

# Ewaluacja rodzinnego występowania alergii atopowych – ocena ryzyka transmisji międzypokoleniowej

## Evaluation of familial atopic allergy prevalence – the risk assessment of trans-generational transmission

ALICJA WALCZAK<sup>1/</sup>, MARTA MILONA<sup>1/</sup>, ZBIGNIEW SZYCH<sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Zakład Higieny i Epidemiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>2/</sup> Samodzielna Pracownia Informatyki Medycznej i Badań Jakości Kształcenia, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

**Wprowadzenie.** Mimo postępu wiedzy o czynnikach patogenetycznych i modyfikujących przebieg kliniczny alergii z kręgu marszu atopowego, choroby te nadal stanowią wyzwanie prewencyjne, szczególnie w rodzinach nimi obciążonych z parami bliźniąt.

**Cel.** Oszacowanie ryzyka wystąpienia alergii z sekwencji marszu atopowego w drugim pokoleniu rodzin polskich z parami bliźniąt.

**Materiał i metody.** W kohortowym badaniu bliźniąt i ich rodziców w latach 2008-2009 stosowano kwestionariusze retrospektywnego wywiadu alergologicznego u 169 par rodziców i 169 par ich bliźniaczego potomstwa z medianą wieku 14 lat. Oceniano występowanie egzemy atopowej/alergii pokarmowej, kataru siennego/alergicznego zapalenia spojówek oraz astmy/świstów oddechowych. W analizie wyników wygenerowano dodatkowe cechy: 1. kiedykolwiek w życiu (LAA) i 2. w ostatnich 12 miesiącach (12AA) występująca przynajmniej jedna alergia z sekwencji marszu atopowego. Kategorie tych alergii ewaluowano w kontekście międzypokoleniowej transmisji. W analizie statystycznej wyników użyto testów klasycznych i wieloczynnikowej regresji.

**Wyniki.** Wśród bliźniaczego rodzeństwa 12AA występowały u 35,7% 4-11-latków, u 34,3% 12-19-latków, u 23,5% 20-29-latków i u 22,7% w wieku 30 i więcej lat. Rozkład LAA w parach rodziców był następujący: 39% par obopólnie wolnych (-/-), 37,9% z jednym obciążonym rodzicem, 23,1% obopólnie obciążonych (+/+). Adjustowane według wieku i płci dzieci ryzyko wystąpienia LAA u potomstwa ze strony tylko obciążonych ojców (OR=3,2) i tylko obciążonych matek (OR=7,8) było sumarycznie 1,5 razy niższe od ryzyka ze strony obojga rodziców (+/+) w ich parze (OR=16,2).

**Wniosek.** Uzyskane wyniki sugerują, że alergiczna mozaika między rodzicami może stanowić jeszcze inne źródło fenotypowej zmienności marszu alergicznego u ich potomstwa.

**Słowa kluczowe:** marsz alergiczny, międzypokoleniowa transmisja

**Introduction.** The prevention of atopic allergy triggers in burden families is still a challenge, especially when families consist of twin pairs in the second generation.

**Aim.** Evaluation of familial risk for atopic allergy march prevalence in twins.

**Material & Methods.** We used the 2008-2009 Regional Survey of Twins' Allergy, a retrospective questionnaire-based study in a cohort sample of 169 pairs of parents and their 169 twin pairs of children with median age 14 yr. Lifetime prevalence of atopic eczema/food allergy, hay fever/allergic conjunctivitis and asthma/wheezing were determined. We also evaluated aggregated lifetime (LAA) and the past 12-month (12AA) prevalence of at least one of those allergic manifestations in the context of trans-generational transmission. In statistical analyses we used classical and multivariate regression tests.

**Results.** In twin siblings 12AA prevalence was: 35.7% in 4-11yr olds, 34.3% in 12-19 yr olds, 23.5% in 20-29 yr olds and 22.7% in 30+ yr olds. The distribution of parental pairs with LAA was the following: 39% of pairs with both free parents (-/-), 37.9% with one burden parent (+/-), 23.1% of pairs with both burden parents (+/+). OR for LAA prevalence adjusted by age and gender was associated with only burden fathers (OR=3.2) or with only burden mothers (OR=7.8), and both together 1.5 times lower than OR for their offspring with both LAA (+/+) parents in their pair (OR=16.2).

