

Zanieczyszczenia powietrza a masa urodzeniowa: dotychczasowe osiągnięcia i kierunki dalszych badań

Air pollution and birth weight: past accomplishments and challenges for future research

Anna Merklinger-Gruchała

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego;
działek: prof. dr hab. med. Filip Gołkowski

Streszczenie. Artykuł poglądowy przedstawia w zwięzły i precyzyjny sposób aktualny stan badań nad związkiem pomiędzy narażeniem na zanieczyszczenia powietrza w okresie prenatalnym a masą urodzeniową noworodków. Koncentruje się przede wszystkim na okresach krytycznych w trakcie życia płodowego, a także na populacjach potencjalnie najbardziej wrażliwych na działanie zanieczyszczeń, takich jak płody męskie, płody matek wieloródek, matek palących tytoń i matek powyżej 35. roku życia. W artykule opisano ponadto wyzwania metodologiczne dotyczące badań w zakresie epidemiologii środowiskowej, takie jak kontrolowanie zjawiska zakłócania, oszacowanie wielkości indywidualnej ekspozycji czy problem jednoczesnego narażenia na wiele zanieczyszczeń atmosferycznych.

Słowa kluczowe: zanieczyszczenia powietrza, masa urodzeniowa, płody męskie, okresy krytyczne, wieloródki

Abstract. This review provide concise and precise updates on the latest progress made in the area of research aimed at the association between prenatal air pollution exposure and birth weight of neonates. Especially it focuses on the critical windows of prenatal exposure, potentially sensitive populations such as male fetuses, fetuses of multiparous and smoking mothers, and mothers above 35 years of age. The article also describes the methodological challenges for future research in the area of environmental epidemiology, like controlling of confounding, assessing the individual exposure or problem of simultaneous exposure to many pollutants.

Key words: air pollution, birth weight, critical windows, male fetus, multiparous

Nadesłano: 17.11.2017. Przyjęto do druku: 13.12.2017
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2018; 96 (1): 80–86
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji
dr Anna Merklinger-Gruchała
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
tel.+48 12 25 24 649
email: amerklinger@afm.edu.pl

Wstęp

Epidemiologia i biologia reprodukcyjna dostarczają wielu dowodów wskazujących na większą wrażliwość płodów i noworodków na toksyny środowiskowe w porównaniu z osobami dorosłymi. Do najbardziej wrażliwych okresów w życiu rozwijającego się organizmu zalicza się okres prenatalny, przede wszystkim ze względu na szybkość proliferacji komórek i zmiany w metabolizmie płodu [1]. Narażenie na zanieczyszczenia atmosferyczne w tym okresie może mieć bardzo poważne konsekwencje zdrowotne dla młodego organizmu, takie jak

przedwczesne zakończenie ciąży (przed 37. tygodniem), hipotrofia wewnątrzmaciczna czy mała masa urodzeniowa (<2500 g) [2]. Ekspozycja na zanieczyszczenia atmosferyczne w okresie prenatalnym może prowadzić także do rozwoju wielu chorób przewlekłych w późniejszych latach życia. Sposób oddziaływania niekorzystnych warunków środowiskowych w okresie płodowym na pojawienie się nieodwracalnych zmian strukturalnych i czynnościowych, metabolizmu i funkcji niektórych komórek, tkanek i układów płodu opisuje teoria programowania wewnątrzmacicznego [3]. Zmiany te z jednej strony mają charakter adaptacyjny – warunkują

przetrawanie w niekorzystnym środowisku, z drugiej zaś mogą prowadzić do rozwoju chorób cywilizacyjnych w późniejszym wieku, zarówno w dzieciństwie, jak i w dorosłości. Na przykład przewlekłe niedotlenienie płodu, wywołane zaburzeniami w funkcjonowaniu łożyska w wyniku narażenia matki na działanie tlenu węgla pochodzącego głównie z dymu tytoniowego lub zanieczyszczeń komunikacyjnych, poprzez upośledzenie funkcji neuronów i rozwoju mózgu płodu może doprowadzić do rozwoju chorób neurologicznych manifestujących się przez cały dalszy okres życia [4]. Wśród innych konsekwencji długotrwałej hipoksji płodu wymienić można również zmiany w składzie ciała, tj. zmniejszenie masy mięśniowej płodu w stosunku do tkanki tłuszczowej, a także częstsze występowanie w dorosłości markerów insulinooporności [5] czy nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego [6].

Analizując konsekwencje zdrowotne narażenia na zanieczyszczenia powietrza mierzone tuż po urodzeniu, większość badaczy koncentruje się na badaniu masy urodzeniowej noworodka, uznając ją za dobry wskaźnik kondycji wczesnorozwojowej organizmu. W wielu badaniach masa urodzeniowa traktowana jest jako zmienna binarna, gdzie punktem odcięcia jest górna granica tzw. małej masy urodzeniowej – 2500 g. W latach 50. i 60. XX wieku zaobserwowano, że mała masa urodzeniowa (*low birth weight* – LBW) może wynikać zarówno z przedwczesnego porodu (przed 37. tygodniem ciąży), jak i z opóźnionego wzrostu i rozwoju płodu (*intrauterine growth retardation* – IUGR) [7]. Urodzenie w terminie, lecz z małą masą urodzeniową traktowane jest jako marker dla IUGR, przy założeniu, że niemowlęta urodzone w 37. tygodniu ciąży lub później, ważące mniej niż 2500 g, charakteryzują się ograniczeniem wzrostu, a nie urodziły się małe tylko ze względu na zbyt krótki okres ciąży.

Mimo że masa urodzeniowa (traktowana zarówno jak zmienna ciągła, jak i zmienna binarna – LBW) ma wiele ograniczeń, jest jednak szeroko stosowana w badaniach, w głównej mierze ze względu na jej praktyczność. Można ją bowiem łatwo i precyzyjnie mierzyć, w przeciwieństwie do pomiaru wieku ciążowego czy IUGR, które są znacznie mniej dokładnymi wskaźnikami, a badania ultrasonograficzne wciąż nie są szeroko dostępne we wszystkich krajach [8].

Rodzaje zanieczyszczeń powietrza a masa urodzeniowa

Wczesne badania nad zależnością pomiędzy zanieczyszczeniami atmosferycznymi a kondycją urodzeniową noworodków prowadzone w Chinach i Czechach wskazywały najczęściej na szkodliwość pyłów zawieszonych

(mierzonych jako tzw. całkowity pył zawieszony [*total suspended particles* – TSP]) i dwutlenku siarki (SO₂). Jako główne źródło zanieczyszczeń podawały zaś spalanie paliw kopalnych (głównie węgla o dużej zawartości siarki), przede wszystkim w sektorze komunalnym i mieszkaniowym, przemyśle oraz podczas produkcji i transformacji energii [9].

Z przeprowadzonej ostatnio metaanalizy [10] wynika, że w większości badań odnotowano zmniejszenie masy urodzeniowej lub zwiększenie ryzyka wystąpienia LBW w związku z narażeniem na tlenek węgla (CO), dwutlenek azotu (NO₂) oraz pyły zawieszane mniejsze niż 10 μm i 2,5 μm (PM₁₀ i PM_{2,5}). Większy efekt biologiczny obserwowano, gdy analizowano wpływ średniego poziomu zanieczyszczeń w trakcie całej ciąży w porównaniu z wpływem zanieczyszczeń mierzonych w czasie różnych okresów ciąży. Łączny efekt zmniejszenia masy urodzeniowej wynosił od 11,4 g (95% CI: 6,9–29,7) na każde zwiększenie narażenia na CO o 1 ppm do 28,1 g (95% CI: 11,5–44,8) na każde zwiększenie ekspozycji na NO₂ o 20 ppb. Łączne zwiększenie ryzyka LBW odnotowano w granicach od OR =1,05 (95% CI: 0,99–1,12) na każde zwiększenie narażenia na PM_{2,5} o 10 μg/m³ do OR =1,10 (95% CI: 1,05–1,15) na każde zwiększenie narażenia na PM₁₀ o 20 μg/m³ (ryzyko szacowane w związku z ekspozycją w trakcie całej ciąży). Wyniki były mniej jednoznaczne, jeśli chodzi o ekspozycję na ozon (O₃) i dwutlenek siarki (SO₂).

Okresy krytyczne w trakcie ciąży

W stosunkowo krótkim 9-miesięcznym okresie życia płodowego można wyróżnić krytyczne okresy rozwoju (*critical window*), w których narażenie na czynniki środowiskowe może w znacznym stopniu modulować strukturę oraz funkcje poszczególnych układów i narządów płodu. Rozwój komórkowy zmienia się bowiem w zależności od etapu życia płodowego. W początkowej fazie (zarodkowej) następuje przede wszystkim zwiększenie liczby komórek, zaś od 17. do 31. tygodnia ciąży zachodzi zarówno hiperplazja komórek płodu, jak i hipertrofia (zwiększanie objętości komórek), lecz tempo podziałów komórkowych ulega stabilizacji. Po 31. tygodniu ciąży we wzroście płodu przeważa hipertrofia komórkowa [11]. Dlatego też niekorzystne warunki środowiskowe działające w różnych okresach ciąży mają odmienne konsekwencje. Bodźce środowiskowe ograniczające wzrost płodu, oddziałujące we wczesnym okresie ciąży, odpowiadają za globalne zahamowanie wzrostu, natomiast te działające później wpływają na wstrzymanie rozwoju, ale tylko niektórych tkanek, np. tkanki tłuszczowej i mięśniowej, kluczowe zaś dla przeżycia narządy, takie jak mózg i serce, są oszczędzane.

