



Oponentský posudek disertační práce
MUDr. Heleny Velické

Vliv znečištění ovzduší na projevy astmatu

Oponovaná disertační práce je pokusem nalézt odpověď na otázku, jaký vliv mají krátkodobé změny koncentrací PM_{10} , NO_2 a SO_2 znečišťujících venkovní ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatických pacientů pomocí **observační komunitní studie formou dotazníkového šetření**. Disertační práce má 81 stránek, z toho 70 stran vlastního textu ilustrovaného 7 grafy, 14 tabulkami, 93 citacemi použité literatury a doplněna 7 přílohami. Z technického hlediska je provedena pečlivě včetně standardního členění textu a seznamu použitých početných zkratk.

Respirační příznaky a další obtíže u 147 dětí (věk 6 - 18 let) a 304 dospělých (věk 19 - 62 let) s potvrzenou diagnosou astmatu byly sledovány formou denníku po dobu čtyř měsíců topné sezóny (listopad 2013 až únor 2014) v Ostravě, průmyslovém městě již tradičně zatíženém značným znečištěním ovzduší. Adresy bydliště a školy/pracoviště všech respondentů byly digitalizovány a propojeny s částečně zhlazenými mapami 24-hodinových koncentrací PM_{10} , NO_2 a SO_2 . Expozice respondentů jednotlivým škodlivinám byly vypočítány za každý 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 $10 \mu g/m^3$, 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.

Na základě rozboru recentní literatury autorka uvádí, že astma bronchiale je chronická plicní nemoc masového výskytu (postiženo je více než 300 milionů lidí na světě), která bez adekvátní léčby může být 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 % u dětí. Astma je nejčastější chronickou nemocí dětského věku. Velký počet případů spíše lehčích forem astmatu ve vyspělých zemích je doplněn zatím neodhadnutelně podhodnoceným počtem případů v rozvojových zemích, kde je současně vyšší podíl těžkých a velmi těžkých a navíc nedostatečně léčených, nebo neléčených forem astmatu. **Astma představuje komplexní problém s celosvětovým dopadem na veřejné zdravotnictví a stále stoupajícími náklady na léčbu v ekonomicky rozvinutých krajinách což více jako dostatečně zdůvodňuje specifické zaměření oponované dizertace.**

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. V uvedeném kontextu autorka zmiňuje, cituji: “imunologické mechanismy jsou již z velké části nejen pochopeny, ale i implementovány v léčbě”. K uvedenému konstatování je můj první dotaz: **Které imunologické mechanismy má autorka na mysli a jakým způsobem by mohly být využity v rámci preventivních snah?**

Mezi rizikovými faktory prostředí autorka cituje výskyt alergenů v ovzduší, např. pylů a štěpů pylových zrn, znečištění ovzduší běžnými škodlivinami (aerosolové částice frakce např. PM₁₀, oxidy dusičitý NO₂ a siřičitý SO₂, v letních měsících i 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 klinický 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. K tomuto obecnému konstatování směřuje můj druhý dotaz: **Co si autorka představuje konkrétně pod kroky na úrovni populační prevence, které by byly klíčem k zastavení nepříznivého trendu vývoje incidence astmatu?**

V oponované disertační práci se autorka soustředila na vliv krátkodobých změn v koncentracích tří hlavních znečišťujících látek v ovzduší topné sezóny - PM₁₀, NO₂ a SO₂ - na výskyt klinických příznaků u astmatických pacientů.

Studie byla realizována v Ostravě - **jedná se o první studii krátkodobých**

změn znečištění ovzduší ve vztahu k typickým astmatickým potížím, jež byla provedena na Ostravsku. Tuto okolnost oceňuji jako významný příspěvek autorky k dalšímu rozvoji studované problematiky i když observační studie v principu nemohou přispět k prohloubení našich kauzálních, “evidence based” představ, o souvislosti znečištění ovzduší a incidencí průduškového astmatu.