**Conclusion.** These findings suggest an allergic mosaicism between parents could be yet another source of phenotypic variation of allergic march in offspring.

**Key words:** allergic march, trans-generational transmission.

© Hygeia Public Health 2014, 49(2): 267-273

www.h-ph.pl

Nadano: 02.06.2014

Zakwalifikowano do druku: 09.06.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Alicja Walczak

Zakład Higieny, Epidemiologii i Zdrowia Publicznego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin

tel. +48 91 48 00 951, e-mail: epiawpam@pum.edu.pl

## Wstęp

Obserwowana w ostatnich dekadach coraz wyższa częstość występowania alergii atopowych sprawia, że stają się one coraz poważniejszym problemem

zdrowia publicznego. Atopia, jako stan dyspozycji do wystąpienia reakcji uczuleniowych na powszechne alergeny, jest tylko jednym z genetycznych czynników kierujących odziedziczalnością tych chorób. Innymi

są geny predysponujące do ekspresji fenotypu atopii w poszczególnych narządach [1-3]. Współdziałanie czynników genetycznych i różnorodnych ze środowiska zewnętrznego może dodatkowo przyczyniać się do wyzwalania objawów klinicznych alergii z szerokiego ich spektrum. Od dominujących w niemowlęctwie atopowego zapalenia skóry (AD) – w postaci egzemy atopowej (EA) lub alergii pokarmowej (AP), przez manifestowane w następnych okresach życia zapalenia błon śluzowych górnych dróg oddechowych o cechach kataru alergicznego (HF) lub przebiegającego z alergicznym zapaleniem spojówek (AC), po objawy z dolnych ich partii, ze świstami w klatce piersiowej (Wh), jak w astmie oskrzelowej (As). W opisie występowania tych narządowo izolowanych manifestacji alergii, ich ewolucji i postępu w określonej sekwencji stosuje się terminy „marsz alergiczy” lub „marsz atopowy” (MA) [4, 5]. Na jego pełniejszy i zróżnicowany obraz wzdłuż lat życia osobniczego składa się nie tylko możliwa zmienność alergenów wyzwalających objawy, ale również okresowo współwystępujące narządowe manifestacje chorób alergiczych [6].

Mimo postępu wiedzy o czynnikach patogenetycznych i modyfikujących przebieg kliniczny alergii z kręgu MA, choroby te nadal stanowią wyzwanie prewencyjne, szczególnie w rodzinach nimi obciążonych [1, 7, 8]. Wydaje się, że ewaluacja rodzinnego występowania alergii atopowych w kontekście transmisji do następnego pokolenia może przyczynić się do ukierunkowania dalszych prac nad ich zapobieganiem w warunkach polskich.

## Materiał i metody

Dzięki kolejnym edycjom Festiwalu Bliźniąt w Szczecinie, po uzyskaniu pisemnej zgody, gromadzono kwestionariuszowe dane dotyczące rodzinnego występowania alergii atopowych. Wyniki uzyskano w otwartej próbie ochotników, tj. od 169 par rodziców i 169 bliźniaczych par ich potomstwa z medianą wieku 14 lat. W gromadzeniu wyników korzystano z polskiej wersji standaryzowanego kwestionariusza ISAAC [9] oraz dodatkowego, opracowanego dla ocen rodzinnych uwarunkowań występowania alergii atopowych, zawierającego łącznie 93 pytania, w tym z zakresu poszerzonego wywiadu alergologicznego i odpowiednie dla ocen występowania AP oraz AC. Wyniki z obu kwestionariuszy segregowano w parach lub jednostkach pokolenia rodziców (I.G) albo ich dzieci (II.G) i oceniano pod kątem zgodności manifestowanych alergii: egzemy atopowej lub alergii pokarmowej (EA/AP), zapalenia błon śluzowych górnych dróg oddechowych o cechach kataru alergicznego lub przebiegającego z alergicznym zapaleniem spojówek (AC/HF), świstów w klatce piersiowej, jak w astmie oskrzelowej (As/Wh). Podczas analizy wyników