W odniesieniu do ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza pojawia się jednak pytanie, w którym okresie wpływ toksyn środowiskowych będzie powodował najbardziej dotkliwe skutki zdrowotne. Innymi słowy, czy udało się zidentyfikować taki moment w okresie ciąży, w którym zanieczyszczenia powietrza w największym stopniu wpływają na zmniejszenie masy urodzeniowej?

Z przeglądu badań wynika, że największe znaczenie dla rozwoju płodu ma ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza na początku i w końcowej fazie ciąży. Mechanizmy odpowiedzialne za zmniejszenie masy urodzeniowej w wyniku narażenia na toksyny w I trymestrze ciąży nie zostały jeszcze dobrze poznane. Sądzi się jednak, że zanieczyszczenia atmosferyczne mogą upośledzać funkcje łożyska, które kształtuje się w I trymestrze ciąży i warunkuje dostarczanie do organizmu płodu substancji odżywczych, tlenu oraz przeciwciał od matki. Substancje zawarte w zanieczyszczonym powietrzu, takie jak pyły, mogą wywoływać stres oksydacyjny i uszkadzać DNA komórek łożyska i płodu, a także indukować stan zapalny w łożysku [12]. Mediatory stanu zapalnego są zdolne do zwiększania lepkości krwi, a w konsekwencji do upośledzenia przepływów wewnątrzmacicznych. Substancje zawarte w pyłach zawieszonych mogą się łączyć z receptorami dla łożyskowych czynników wzrostu, będących miernikami rozwoju łożyska, upośledzając jego prawidłowy rozwój [13]. Gdy łożysko przestaje dobrze funkcjonować, może nastąpić ograniczenie wzrostu płodu.

Tę hipotezę potwierdzają badania nad oddziaływaniem zanieczyszczeń pyłowych w I trymestrze ciąży na zmniejszenie masy urodzeniowej. W badaniu brazylijskich noworodków urodzonych w terminie stwierdzono, że zwiększenie ekspozycji na PM_{10} o 10 mg/m^3 wiązało się ze zmniejszeniem masy urodzeniowej o 14 g [14]. W badaniu noworodków krakowskich, również urodzonych w terminie, stwierdzono podobną zależność, tzn. zwiększenie ekspozycji na PM_{10} o $30 \mu\text{m}^3$ (*interquartile range* – IQR [rozstęp międzykwartylowy]) w I trymestrze ciąży skutkowało zmniejszeniem masy urodzeniowej średnio o 14 g [15]. W badaniach prowadzonych na populacji czeskiej zwiększenie ryzyka LBW o 15% wiązało się ze zwiększeniem ekspozycji na TSP o $50 \mu\text{g/m}^3$ [16].

Oprócz zanieczyszczeń pyłowych odnotowano wpływ również innych rodzajów substancji toksycznych zawartych w powietrzu, których zwiększone stężenia w I trymestrze ciąży oddziałują na masę urodzeniową noworodka. Należy do nich SO_2 , którego stężenie w powietrzu zwiększone o $50 \mu\text{g/m}^3$ w I trymestrze może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka LBW o 15% [16].

Niektóre badania wskazują, że zwiększona ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza w ostatnim trymestrze ciąży prowadzi do zmniejszenia masy urodzeniowej.

Sądzi się, że może to być związane z największą dynamiką wzrostu płodu przypadającą właśnie na III trymestr ciąży.

Zaobserwowano, że zwiększone o $10 \mu\text{g/m}^3$ narażenie na pyły PM_{10} w III trymestrze może powodować zmniejszenie masy urodzeniowej noworodków urodzonych w terminie o 11 g [17]. Podobnej wielkości efekt odnotowano także w populacji noworodków kalifornijskich – zwiększenie ekspozycji na PM_{10} o $20 \mu\text{g/m}^3$ wiązało się ze zmniejszeniem masy urodzeniowej o 22 g [18]. Narażenie na CO w ostatnim trymestrze ciąży miało podobny skutek. Zwiększenie ekspozycji na CO o 1 ppm powodowało zwiększenie ryzyka LBW o 8% [19]. Z kolei narażenie na stężenia CO $>5,5$ ppm (średnia 3-miesięczna) podczas ostatniego trymestru zwiększało ryzyko LBW o 22% w populacji noworodków urodzonych w terminie [20].

