Handbook_2014_final.pdf) [cit. 30.8.2016]

79. Ufireg, <http://www.ufireg-central.eu/index.php/about-the-topic03> [cit. 30.8.2016]
80. Velická H, Keder J, Brabec M, Malý M, Puklová V, Kazmarová H. Short-term effects of ambient air pollution on asthma symptoms in children. 6.-10.9.2015, Basel. Tropical Medicine and International Health. 2015, 20 (Suppl. 1), s. 264. ISSN 1360-2276. [Elektronický dokument]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12574/epdf>. (citace 2015a)
81. Velická H, Puklová V, Keder J, Brabec M, Malý M, Bobák M et al. Asthma exacerbations and symptom variability in children due to short-term ambient air pollution changes in Ostrava, Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2015; 23(4):292-98. (citace 2015b)
82. Venables WN, Smith DM, the R Core Team. An Introduction to R. Notes on R: A Programming Environment for Data Analysis and Graphics Version 3.2.2 (2015-08-14) [Elektronický dokument] Dostupné na R-console RGUI (64 bit) ze záložky Help>Manuals (in PDF)> Introduction to R jako R-intro.pdf
83. Vondra V, Malý M, Vondrová I, Brejchová M. Výsledky testu aktivity (kontroly) astmatu - Results of Asthma Control Test (ACT). *Alergie*. 2006;8(4):285-90.
84. Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F. Short-term effects of PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010 Apr;118(4):449-57.
85. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 4;18(5):716-25.
86. WHO Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen Denmark, 2000. Second Edition.
87. WHO Air Quality Guidelines global update 2005. Elektronický dokument [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/78638/E90038.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf) [cit.20.9.2016]
88. Wood SN. Generalized Additive Models: An Introduction with R. Chapman and Hall/CRC, New York, 2006
89. Zákon č. 201/2012 Sb., o ochraně ovzduší, ze dne 2. května 2012. Sbírka zákonů České republiky. 2012, částka 69, s. 2786-2847.
90. Zvára K. Základy statistiky v prostředí R. Karolinum, Praha 2013
91. Zvárová J, Malý M. (eds.) Statistické metody v epidemiologii – svazek 1. Karolinum, Praha 2003
92. Zvárová J, Malý M. (eds.) Statistické metody v epidemiologii – svazek 2. Karolinum, Praha 2003
93. Zvárová J. Základy statistiky pro biomedicínské obory. Karolinum, Praha 2011

# SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDKY

MUDr. Heleny Velické, roz. Veselské

## **1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace**

### **Impaktované publikace**

Velická, H., Puklová, V., Keder, J., Brabec, M., Malý, M., Bobak, M., Kotlík, B. Jiřík, V., Janout, V., Kazmarová, H.: Asthma exacerbations and symptom variability in children due to short-term ambient air pollution changes in Ostrava, Czech Republic. Central European Journal of Public Health. 2015, 23 (4) , s. 292-298. ISSN 1210-7778.

(IF = 0,525)

Jiřík, V., Machaczka, O., Miturová, H., Tomášek, I., Šlachtová, H., Janoutová, J., Velická, H., Janout, V.: Air Pollution and Potential Health Risk in Ostrava Region – a review. 2016 – přijato k tisku in Cent Eur J Public Health, bylo již přiděleno identifikační číslo DOI: 10.21101/cejph.a4533.

(IF = 0,525)

### **Příspěvky v zahraničních sbornících - ve vztahu k disertaci**

Velická, H., Keder, J. , Brabec, M. , Malý, M. , Puklová, V. , Kazmarová, H. Short-term effects of ambient air pollution on asthma symptoms in children. 6.-10.9.2015, Basel. Tropical Medicine and International Health. 2015, 20 (Suppl. 1) , s. 264. ISSN 1360-2276. [Elektronický dokument]. Dostupné z:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12574/epdf>.

### **Příspěvky v českých sbornících - ve vztahu k disertaci**

Velická, H., Brabec, M., Malý, M., Keder, J., Puklová, V., Kazmarová, H.: Výskyt respiračních obtíží astmatických pacientů ve vztahu ke krátkodobým zhoršením kvality ovzduší v Ostravě – první výsledky na kohortě dětských astmatiků. In: 20. konference Monitoring zdraví a životního prostředí - souhrnná sdělení: 6.-8.10.2015, Milovy. Praha: SZÚ, 2015. s. 57-58.

Kazmarová, H., Puklová, V., Horálek, J., Kotlík, B., Velická, H.: Výskyt respiračních obtíží astmatických pacientů ve vztahu ke krátkodobým zhoršením kvality ovzduší v Ostravě – úvod do studie. In: 20. konference Monitoring zdraví a životního prostředí - souhrnná sdělení: 6.-8. 10. 2015, Milovy. Praha: SZÚ, 2015. s. 56.