wygenerowano dwie dodatkowe cechy występowania alergii: 1. kiedykolwiek w życiu minimum jednej z izolowanych narządowo manifestacji alergii (LAA); 2. jakiegokolwiek z analizowanych alergii wyzwalanej po kontakcie z alergenem w ostatnich 12 miesiącach (12AA). Jako LAA+ oznaczano osoby, u których stwierdzono kiedykolwiek w życiu przynajmniej jedną z izolowanych narządowo manifestacji alergii, gdy 12AA+ oznaczały osoby, które zgłosiły obecność lub wyzwalanie objawów minimum jednej ocenianej choroby w ostatnich 12. miesiącach.

W analizie wyników korzystano z klasycznych testów statystycznych oraz metody wieloczynnikowej regresji logistycznej, dostępnych w pakiecie Stata v.10. Przyjęty poziom istotności statystycznej  $p=0,05$ .

## Wyniki

W badaniu 169 rodzin uzyskano wyniki od 338 rodziców – jednostek pierwszej generacji (I.G) rodzin i od 338 ich bliźniaczego potomstwa – jednostek drugiego pokolenia (II.G). Wyzwalane po kontakcie z alergenem kiedykolwiek w życiu lub w ostatnich 12 miesiącach objawy: skórne, pokarmowe, nosowe, oczne albo oddechowe, w tym ze słyszalnymi świstami w klatce piersiowej analizowano jako występujące wśród jednostek lub par odpowiedniego pokolenia rodzin. W tabeli I zestawiono częstości występowania alergii w drugiej generacji (II.G) rodzin (w proporcjach według wieku i płci jednostek młodszego pokolenia), obrazujące dwa profile chorobowości z powodu alergii atopowych z kręgu marszu alergicznego (MA). Przedstawiono je z perspektywy:

1. występujących kiedykolwiek w dotychczasowym życiu, w tym z powodu przynajmniej jednej z izolowanych narządowo manifestacji alergii (oznaczonej jako LAA) i ogółem obecnej u 131/338 (38,8%) bliźniąt;
2. wyzwalanych w ostatnich 12 miesiącach (12AA) przez 108 (32%) badanego potomstwa, stwierdzonych na podstawie wzajemnie zgodnych wyników kwestionariuszy: a. według ISAAC i b. z uszczegółowionym rodzinnym wywiadem alergologicznym, poszerzonym o wywiad z zakresu alergii pokarmowej (AP) i alergicznego zapalenia spojówek (AC).

U bliźniaczego potomstwa objawy HF/AC istotnie częściej ( $p<0,03$ ) w dotychczasowym życiu dotyczyły jednostek płci męskiej niż żeńskiej, gdy częstości przyżyciowo manifestowanych pozostałych kategorii alergii: EA/AP, As/Wh, albo ocenianych w postaci LAA lub 12AA – takiego zróżnicowania nie wykazały. Częstość występowania w minionych 12 miesiącach przynajmniej jednej alergii ze spektrum MA (12AA) sukcesywnie malała wraz z wiekiem, z najwyższego

poziomu 35,7% wśród 4-11-latków do 22,7% u jednostek w wieku 30+ lat. Należy zwrócić uwagę, że tempo tego spadku było najszybsze po 19 r.ż. (z różnicą 11 punktów procentowych wobec kolejnej grupy wiekowej, gdy między 4-30 r.ż. wynosiło łącznie 13 punktów).

Znamiennie różne były częstości kiedykolwiek w życiu manifestowanych alergii według wieku jednostek II.G, i to zarówno izolowanych narządowo postaci, tj. z objawami EA/AP ( $p < 0,01$ ) albo As/Wh ( $p < 0,02$ ), jak i tych wskazujących na obecność przynajmniej jednej z różnorodnych alergii ze spektrum MA (oznaczonej jako LAA);  $p < 0,004$ . Tym samym wyniki z tabeli I. informują o istotnej kumulacji alergii atopowych w wieku 4-11 lat. Najwyższe wskaźniki częstości w tym przedziale wieku opisują wszystkie zestawione kategorie alergii. Wartości liczbowe LAA wskazują na względnie najczęstsze współwystępowanie więcej niż jednej alergii w najmłodszej grupie wieku.

Podsumowując wyniki zestawione w tabeli 1. można stwierdzić, że w badanej kohorcie rodzeństwa największe nasilenie i największa różnorodność manifestacji alergii były rejestrowane w wieku przed-pokwitaniowym, a po 19 r.ż. częstość ich występowania była o ok. 1/3 niższa w porównaniu do stwierdzanej w młodszych grupach wieku.

W pokoleniu rodziców (I.G) stwierdzono, że kiedykolwiek manifestowane alergie z sekwencji marszu atopowego (LAA) dotyczyły ogółem 142 (42%) osób, w tym 63 (37,3%) ojców i 79 (46,7%) matek. Izolowane narządowo objawy:

- egzemy atopowej lub alergii pokarmowej (EA/FA) dotyczyły łącznie 65 (19,2%) rodziców, w tym 26 (15,4%) ojców i 39 (23,1%) matek;
- alergicznego nieżytu nosa z możliwym towarzyszeniem zapalenia spojówek (HF/AC) były kiedykolwiek w życiu manifestowane łącznie przez 83 (24,5%) rodziców, tj. 38 (22,5%) ojców i 45 (26,6%) matek;
- astma/świsty oddechowe w klatce piersiowej (As/Wh) były obecne w sumie u 26 (7,7%) rodziców, tj. u 10 (5,9%) ojców oraz 16 (9,5%) matek.

W tabeli II. zestawiono rozkłady częstości analizowanych manifestacji alergii w parach pokolenia rodziców (I.G) i ich potomstwa (II.G). W I.G. ogółem par obopólnie wolnych (-/-) od manifestacji nawet jednej z ocenianych alergii w dotychczasowym życiu było 66 (39%), gdy w II.G. 92 (54,4%). Natomiast pary obopólnie dotknięte przynajmniej jedną alergią z kręgu MA (+/+) występowały częściej w II.G niż w I.G (32% i 23,1%), co odnosi się również do izolowanych narządowo manifestacji: EA/AP (8,9% i 3,0%), HF/AC (16% i 8,9%) oraz As/Wh (5,3% i 1,2%).

Tabela I. Częstości manifestacji u dzieci II G (w %): 1. kiedykolwiek w życiu objawów: skórnych egzem atopowej/alergii pokarmowej (EA/AP), kataru siennego lub z towarzyszącym zapaleniem spojówek (HF/AC), astmy lub świstów oddechowych (As/Wh) albo przynajmniej jednej z alergii atopowych (LAA), 2. w minionych 12 miesiącach (12AA)

Table I. Frequency of manifestation in children II G (%) symptoms of selected allergies in the last 12 months

Alergie	Ogółem N	Płeć			Wiek (lata)				Chi
		M	K	M vs K	4-11	12-19	20-29	30+	
1. Kiedykolwiek	338	n=132	n=206	p	n=140	n=108	n=68	n=22	p
EA / AP	48	14,4	14,1	ns	21,4	8,3	8,8	13,6	.01
HF / AC	83	31,1	20,4	.03	29,3	25,0	14,7	22,7	ns
As / Wh	31	11,4	7,8	ns	15,0	5,6	4,4	4,5	.02
LAA	131	43,9	35,4	ns	48,6	37,0	23,5	31,8	.004
2. 12AA*	108	34,8	30,1	ns	35,7	34,3	23,5	22,7	ns

\* wg kwestionariusza ISAAC i protokołu rodzinnego wywiadu alergologicznego

Tabela II. Rozkłady częstości manifestacji objawów alergii atopowych w parach rodziców (I.G) i ich potomstwa (II.G)

Table II. Frequency distribution of manifestation of symptoms of atopic allergies in pairs of parents (I.G.) and their children (II.G.)