Wrażliwe populacje

Duże wyzwanie w badaniach nad wpływem zanieczyszczeń atmosferycznych na zdrowie noworodków stanowi badanie populacji wrażliwych na działanie czynników środowiskowych. Istnieją hipotezy, zgodnie z którymi do takich wrażliwych populacji mogą należeć płody męskie, płody kobiet wieloródek i kobiet po 35. roku życia, a także kobiet palących tytoń.

Płody męskie

Wyniki niektórych badań wskazują na większą umieralność płodów męskich niż żeńskich [21], choć w niedawno opublikowanej pracy zespołu z Kalifornii [22] ustalono, że może zachodzić zjawisko odwrotne.

Na większą wrażliwość płodów męskich może wskazywać szybsze tempo wzrostu wewnątrzmacicznego, a co za tym idzie zwiększone zapotrzebowanie na składniki odżywcze i tlen oraz szybsze przepływy wewnątrzmaciczne [23] przy jednoczesnym wolniejszym rozwoju układu immunologicznego i oddechowego, a także zwiększonym narażeniu na infekcje wewnątrzmaciczne.

Czy zatem wpływ zanieczyszczeń na masę urodzeniową jest różny w zależności od płci płodu? Badania przeprowadzone wśród noworodków krakowskich wskazują, że w wyniku narażenia na $PM_{2,5}$ masa urodzeniowa płodów męskich zmniejszyła się w większym stopniu niż masa urodzeniowa płodów żeńskich [24]. Z kolei w pracy analizującej wpływ PM_{10} na masę urodzeniową w zależności od płci, również przeprowadzonej w populacji noworodków krakowskich, nie stwierdzono, by efekt działania tych zanieczyszczeń różnił się u noworodków płci męskiej i żeńskiej [15]. Z przeglądu systematycznego wynika, że istnieją pewne dowody, iż w przypadku matek noszących płody męskie narażone na zanieczyszczenia powietrza w okresie płodowym ryzyko urodzenia dziecka

z małą masą urodzeniową jest większe, ale dowody te są bardzo ograniczone i niejednoznaczne [25].

Wieloródki

Kolejną grupą bardziej wrażliwych na czynniki środowiskowe noworodków mogą być te, które rodzą się jako dzieci wieloródek. U tych kobiet stwierdzono szybsze tempo przepływów pępowinowych niż u pierworódek, a co za tym idzie ułatwioną wymianę matczyno-płodową [26]. Przypuszcza się, że dlatego właśnie masa urodzeniowa dzieci matek wieloródek jest większa od masy urodzeniowej dzieci matek, które rodzą po raz pierwszy. Zwiększone przepływy pępowinowe mogą oznaczać jednak nie tylko skuteczniejsze dostarczanie tlenu i substancji odżywczych do płodu, ale również toksyn środowiskowych, zwłaszcza gdy matka przebywa w środowisku silnie zanieczyszczonym. Ułatwiony przepływ w obszarze krążenia maciczo-łożyskowego u matek wieloródek może się więc przyczyniać do zwiększonej wrażliwości tej grupy kobiet na działanie szkodliwych związków obecnych we wdychanym powietrzu. Tę hipotezę badał zespół badaczy krakowskich [27], przeprowadzając analizy na reprezentatywnej grupie ponad 74 tys. noworodków urodzonych w terminie. Stwierdzono, że po standaryzacji do czynników zakłócających wpływ CO na ryzyko urodzenia dziecka z małą masą urodzeniową był widoczny tylko u matek wieloródek (OR =1,28, 95% CI: 1,06–1,54), podczas gdy u pierworódek takiego efektu nie obserwowano. Wpływ tlenu węgla na ryzyko urodzenia dziecka z LBW różnił się w zależności od liczby posiadanych dzieci, co zostało dodatkowo potwierdzone testem interakcji.

Podobny efekt zaobserwowano także w populacji noworodków kalifornijskich, z tym że dwukrotnie zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z LBW u matek wieloródek było związane z ekspozycją na CO wyłącznie w III trymestrze ciąży. Efekt ten wywoływały stężenia >95. percentyla w porównaniu z narażeniem na stężenia poniżej mediany [20]. W przypadku matek wieloródek to właśnie zanieczyszczenie tlenkiem węgla może być najbardziej znaczące, gdyż w porównaniu z innymi zanieczyszczeniami CO szczególnie łatwo pokonuje barierę łożyskową, wywołując stres oksydacyjny [28]. Przypuszcza się, że liczba dzieci może być modyfikatorem efektu dla zależności pomiędzy zanieczyszczeniami powietrza a ryzykiem LBW, choć konieczne są badania potwierdzające tę obserwację.