Z hlediska nepříznivého ovlivnění astmatu, konkrétně frekvence hospitalizací nebo úmrtí ve vztah k exacerbaci astmatu, diskusi výsledků recentní literatury autorka uzavírá s tím, že účinek frakce $PM_{2,5}$ je považován za významnější než účinek frakce PM_{10} . První zkoumání vlivu UFPs ($< 0,1 \mu m$) na frekvenci hospitalizací pro astma u dětí naopak efekt neprokázalo; krátkodobé expozice znečištěnému ovzduší měly vliv, pokud se jednalo o hrubé (frakce PM_{10}) a jemné částice (frakce $PM_{2,5}$).

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 letech 1994 - 1997 byla Ostrava zařazena do středoevropské 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. 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; **ani jedna z obou citovaných studií nenalezla asociaci mezi expozicí PM_{10} a incidencí klinicky diagnostikovaného astmatu, ani výskytem astmatických příznaků ve studované populaci. Názor autorky?**

Oponovaná disertace je součástí komplexní 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 ambulanci 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 ochota 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. Dotaz: Samostatně nebo v řízeném rozhovoru? Studie byla schválena Etickými komisemi jak SZÚ, tak Fakultní nemocnice a Městské nemocnice v Ostravě.

Vstupní dotazník vyšetřovaných osob měl standardní strukturu: anamnézu včetně rodinné, výskyt atopie a ekzému, podrobný rozbor spouštěčů astmatu, medikaci jak trvalou (antiastmatika), tak úlevovou, kuřáctví včetně pasivního, klinického stavu astmatu, 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 a/nebo 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.

Co z hlediska oponenta **vysoce oceňuji je skutečnost, že po přepisu byla data z písemných deníků vložena do jedné databáze spolu s daty z elektronických deníků ve snaze pokud možno omezit paměťové zkreslení co je Achilovou patou všech dotazníkových šetření.** 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 PM₁₀, NO₂ a SO₂ měřené rutinně (ČHMÚ) a poskytnuté ve formě částečně zhlazených map čtvercové síť 500 x 500 m.

Faktory počasí byly monitorovány na meteorologické stanici ČHMÚ v Ostravě-Porubě; z hodnot teploty, vlhkosti a rychlosti větru byly vypočítány hodnoty pocitové teploty.

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 expozic, po korekci na vybrané rušivé proměnné na datovém souboru očištěném od osobo-dní s udáním výskytem horečky a/nebo virózy, pokud se nejednalo o analýzu výskytu horečnatých onemocnění, která byla prováděna na všech získaných osobo-dnech.

Plynné sledované škodliviny NO_2 a SO_2 ovlivňovaly zdravotní stav ve více případech s menší časovou prodlevou než PM_{10} , nicméně u dospělých i pro PM_{10} byl prokázán nejvyšší jednodenní efekt v den expozice, případně také v den těsně následující. U dětí byla zaznamenána nejsilnější reakce na znečištění ovzduší NO_2 a SO_2 téhož dne anebo den následující po expozici (lag 1), zatímco u PM_{10} až 5. den po expozici (lag 5).

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, která vedla k potlačení projevů astmatu, a tím i k menší potřebě úlevové medikace u dětí. Rozdíl může být způsoben také nižší tolerancí k zátěži „přídavkem“ znečištění ovzduší při pokročilejším stupni choroby u dospělých. Vyšší hodnoty OR u některých příznaků u dětí a v případě NO_2 a SO_2 zase naopak potvrzují předpoklad větší citlivosti dětského organismu.

Závěr: Oponovaná dizertační práce byla příspěvkem k řešení společensky závažného problému veřejného zdravotnictví. **Autorka prokázala nejen schopnost samostatně tvůrčím způsobem vědecky pracovat, ale prokázala i značné organizační schopnosti potřebné pro komplexní řešení úkolu vyžadujícího nezbytnou koordinaci.** Plánovaný úkol byl v mezích daných zadáním úspěšně splněn. Jedná se o ojedinělou studii jež byla zaměřena nejen na děti, ale také na dospělé astmatiky a předmětem zkoumání byly účinky krátkodobých změn znečištění ovzduší. Proto doporučuji, aby po úspěšné obhajobě oponované dizertační práce byl MUDr. Heleně Velické udělen vědecký titul PhD.

V Praze dne 14. ledna 2017

Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc