

УДК 519.2

© 2011 г. Ю.И. Казмер,

Б.А. Кацнельсон, д-р мед. наук

(Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора),

А.Н. Вараксин, д-р физ.-мат. наук,

В.Г. Панов, канд. физ.-мат. наук

(Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург),

Л.И. Привалова, д-р мед. наук

(Уральский региональный центр экологической эпидемиологии, Екатеринбург)

## ПРИМЕНЕНИЕ БИНАРНОЙ ТЕОРИИ К ОЦЕНКЕ ТИПА КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА РЕСПИРАТОРНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ<sup>1</sup>

Проведен математический анализ влияния диоксидов серы и азота, а также твердых пылевых частиц на возникновение кашля у детей младшего школьного возраста в 13 зонах Свердловской области с помощью так называемой бинарной теории при элиминации влияния наиболее существенных индивидуальных факторов риска путем рестрикции базы данных.

**Ключевые слова:** бинарная теория, тип комбинированного действия токсиантов, рестрикция базы данных, здоровье детей, диоксиды серы и азота, пылевые частицы.

### Введение

Высокая распространенность хронических респираторных заболеваний (ХРЗ) является одной из актуальных проблем экологически обусловленной патологии детского населения, особенно в промышленных городах, характеризующихся загрязнением атмосферы взвешенными частицами и раздражающими газами [1 – 6]. Анализ эколого-эпидемиологической литературы свидетельствует о том, что в качестве факторов риска развития ХРЗ у детей могут быть и другие вредные воздействия на дыхательную систему, связанные с разнообразными источниками загрязнения воздуха, находящимися внутри жилых помещений [7 – 9].

В конкретных условиях того или иного города или городского района относительный вклад всех этих факторов риска может быть различным. Если ставится задача проанализировать влияние техногенного загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения методами эколого-эпидемиологического исследования,

---

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке программы Президиума УрО РАН «Фундаментальные науки – медицине», проект ФН-М № 09-П-2-1027.

то прочие факторы риска, упомянутые выше, могут оказаться помехами (так называемыми «конфаундерами» – confounders), маскирующими или, наоборот, симулирующими эту роль. Поэтому необходимо, с одной стороны, иметь как можно более полную информацию обо всех потенциальных факторах риска, а с другой, – применить такие методы математического анализа данных, которые сделают решение рассматриваемой задачи возможным. Недостаточно изученной проблемой является оценка типа комбинированной пульмонотоксичности разных раздражающих газов (из которых наиболее распространенными загрязнителями атмосферного воздуха городов являются диоксиды серы и азота) и взвешенных частиц. Решение этой проблемы в конкретных условиях загрязнения атмосферы позволит снизить неопределенность оценок, в частности, возможную недооценку создаваемых им рисков для здоровья населения.

Мы попытались подойти к выявлению комбинированного действия указанных загрязняющих веществ на основе понятийного аппарата токсикологии (т.е. используя термины «аддитивность», «субаддитивность, или антагонизм», «сверхаддитивность, или синергизм»), но применительно к материалам эколого-эпидемиологического исследования с помощью построения бинарных моделей, подобно тому, как это было сделано нами ранее в случае оценки комбинированной нефротоксичности свинца и кадмия [10]. Важным методическим отличием данного исследования является то, что для описания комбинированного действия атмосферных загрязнителей на дыхательные пути необходимо «абстрагироваться» от действия «мешающих» факторов риска (конфаундеров), для чего мы использовали вариант ограничения массива данных – так называемую рестрикцию.

### **Материал и методика исследования**

Нами была использована база данных, полученная в поперечном исследовании зависимости респираторного здоровья детей от загрязнения атмосферного воздуха [1], проведенного в 1998-1999 гг. в 13 селитебных зонах 9 городов Свердловской области и г. Череповца (Вологодская область). Группы детей формировались из школьников 2 – 4 классов (возрастной диапазон 7 – 12 лет). Информация о здоровье детей и признаках, могущих играть роль индивидуальных факторов риска, была получена через анкетирование родителей. Для непрерывного мониторинга загрязнения атмосферного воздуха были организованы 13 постов, размещенных как можно ближе к центру зоны проживания и как можно дальше от локальных источников загрязнения воздуха.