Palaczkę tytoniu i matki po 35. roku życia

Palenie tytoniu może nasilać niekorzystne oddziaływanie zanieczyszczeń powietrza na rozwój płodu poprzez zwiększanie odpowiedzi zapalnej i reaktywności dróg

oddechowych [29]. U kobiet ciężarnych narażenie na CO, którego źródłem może być zarówno dym tytoniowy, jak i transport drogowy, zmniejsza dostępność tlenu transportowanego do płodu. Związek ten łatwo przenika przez łożysko i łączy się z hemoglobiną płodu szybciej niż z hemoglobiną matki, a jednocześnie jest wolniej usuwany z krwi płodowej niż z matczynej. W konsekwencji stężenia karboksyhemoglobiny we krwi płodu mogą być dwukrotnie większe niż we krwi matki [30].

Niektóre badania wskazują także, że noworodki urodzone przez kobiety mające ponad 35 lat mogą być bardziej wrażliwe na niekorzystne skutki narażenia na tytoń w okresie prenatalnym [31], a tym samym bardziej podatne na niekorzystne oddziaływanie zanieczyszczeń powietrza. Weryfikacji tych hipotez podjęto się trzech badaczy [19], którzy przeprowadzili analizy w populacji New Jersey, łącząc informacje na temat miejsca zamieszkania matek zawarte w danych rejestrowych urodzeń z danymi pochodzącymi z sieci monitoringu powietrza. Zaobserwowano, że szkodliwy wpływ CO na ryzyko LBW jest większe w przypadku kobiet palących tytoń niż w przypadku kobiet niepalących, jednak efekt ten nie był istotny statystycznie. Stwierdzono natomiast, że jedynie u matek powyżej 35. roku życia narażenie na CO w III trymestrze ciąży istotnie wpływało na zmniejszenie masy urodzeniowej i zwiększało ryzyko LBW, natomiast podobny efekt wśród kobiet <19. roku życia nie był istotny statystycznie.

Dalszych badań wymaga potwierdzenie, czy efekt zanieczyszczeń w podgrupach matek powyżej 35. roku życia oraz palących tytoń różni się istotnie od efektu obserwowanego u ogółu ciężarnych kobiet.

Wyzwania metodologiczne

Większość badań koncentrujących się na ocenie zależności pomiędzy zanieczyszczeniami atmosferycznymi a kondycją zdrowotną noworodków bazuje na danych gromadzonych przez stacje monitoringu powietrza oraz w rejestrze urodzeń. W związku z zastosowaniem takiego sposobu pozyskiwania danych pojawia się kilka wyzwań metodologicznych. Wśród nich można wymienić kontrolowanie zjawiska zakłócania, oszacowanie wielkości indywidualnej ekspozycji czy problem jednoczesnego narażenia na wiele zanieczyszczeń atmosferycznych.

Zjawisko zakłócania

Jednym z problemów metodologicznych występujących w badaniach z zakresu epidemiologii środowiskowej jest trudność w kontrolowaniu tzw. zjawiska zakłócania (*confounding*).

Na masę urodzeniową może wpływać cały szereg czynników, takich jak sposób odżywiania matki przed ciążą i w podczas niej, przybieranie na wadze w okresie

ciąży, wzrost matki, status socjoekonomiczny czy narażenie na bierne i czynne palenie tytoniu, które mogą nawet w większym stopniu oddziaływać na kondycję płodu i noworodka niż same zanieczyszczenia. Ze względu na stosowaną metodologię, polegającą na korzystaniu z wcześniej zgromadzonych danych rejestrowych, często powyższe czynniki nie są uwzględniane. Pojawia się w związku z tym błąd związany ze zjawiskiem zakłócania, którego wielkość trudno oszacować. Na przykład matki, które miały możliwość wyboru miejsca zamieszkania charakteryzującego się lepszą jakością powietrza, to przede wszystkim osoby bardziej zamożne. Osoby te jednocześnie prawdopodobnie inwestują w potomstwo więcej niż rodziny o niższych dochodach. Zatem matki mniej narażone na zanieczyszczenia powietrza są jednocześnie lepiej sytuowane, a co za tym idzie mają lepszą opiekę prenatalną i prowadzą zdrowszy styl życia niż matki mniej narażone i w gorszej sytuacji materialnej. Jeśli takie czynniki, jak status społeczny, dochód czy opieka prenatalna, nie są brane pod uwagę w analizach, może to prowadzić do błędnego oszacowania efektu zanieczyszczeń (przeszacowania wpływu tego czynnika). Z drugiej zaś strony może dochodzić do niedoszacowania efektu ekspozycji ze względu na to, że mieszkańcy miast są zarówno bardziej narażeni na zanieczyszczenia (efekt negatywny), jak i często lepiej wykształceni i z lepszym dostępem do opieki medycznej (efekt pozytywny) niż mieszkańcy wsi. W związku z powyższym efekt zakłócania jest bardzo trudny do kontrolowania w badaniach nad zależnością pomiędzy ekspozycją matek na zanieczyszczenia powietrza a kondycją zdrowotną noworodków.