Kazmarová, H., Velická, H., Puklová, V.: Vliv krátkodobých zvýšení koncentrací škodlivin v ovzduší na respirační zdraví astmatických osob - projekt IGA MZ ČR. 1.-3. 10. 2013, Milovy. In: 18. konference zdraví a životní prostředí - souhrnná sdělení: Praha: SZÚ, 2013, s. 55

## **2. Prezentace výsledků na konferencích - ve vztahu k disertaci**

**ISEE Europe Young 2015 2nd Early Career Researchers Conference on Environmental Epidemiology**, Utrecht, 2.-3. 11. 2015, člen Scientific Committee

Poster: Velická, H., Brabec, M., Malý, M., Keder, J., Puklová, V. and Kazmarová, H., Short-Term Effects of Ambient Air Pollution on Asthma Symptoms among Children in Ostrava, Czech Republic.

**ECTMIH (9-th European Congress on Tropical Medicine and International Health)**, Basilej, 6.-10. 9. 2015.

Poster: Velická, H., Keder, J., Brabec, M., Malý, M., Puklová, V. and Kazmarová, H.: Short-Term Effects of Ambient Air Pollution on Asthma Symptoms in Children.

**ISEE-Europe Young/Early Career Researchers Conference on Environmental Epidemiology**, Barcelona, 20.-21. 10. 2014. Poster: Velická, H., Kotlík, B., Keder, J., Brabec, M., Malý, M., Puklová, V., Ostatnická, J. and Kazmarová, H.: Short-Term Effects of Ambient Air Pollution on Asthma Symptoms.

**31. sjezd České a Slovenské společnosti alergologie a klinické imunologie a 14. kongres České a Slovenské imunologické společnosti**, Ostrava, 15.-18. 10. 2014, zvaná přednáška: Vliv znečištění ovzduší na projevy astmatu.

### **3. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace**

#### **Články v češtině**

Kotlík, B., Mikešová, M., Velická, H., Mikuška, P. Kryté zimní haly - specifický typ vnitřního prostředí. *Ochrana ovzduší*. 2013, **25** (3) , 26-30.

Kazmarová, H., Veselská, H.: Řepka olejka - význam z hlediska pylové alergie. *Alergie*. 2008, **10** (1), 25-29.

Kazmarová, H., Kotlík, B., Vrbíková, V., Veselská, H.: Hodnocení zdravotních rizik ze znečištění ovzduší v roce 2006. *Ochrana ovzduší*. 2008, (1), 8-16.

#### **Příspěvky v českých sbornících - bez vztahu k disertaci**

Kazmarová, H., Kotlík, B., Mikešová, M., Velická, H., Vrbíková, V., Hrušková, H., Laňková, I., Mocová, M.: Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí. Subsystem 1. Zdravotní důsledky a rizika znečištění ovzduší. Odborná zpráva za rok 2011. Praha: SZÚ, 2012.

Kazmarová, H., Kotlík, B., Mikešová, M., Velická, H., Vrbíková, V.: Zdravotní důsledky a rizika znečištěného ovzduší. In: *Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva České republiky ve vztahu k životnímu prostředí. Souhrnná zpráva za rok 2009*: Praha: SZÚ, 2010 , s. 10-28.

Velická, H.: MONARO - monitoring akutních respiračních onemocnění. 5.-6.10.2010, Praha. In: *15. konference monitoringu a konference hygieny životního prostředí - souhrnná sdělení*: Praha: SZÚ, 2010, s. 24.

Kazmarová, H., Kotlík, B., Mikešová, M., Velická, H., Vrbíková, V., Laňková, I., Mocová, M.: Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí. Subsystem 1. Zdravotní důsledky a rizika znečištění ovzduší. Odborná zpráva za rok 2008. Praha: SZÚ, 2009.

Kazmarová, H., Kotlík, B., Mikešová, M., Vrbíková, V., Velická, H., Laňková, I.: Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí. Subsystem 1. Zdravotní důsledky a rizika znečištění ovzduší. Odborná zpráva za rok 2007. Praha: SZÚ, 2008.

Kazmarová, H., Kratěnová, J., Kotlík, B., Mikešová, M., Pejřil, P., Veselská, H., Vrbíková, V.: Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí. Subsystem I. Zdravotní důsledky a rizika znečištění ovzduší. Odborná zpráva za rok 2006. Praha: SZÚ, 2007.

Kazmarová, H., Kotlík, B., Veselská, H., Vrbíková, V.: Zdravotní důsledky a rizika znečištěného ovzduší. In: Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva České republiky ve vztahu k životnímu prostředí. Souhrnná zpráva za rok 2006: Praha: SZÚ, 2007 , s. 11-30.

Kazmarová, H., Kotlík, B., Mikešová, M., Pejřil, P., Veselská, H., Vrbíková, V.: Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí. Subsystem I. Zdravotní důsledky a rizika znečištění ovzduší. Odborná zpráva za rok 2005. Praha: SZÚ, 2006.

Kazmarová, H., Kotlík, B., Kvasničková, S., Mikešová, M., Malý, M., Veselská, H., Vrbíková, V.: Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí. Subsystem I. Zdravotní důsledky a rizika znečištění ovzduší. Odborná zpráva za rok 2004. Praha: SZÚ, 2005.

&&&