Объединенный массив данных насчитывал 5085 детей в возрасте от 7 до 12 лет. В качестве ответной реакции организма на воздействие загрязнителей атмосферного воздуха в настоящей работе рассматривалось наличие любого кашля на протяжении не менее трех месяцев подряд в пределах последних 12 месяцев. Для проведения статистической обработки с помощью бинарной теории количественные показатели концентраций токсикантов перевели в дихотомический вид. Для этого после упорядочения записей базы данных по концентрации какого-либо загрязнителя весь ряд делился на две примерно равные по численности (2500 записей) группы, соответствующие медиане концентраций рассматриваемого загряз-

нителя (диоксид азота, диоксид серы,  $PM_{10}$  и  $PM_{2,5}$ ). После этого рассчитываются средние распространенности кашля  $W$  в двух группах, разделенных по величине одного загрязнителя, а также распространенности  $W$  при разных сочетаниях уровней двух загрязнителей. Таким образом, как отклик, так и предикторы оказываются бинарными переменными, для анализа которых можно применять различные статистические методы. В данной работе на основе полученных оценок  $W$  решается задача определения типа комбинированного действия двух загрязнителей на распространенность кашля у детей.

### Результаты анализа полной базы данных

Рассмотрим влияние на здоровье детей загрязнителей атмосферного воздуха. При решении этой задачи (особенно для двухфакторных эффектов) важное значение имеют возможные корреляции между концентрациями самих загрязнителей. Действительно, при отсутствии корреляций тип комбинированного действия может быть оценен достаточно надежно, а при наличии корреляций возможность такой оценки зависит от вида диаграммы рассеяния, на осях которой отложены концентрации двух загрязнителей. При сильной корреляции определение типа комбинированного действия невозможно в принципе, при умеренной корреляции необходимо экспертно анализировать диаграмму рассеяния.

Расчеты показали, что коэффициенты корреляции между диоксидом серы и остальными загрязнителями очень малы (в пределах 0,03 – 0,05) и статистически незначимы. Напротив, коэффициенты корреляции между диоксидом азота и твердыми частицами достаточно высоки (0,6 – 0,7) и статистически значимы на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ , а коэффициент корреляции между  $PM_{10}$  и  $PM_{2,5}$  по очевидным причинам очень высок:  $r = +0,93$ . Диаграммы рассеяния, демонстрирующие характер связи между загрязнителями, приведены на рис. 1,2.