Badania oparte na danych rejestrowych mają jednak również ewidentne zalety. Jedną z nich jest wykorzystanie analiz na dużej grupie badawczej, co redukuje niepewność związaną z efektem losowym, częstym w badaniach na małych próbach. Dane rejestrowe dotyczące urodzeń zwykle charakteryzują się również dużą kompletnością i często zawierają informacje o ważnych czynnikach ryzyka, takich jak wiek matki, okres trwania ciąży, liczba dzieci, rodzaj wykonywanej pracy zawodowej czy wykształcenie matki. Dwa ostatnie czynniki mogą poniekąd stanowić pewne przybliżenie statusu socjoekonomicznego w sytuacji, gdy pozyskanie dokładniejszych danych nie jest możliwe.

Błąd w oszacowaniu wielkości ekspozycji

Wyniki pomiarów stężeń zanieczyszczeń powietrza pochodzące z rejestrów stacji monitoringu charakteryzują się znaczną kompletnością i dostarczają wysokiej jakości danych w ujęciu czasowym. Nie umożliwiają jednak dobrej oceny w zakresie rozprzestrzeniania się zanieczyszczeń na danym terenie [32].

Metodą umożliwiającą bardziej precyzyjne szacowanie indywidualnej ekspozycji na zanieczyszczenia

powietrza jest metoda LUR (*land-use regression*), która uwzględnia dane przestrzenne, takie jak strumienie ruchu, łączna długość dróg, charakterystyki ruchu samochodów ciężarowych czy gęstość zaludnienia i powierzchnia terenu. Zaletą tej metody jest możliwość modelowania emisji zanieczyszczeń na znacznym terenie, co daje szansę na zwiększenie grupy badawczej. Ostatnio można zaobserwować dynamiczny rozwój przestrzennych metod szacowania ekspozycji na zanieczyszczenia, zwłaszcza stosowanych jako uzupełnienie metod dotychczasowych. Warto wspomnieć o wykorzystaniu zdjęć satelitarnych czy też biomonitoringu, czyli obserwacji stanu środowiska za pomocą określonych gatunków zwierząt lub roślin, takich jak mchy, porosty, skład liści, sierści zwierząt czy sieci pajęczej.

Innym rozwiązaniem metodologicznym umożliwiającym bardziej precyzyjny pomiar narażenia na zanieczyszczenia powietrza jest wykorzystanie osobistych przenośnych rejestratorów zanieczyszczeń umożliwiających ciągły monitoring indywidualnego narażenia, zarówno w dzień, jak i w nocy. Taki sposób rejestracji ekspozycji wykorzystano m.in. w badaniu przeprowadzonym wśród kobiet krakowskich [24]. Ze względu na duże koszty i czasochłonność badania z wykorzystaniem osobistych przyrządów pomiarowych obejmują najczęściej niewielkie próby badawcze, co ogranicza ich reprezentatywność. Z badań porównawczych wynika, że mimo istnienia czasowej i przestrzennej zmienności poziomów zanieczyszczeń powietrza pomiary dokonywane za pomocą przenośnych rejestratorów osobistych i stacji monitoringu powietrza są dobrze skorelowane [33]. Zatem ekstrapolacja pomiarów zanieczyszczeń pochodzących ze stacji monitoringu do ekspozycji indywidualnej może być w takiej sytuacji usprawiedliwiona.

W badaniu wpływu zanieczyszczeń powietrza na zdrowie noworodków błąd w oszacowaniu ekspozycji indywidualnej może pojawić się także, gdy przyjmie się założenie, iż kobiety ciężarne się nie przemieszczają i są stale narażone na poziomy zanieczyszczeń rejestrowane przez najbliższą miejscem zamieszkania stację monitoringu. Problem z oszacowaniem ekspozycji powstaje również, gdy nie ma dostępu do danych o dokładnym miejscu zamieszkania badanych osób. Wtedy jedynym rozwiązaniem wydaje się uśrednianie stężeń zanieczyszczeń ze wszystkich stacji monitoringu w danej lokalizacji. Takie podejście nie wyklucza błędów oszacowania ekspozycji, jednak błąd ten nie będzie miał charakteru systematycznego, tylko losowy, a najpoważniejszą jego konsekwencją będzie osłabienie badanego efektu [34].