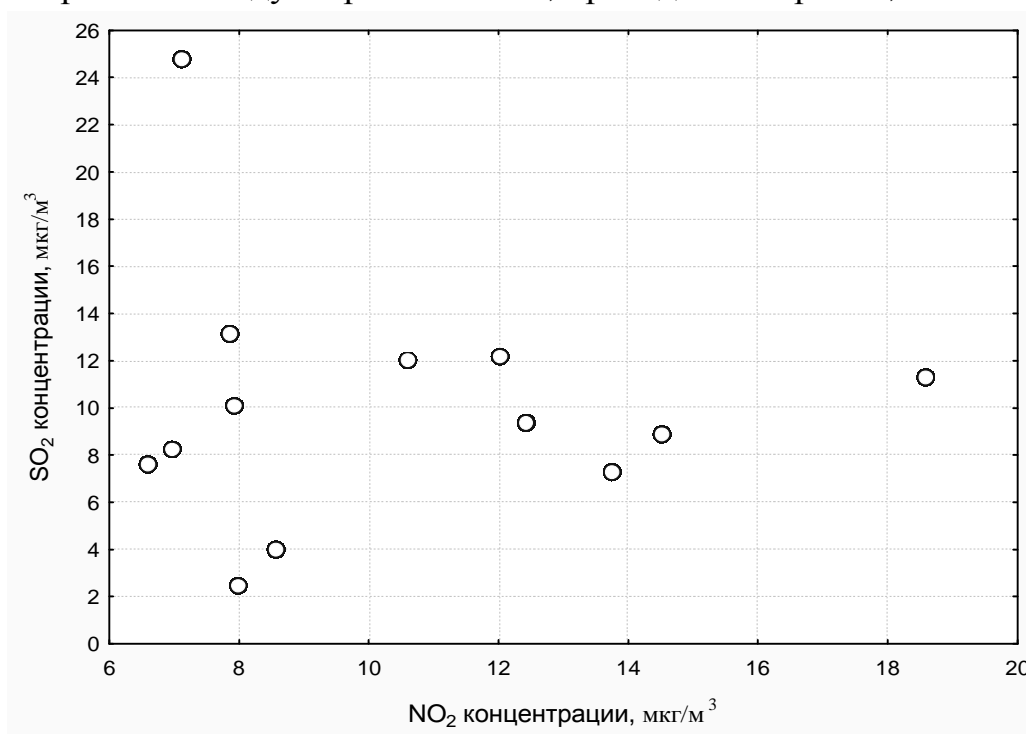


Рис. 1. Диаграмма рассеяния  $NO_2 - SO_2$ .

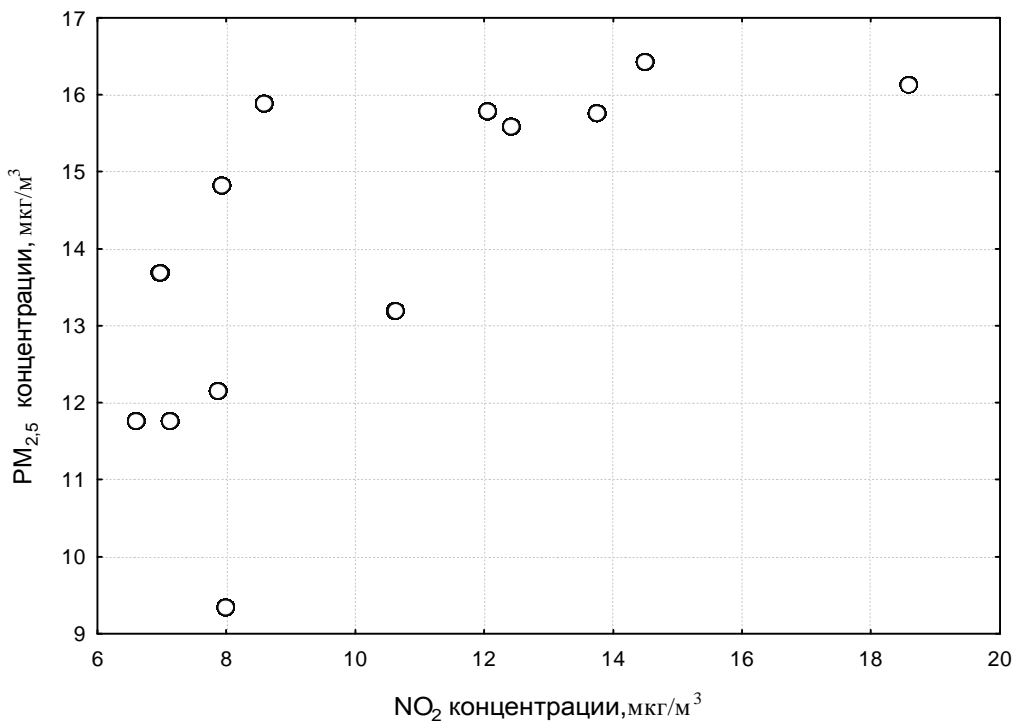


Рис. 2. Диаграмма рассеяния NO<sub>2</sub> – PM<sub>2.5</sub>.

На рис. 1 и 2 коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена соответственно имели значения:  $r = -0,044$ ;  $r_s = -0,039$  и  $r = +0,69$ ;  $r_s = +0,76$ .

Для изучения связей между распространенностью кашля и атмосферными загрязнителями хорошим методическим приемом является перевод концентраций загрязнителей в дихотомическую форму, когда вместо конкретных концентраций используются две градации: 1 – низкий уровень; 2 – высокий уровень (разделение проведено по медиане концентраций). Расчет средних значений концентраций на двух уровнях дает: для диоксида серы «низкий» уровень соответствует концентрации 6.7 мкг/м<sup>3</sup>, «высокий» – 13.9 мкг/м<sup>3</sup>; для диоксида азота – соответственно 7.6 и 13.6; для PM<sub>10</sub> – 18.9 и 24.3; для PM<sub>2.5</sub> – 11.9 и 15.8 мкг/м<sup>3</sup>. Отметим, что все средние значения концентраций оказались ниже среднесуточных ПДК.

Анализ влияния загрязнителей (в дихотомической форме) на распространенность кашля проведен с использованием одно- и двухфакторных таблиц. Для построения этих таблиц были выбраны следующие пары загрязнителей: SO<sub>2</sub> - NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> - PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub> - PM<sub>2.5</sub>. Выбор именно этих пар обусловлен тем, что их концентрации не коррелируют между собой (см. выше), что способствует наиболее корректному определению типа комбинированного действия загрязнителей.

Расчеты показывают, что все однофакторные эффекты (эффекты диоксидов серы и азота, а также пылевых частиц PM<sub>2.5</sub> и PM<sub>10</sub>) очень малы: максимальный эффект дают частицы PM<sub>10</sub>, возрастание концентрации которых с низкого уровня до высокого увеличивает распространенность кашля с  $W_1=23,9\%$  до  $W_2=28,5\%$  (однофакторный эффект  $\Delta W=W_2 - W_1=4,6\%$ ). Двухфакторные эффекты оказываются ненамного выше: максимальный эффект SO<sub>2</sub> и PM<sub>10</sub> равен  $\Delta W=5,8\%$ .

Причины малости эффектов атмосферных загрязнителей понятны: во-первых, это невысокие уровни загрязнения (см. выше); во-вторых, наличие более сильных, чем загрязнение атмосферы, факторов риска возникновения кашля – та-

ких как курение родителей в квартире (пассивное курение ребенка), использование газовой плиты не только для приготовления пищи, но и для обогрева жилища, для сушки белья и др. (бытовые факторы). Для того чтобы влияние загрязнения атмосферы «не потерялось» на фоне других факторов риска, надо исключить из анализа детей, на которых действуют наиболее сильные «бытовые» факторы риска, появление кашля; тогда можно надеяться, что у оставшихся детей влияние атмосферных загрязнителей будет проявляться более явно.

### **Рестрикция данных и «очищенные» эффекты атмосферных загрязнителей**

Ранее проведенный анализ [1, 7 – 9] показал существенную зависимость распространенности кашля от таких индивидуальных (бытовых) факторов риска (ИФР) как пассивное курение, систематическое использование газовой плиты для обогрева и сушки жилищ, наличие плесени в комнате ребенка.

Исключение влияния индивидуальных факторов риска может быть достигнуто ограничением (рестрикцией) базы данных. Такую рестрикцию мы осуществили путем исключения из исходного массива данных тех детей, которые подвергаются воздействию трех ИФР, перечисленных выше. Таким образом, в массиве данных остаются дети, в квартирах которых газовая плита не используется для обогрева, в комнате ребенка нет плесени, а взрослые члены семьи не курят в присутствии детей. В результате такой рестрикции массив сократился до 1965 детей, но остался достаточно численно наполненным для проведения дальнейшего статистического анализа.

Ниже приведена таблица, полученная для данных после рестрикции, которая позволяет рассчитать одно- и двухфакторные эффекты выбранных атмосферных загрязнителей. Таблица показывает, что все загрязнители, кроме  $SO_2$ , дают примерно одинаковый однофакторный эффект в интервале ( $\Delta W = 4,1 - 5,1$ )% ; однофакторный эффект диоксида серы очень мал (менее 2%).

Наличие (существование) этих однофакторных эффектов подтверждается расчетами ранговых коэффициентов корреляции: коэффициенты корреляции Спирмена между распространенностью кашля и  $NO_2$ ,  $PM_{10}$ ,  $PM_{2,5}$  невелики, но статистически значимы (для всех токсикантов  $p < 0,02$ ) за счет большого числа детей; коэффициент корреляции между кашлем и  $SO_2$  очень мал и статистически значимо не отличается от нуля ( $p = 0,72$ ). Двухфакторные эффекты изучаемых пар загрязнителей после рестрикции оказались в интервале (6,0 – 7,2)% , что выше, чем до рестрикции.

Двухфакторные эффекты, отражающие распространенность кашля при разных уровнях концентраций атмосферных загрязнителей (число детей 1965), даны в таблице, а в графическом виде представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3а, статистически значимое увеличение ( $p = 0,029$ ) распространенности кашля с увеличением концентрации диоксида азота получено только на низком уровне диоксида серы ( $\Delta W = 6,0\%$ ). На высоком уровне  $SO_2$  этот эффект «стирается», что говорит в пользу субаддитивности действия данных газов на развитие кашля.

Загрязнитель атмосферы	Уровень 1-го загрязнителя	Уровень 2-го загрязнителя	Число наблюдений	Распространенность кашля, %
Всего			1965	21,2
<i>SO<sub>2</sub></i>	1		1024	20,4
<i>SO<sub>2</sub></i>	2		941	22,0
<i>NO<sub>2</sub></i>	1		1043	19,3
<i>NO<sub>2</sub></i>	2		922	23,3
<i>PM10</i>	1		1091	19,3
<i>PM10</i>	2		874	23,5
<i>PM2.5</i>	1		887	18,4
<i>PM2.5</i>	2		1078	23,5
<i>SO<sub>2</sub> * NO<sub>2</sub></i>	1	1	560	17,7
<i>SO<sub>2</sub> * NO<sub>2</sub></i>	1	2	464	23,7
<i>SO<sub>2</sub> * NO<sub>2</sub></i>	2	1	483	21,1
<i>SO<sub>2</sub> * NO<sub>2</sub></i>	2	2	458	22,9
<i>SO<sub>2</sub> * PM10</i>	1	1	469	17,7
<i>SO<sub>2</sub> * PM10</i>	1	2	555	22,7
<i>SO<sub>2</sub> * PM10</i>	2	1	622	20,6
<i>SO<sub>2</sub> * PM10</i>	2	2	319	24,8
<i>SO<sub>2</sub> * PM2.5</i>	1	1	419	18,1
<i>SO<sub>2</sub> * PM2.5</i>	1	2	605	22,0
<i>SO<sub>2</sub> * PM2.5</i>	2	1	468	18,6
<i>SO<sub>2</sub> * PM2.5</i>	2	2	473	25,4

На рис. 3б мы видим параллельные прямые, позволяющие говорить об аддитивности действия диоксида серы и частиц  $PM_{10}$ , хотя при низком уровне сернистого газа эффект увеличения распространенности кашля при увеличении  $PM_{10}$  ( $\Delta W = 5,0\%$ ) статистически значим ( $p = 0,048$ ), а при высоком оказывается статистически незначим ( $p = 0,143$ ).

Рис. 3в свидетельствует в пользу синергизма действия диоксида серы и тонкой фракции частиц  $PM_{2.5}$ , поскольку статистически значимый эффект увеличения распространенности кашля при увеличении концентрации  $PM_{2.5}$  ( $\Delta W = 6,8\%$ ) получен только при высоком уровне сернистого газа ( $p = 0,012$ ).

Как обычно в статистических исследованиях, справедливость выводов должна подтверждаться независимыми расчетами другими методами. Например, еще один способ анализа типа комбинированного действия атмосферных загрязнителей можно выполнить путем расчета ранговых коэффициентов корреляции (коэффициентов Спирмена  $r_s$ ) между распространенностью кашля и concentra-

цией одного из токсикантов  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{PM}_{2,5}$  в количественной форме на разных уровнях  $\text{SO}_2$ , переведенного в дихотомическую форму.

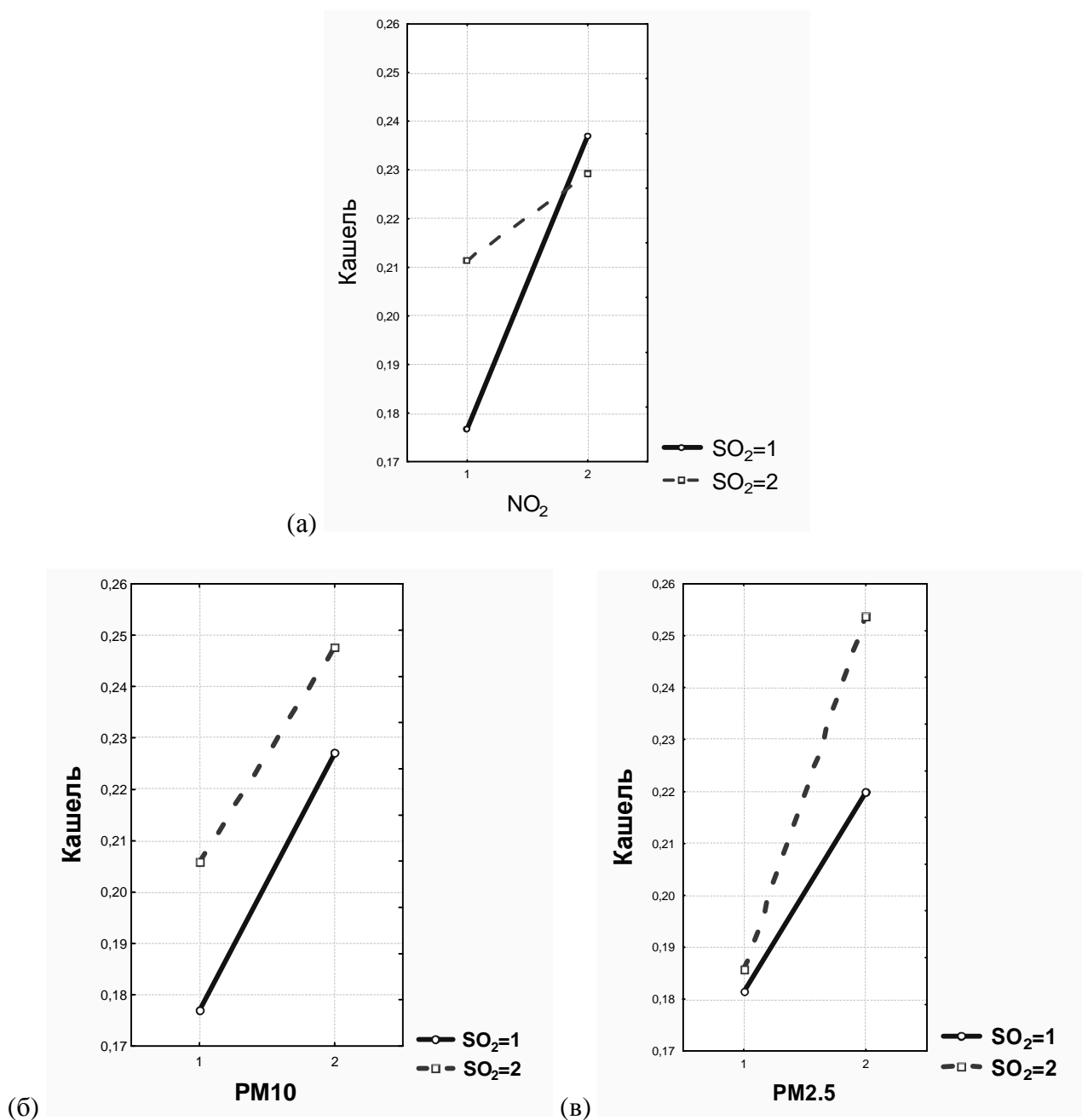


Рис. 3. Распространенность кашля на уровнях токсикантов:

(а) – диоксидов серы и азота; (б) – диоксида серы и  $\text{PM}_{10}$ ; (в) – диоксида серы и  $\text{PM}_{2,5}$ .

Оказалось, что на *низком уровне диоксида серы* ( $\text{SO}_2=1$ ) наблюдаются статистически значимые взаимосвязи между распространенностью кашля и концентрациями  $\text{NO}_2$  ( $r_s = 0,073$ ;  $p = 0,020$ ) и  $\text{PM}_{10}$  ( $r_s = 0,076$ ;  $p = 0,015$ ), представленными в количественной форме; при этом связи между распространенностью кашля и концентрацией  $\text{PM}_{2,5}$  нет ( $r_s = 0,053$ ;  $p = 0,090$ ).

На *высоком уровне диоксида серы* ( $\text{SO}_2=2$ ) наблюдаются статистически значимые взаимосвязи между распространенностью кашля и концентрациями  $\text{PM}_{10}$  ( $r_s = 0,065$ ;  $p = 0,045$ ) и  $\text{PM}_{2,5}$  ( $r_s = 0,071$ ;  $p = 0,030$ ); связи между распространенностью кашля и концентрацией  $\text{NO}_2$  не обнаружено ( $r_s = 0,054$ ;  $p = 0,095$ ).

Наличие статистически значимых связей между распространенностью кашля и концентрациями  $PM_{10}$  на обоих уровнях  $SO_2$  свидетельствует в пользу аддитивного характера действия  $SO_2$  и  $PM_{10}$ . Исчезновение статистически значимой взаимосвязи распространенности кашля с концентрацией  $NO_2$  на высоком уровне диоксида серы при наличии связи на низком уровне  $SO_2$  говорит о субаддитивности действия  $SO_2$  и  $NO_2$ ; появление связи кашля с концентрацией  $PM_{2,5}$  на высоком уровне  $SO_2$  при ее отсутствии на низком уровне  $SO_2$  свидетельствует в пользу более чем аддитивного действия этой пары загрязнителей. Таким образом, метод, основанный на расчетах коэффициентов корреляции, полностью подтверждает выводы, сделанные ранее на основе анализа двухфакторных таблиц для дихотомизированных исходных переменных.

### Заключение

Для определения влияния атмосферных загрязнителей на распространенность кашля у детей использована бинарная теория совместно с процедурой рестрикции, которая позволила изучить характер комбинированного действия загрязнителей после элиминации влияния индивидуальных факторов риска – таких как пассивное курение, использование газовой плиты для обогрева, плесень в комнате ребенка.

Вторым приемом, использованным в работе, является методика анализа ранговых коэффициентов корреляции между распространенностью кашля и атмосферными загрязнителями  $NO_2$ ,  $PM_{2,5}$  и  $PM_{10}$ , представленными в количественной форме, на разных уровнях загрязнителя  $SO_2$ , переведенного в дихотомическую форму.