Podejście „wielozanieczyszczeniowe”

Wpływ zanieczyszczeń powietrza na stan zdrowia noworodków jest intensywnie badany od przeszło 30 lat, jednak większość badaczy koncentruje się na badaniu wpływu pojedynczego rodzaju zanieczyszczenia. Zaledwie

kilka prac dotyczyło jednoczesnego badania wpływu wielu toksyn środowiskowych na masę urodzeniową noworodków [35].

Podejście „wielozanieczyszczeniowe” (*multi-pollutant approach*), postulowane ostatnio przez niektórych badaczy oraz rekomendowane przez U.S. National Research Council, zakłada, że skoro oddychamy powietrzem będącym mieszaniną różnych substancji, w tym wielu różnorodnych zanieczyszczeń atmosferycznych, na które jesteśmy narażeni jednocześnie, w analizach wpływu zanieczyszczeń na zdrowie należy stosować modelowanie uwzględniające taki właśnie jednoczesny wpływ wielu substancji toksycznych na organizm.

Istnieje kilka sposobów modelowania złożonych efektów wpływu mieszaniny zanieczyszczeń powietrza. Jednym z nich jest zastąpienie badania efektu pojedynczego zanieczyszczenia efektem dotyczącym narażenia na różne źródła emisji zanieczyszczeń [36]. Najprostszym sposobem jest użycie pojedynczego zanieczyszczenia jako markera specyficznego źródła emisji, np. NO₂ jako wskaźnika zanieczyszczeń komunikacyjnych [37]. Stężenia NO₂ w atmosferze korelują bowiem ze wskaźnikami natężenia ruchu oraz stężeniami innych substancji emitowanych w związku z oddziaływaniem transportu drogowego, dlatego można je uznać za dobry marker tego źródła emisji. Niektóre markery nie są jednak aż tak specyficzne. Na przykład tlenek węgla, który jest produktem niecałkowitego procesu spalania paliw zawierających węgiel, jest emitowany do atmosfery zarówno w wyniku transportu drogowego, jak i procesów technologicznych, np. jako produkt uboczny przy produkcji stali.

Innym podejściem proponowanym w przypadku badania wpływu mieszaniny zanieczyszczeń na zdrowie jest zastosowanie metod statystycznych, takich jak analiza głównych składowych (*principal component analysis* – PCA) do identyfikacji źródeł emisji zanieczyszczeń. Umożliwia ona określenie ilości źródeł oraz przybliżony procent ich udziału w całkowitej emisji zanieczyszczeń. Pozwala na wyodrębnienie czynników najbardziej skorelowanych ze sobą zanieczyszczeń, a następnie na klasyfikację poszczególnych czynników i przypisanie ich do konkretnego źródła emisji (np. energetyka, transport czy przemysł wydobywczy metali) [38]. Jedną z zalet tej analizy jest wyodrębnienie czynników, które są wzajemnie ortogonalne, czyli niezależne od siebie. W kolejnych etapach analiz można zatem badać jednoczesny wpływ wielu źródeł zanieczyszczeń na wybrany efekt zdrowotny, unikając problemu współliniowości, który pojawia się, gdy włączamy do modelu wiele skorelowanych wzajemnie predyktorów. A z taką sytuacją mamy do czynienia podczas jednoczesnego analizowania wpływu wielu zanieczyszczeń, które są ze sobą silnie skorelowane (np. PM₁₀ i SO₂).

Ponieważ wzajemne powiązania pomiędzy poszczególnymi rodzajami zanieczyszczeń są skomplikowane i nie do końca poznane, a ich biologiczny wpływ na zdrowie noworodków i fizjologię układu rozrodczego kobiet nie został jeszcze dobrze wyjaśniony, wydaje się, że analizy uwzględniające podejście „wielozanieczyszczeniowe” są interesującym kierunkiem rozwoju badań z zakresu epidemiologii środowiskowej.

Piśmiennictwo

- Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect*, 2000; 108 (Suppl 3): 451
- Shah PS, Balkhair T. Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW births: Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Int*, 2011; 37 (2): 498–516
- Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Drews K. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego. *Ginekol Pol*, 2014; 1 (85): 43–48
- Levy RJ. Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: a public health concern. *Neurotoxicol. Teratol*, 2015; 49: 31–40
- Camm E, Martin-Gronert M, Wright N, et al. Prenatal hypoxia independent of undernutrition promotes molecular markers of insulin resistance in adult offspring. *FASEB J*, 2011; 25 (1): 420–427
- Zhang L. Prenatal hypoxia and cardiac programming. *J Soc Gynecol Investig*, 2005; 12 (1): 2–13
- Ma S, Finch BK. Birth outcome measures and infant mortality. *Popul Res Policy Rev*, 2010; 29 (6): 865–891
- Gjessing HK, Skjaerven R, Wilcox AJ. Errors in gestational age: evidence of bleeding early in pregnancy. *Am J Public Health*, 1999; 89 (2): 213–218
- Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008; 102 (2): 182–190
- Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res*, 2012; 117: 100–111
- Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*, 1971; 109 (1): 166–176
- Peters A, Fröhlich M, Döring A, et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men. Results from the MONICA–Augsburg Study. *Eur Heart J*, 2001; 22 (14): 1198–1204
- Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, Krishnakumar A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential. *Ciencia Saude Coletiva*, 2007; 12 (6): 1591–1602
- Gouveia N, Bremner S, Novaes H. Association between ambient air pollution and birth weight in São Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health*, 2004; 58 (1): 11–17
- Merklinger-Gruchala A, Kapiszewska M. Association between PM10 air pollution and birth weight after full-term pregnancy in Krakow city 1995–2009 – trimester specificity. *Ann Agric Environ Med*, 2015; 22 (2): 265–270
- Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect*, 2000; 108 (2): 173–176
- Chen L, Yang W, Jennison BL, et al. Air pollution and birth weight in northern Nevada, 1991–1999. *Inhal Toxicol*, 2002; 14 (2): 141–157
- Salam MT, Millstein J, Li YF, et al. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study. *Environ. Health Perspect*, 2005; 113 (11): 1638–1644
- Currie J, Neidell M, Schmieder JF. Air pollution and infant health: Lessons from New Jersey. *J Health Econ*, 2009; 28 (3): 688–703
- Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect*, 1999; 107 (1): 17–25

21. Wells JC. Natural selection and sex differences in morbidity and mortality in early life. *J Theor Biol*, 2000; 202 (1): 65–76
22. Orzack SH, Stubblefield JW, Akmaev VR, et al. The human sex ratio from conception to birth. *Proc Nat Acad Sci US*, 2015; 112 (16): E2102–E2111
23. Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark RH. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. *Pediatrics*, 2000; 106 (2): e21–e21
24. Jedrychowski W, Perera F, Mrozek-Budzyn D, et al. Gender differences in fetal growth of newborns exposed prenatally to airborne fine particulate matter. *Environ Res*, 2009; 109 (4): 447–456
25. Ghosh R, Rankin J, Pless-Mullooli T, Glinianaia S. Does the effect of air pollution on pregnancy outcomes differ by gender? A systematic review. *Environ Res*, 2007; 105 (3): 400–408
26. Zalud I, Shaha S. Three-dimensional sonography of the placental and uterine spiral vasculature: Influence of maternal age and parity. *J Clin Ultrasound*, 2008; 36 (7): 391–396
27. Merklinger-Gruchala A, Jasienska G, Kapiszewska M. Parity conditions the risk for low birth weight after maternal exposure to air pollution. *Biodemography Soc Biol*, 2017; 63 (1): 71–86
28. André L, Gouzi F, Thireau J, et al. Carbon monoxide exposure enhances arrhythmia after cardiac stress: involvement of oxidative stress. *Basic Res Cardiol*, 2011; 106 (6): 1235–1246
29. Xu X, Wang L. Synergistic effects of air pollution and personal smoking on adult pulmonary function. *Arch Environ Health*, 1998; 53 (1): 44–53
30. Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG*, 2000; 107 (7): 833–838
31. Cnattingius S. Maternal age modifies the effect of maternal smoking on intrauterine growth retardation but not on late fetal death and placental abruption. *Am J Epidemiol*, 1997; 145 (4): 319–323
32. Basu R, Woodruff TJ, Parker JD, et al. Comparing exposure metrics in the relationship between PM_{2.5} and birth weight in California. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 2004; 14 (5): 391–396
33. Jedrychowski W, Bendkowska I, Flak E, et al. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect*, 2004; 112 (14): 1398–1402
34. Kreienbrock L. Environmental epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I, eds. *Handbook of epidemiology*. Springer Science & Business Media 2007: 985
35. Govarts E, Remy S, Bruckers L, et al. Combined effects of prenatal exposures to environmental chemicals on birth weight. *Int J Environ Res Public Health*, 2016; 13 (5): 495
36. Vedal S, Kaufman JD. What does multi-pollutant air pollution research mean? *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 183 (1): 4–6
37. Beckerman B, Jerrett M, Brook JR, et al. Correlation of nitrogen dioxide with other traffic pollutants near a major expressway. *Atmos Environ*, 2008; 42 (2): 275–290
38. Oakes M, Baxter L, Long TC. Evaluating the application of multipollutant exposure metrics in air pollution health studies. *Environ Int*, 2014; 69: 90–99