С помощью этих методических приемов показано, что на тех уровнях воздействия, которые характерны для изучаемого массива данных по 13 городским зонам, комбинированная пульмонотоксичность, оцениваемая по наличию у ребенка длительного кашля, является менее чем аддитивной для сернистого газа и двуокиси азота, аддитивной – для сернистого газа и  $PM_{10}$ , а для диоксида серы и  $PM_{2,5}$  – более чем аддитивной. Заметим также, что присутствие  $SO_2$  изменяет зависимость кашля от  $NO_2$ ,  $PM_{2,5}$  и  $PM_{10}$  несмотря на то, что сам диоксид серы в имеющемся диапазоне концентраций не обнаруживает однофакторного влияния на распространенность кашля.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Факторы* риска развития хронической респираторной патологии у детей младшего школьного возраста, проживающих в городах с неодинаковыми уровнями загрязнения атмосферного воздуха / Б.А Кацнельсон, С.В. Кузьмин, Л.И. Привалова и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки – 2007. – №2. – С. 27-37.
2. *Зайцева Н.В., Аверьянова Н.И., Корюкина И.П.* Экология и здоровье детей Пермского региона. – Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 1997.
3. *Effects of inhalable particles on respiratory health of children* / D.W. Dockery, F.E. Speizer, D.O. Stram e.a. // Amer. Rev. Resp. Disease – 1989. – Vol.139. – P. 587-594.
4. *Chronic bronchitis and urban air pollution in an international study* / J. Sunyer, D. Jarvis, T. Gotschi e.a. // Occup. Environ. Med. – 2006. – Vol.63, №12. – P. 836-843.





5. *CESAR*: respiratory symptoms and particulate air pollution / D. Houthuijs, G. Leonardi, T. Antova e.a. // *Epidemiology*. – 1999. – Vol. 10, № 4 Suppl. – P. 30.
  6. *NO<sub>2</sub>* and children's respiratory symptoms in the PATY study / S. Pattenden, G. Hoek, C. Braun-Fahrlander e.a. // *Occup. Environ. Med.* – 2006 – Vol.63, №2. – P.828-835.
  7. *Housing* characteristics and children's respiratory health in the Russian Federation / J.D. Spengler, J.J.K. Jaakkola, H. Parise e.a. // *Amer. J. Public Health*. – 2004. – Vol.94, №4. – P. 657-662
  8. *Prenatal* and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children / J.J.K. Jaakkola, A.A. Kosheleva, B.A. Katsnelson e.a. // *Respiratory Research*. – 2006. – Vol.7, №1. – P. 1-23.
  9. *Exposure* to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study / T. Antova, S. Pattenden, B. Brunekreef e.a. // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2008. – Vol. 62, №8. – P. 708-14.
- An approach* to characterizing the type of combined environmental toxicity based on epidemicologically assessed exposure-response relationships / B.A. Katsnelson, L.I. Privalova, A.N. Varaksin e.a. // *The Open Epidemiology J.* – 2011. – Vol. 4. – P.60-69.

*Статья представлена к публикации членом редколлегии Ю.М. Перельманом.*

**E-mail:**

Казмер Юлия Игоревна – [space-empty@mail.ru](mailto:space-empty@mail.ru);

Вараксин Анатолий Николаевич – [varaksin@ecko.uran.ru](mailto:varaksin@ecko.uran.ru);

Панов Владимир Григорьевич – [vpanov@ecko.uran.ru](mailto:vpanov@ecko.uran.ru);

Привалова Лариса Ивановна – [privalovali@yahoo.com](mailto:privalovali@yahoo.com);

Кацнельсон Борис Александрович – [bkaznelson@etel.ru](mailto:bkaznelson@etel.ru).

УДК618.3:616.523-036.65:616.155.1

© 2011 г. **М.Т. Луценко**, д-р мед. наук, академик РАМН,

**Б.А. Рабинович**, канд. мед. наук

(ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, Благовещенск)

## **ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Изучены факторы, действующие на эритроциты периферической крови беременных при обострении герпес-вирусной инфекции. Получены данные, свидетельствующие, что вирусная инфекция изменяет каркасные свойства белков мембраны эритроцитов, а это вызывает деформирование эритроцитов, способствуя формированию тканевой гипоксии.

**Ключевые слова:** беременность, деформируемость, мембрана эритроцитов.

### **Введение**

Цель исследования – показать нарушение деформируемости эритроцитов периферической крови беременных, перенесших обострение в третьем триместре герпес-вирусной инфекции.