Alergie	Pary generacji						
	Obu	Rodziców (I.G)			Dzieci (II.G)		
		IG/IIG	(-/-)	(-/+)	(+/+)	(-/-)	(-/+)
	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1. Kiedykolwiek							
EA / AP	169/169	109 (64,5)	55 (32,5)	5 (3,0)	136 (80,5)	18 (10,6)	15 (8,9)
HF / AC	169/169	101 (59,7)	53 (31,4)	15 (8,9)	113 (66,9)	29 (17,1)	27 (16,0)
As / Wh	169/169	145 (85,8)	22 (13,0)	2 (1,2)	147 (87,0)	13 (7,7)	9 (5,3)
LAA*	169/169	66 (39,0)	64 (37,9)	39 (23,1)	92 (54,4)	23 (13,6)	54 (32,0)
2. 12AA*	104/116	70 (67,3)	15 (14,4)	19 (18,3)	70 (60,3)	9 (7,8)	37 (31,9)

\* wg kwestionariusza ISAAC i protokołu rodzinnego wywiadu alergologicznego



Z uwagi na wykazane w II.G statystyczne powiązania częstości narządowych manifestacji alergii z wiekiem i płcią (tab. I), w celu ewaluacji ryzyka rodzinnej transmisji alergii atopowych przeprowadzono wieloczynnikowe analizy statystyczne, a adjustowane według wieku i płci dla jednostek II.G wyniki, zestawiono w kolejnej tabeli 3. Jak wskazują wielkości oszacowanych ilorazów szans (OR-y i ich 95% przedziały ufności – CI), każdy z rodziców obciążonych udokumentowanym wywiadem alergologicznym (ojciec+ lub matka+), wysoce istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia u swego potomstwa jakiegokolwiek z izolowanych postaci alergii, z sekwencji MA. Szanse wyzwolenia objawów EA/AP u któregośkolwiek dziecka były podobnie silnie związane z matką+ (OR=2,6), jak i ojcem+ (OR=2,9). W odniesieniu do szans wystąpienia w II.G. kiedykolwiek w życiu objawów alergicznego nieżytu nosa lub zapalenia spojówek (HF/AC) stwierdzono, iż matka+ modelują je wyraźnie silniej (OR=4,2) niż ojciec+ (OR=2,9). Również silniej matka+ (OR=3,9) niż ojciec+ (OR=2,2) oddziaływały na szanse manifestacji u badanego potomstwa objawów astmy lub świstów oddechowych (As/Wh). Natomiast ryzyko wystąpienia co najmniej jednej z wielu ocenianych alergii (LAA) w II.G było ponad 2-krotnie wyższe w powiązaniu z ich udokumentowaną obecnością u matek+ (OR=7,8) niż u ojców+ (OR=3,2).

W drugiej części tabeli III przedstawiono wartości adjustowanych ilorazów szans, odpowiadające ryzyku

Tabela III, Adjustowane wg wieku i płci jednostek II G OR-y (95% CI) manifestacji alergii atopowych u dzieci wg ich występowania kiedykolwiek w życiu poszczególnych rodziców i ich parach  
Table III, Age and gender adjustment of individuals of IIG OR (95% CI) in manifestation of atopic allergies in children by their occurrence in lives of individual parents and their pairs

Kiedykolwiek alergia u dziecka	Czynnik ryzyka	OR	(95% CI)	p
EA / AP	Ojciec+	2,9	(1,4-6,0)	0,003
HF / AC		2,9	(1,6-5,0)	0,000
As / Wh		2,2	(0,4-11,0)	0,000
LAA		3,2	(2,0-5,2)	0,000
EA / AP	Matka+	2,5	(1,3-4,8)	0,005
HF / AC		4,2	(2,4-7,3)	0,000
As / Wh		3,9	(1,4-11,0)	0,008
LAA		7,8	(4,6-13,3)	0,000
Pary O/M				
EA / AP	(-/-) vs (+/-)	4,2	(2,1-8,1)	0,000
HF / AC	(-/-) vs (+/-)	2,6	(1,5-4,6)	0,001
As / Wh	(-/-) vs (+/-)	4,6	(1,8-12,0)	0,002
LAA	(-/-) vs (+/-)	7,1	(3,7-13,5)	0,000
EA / AP	(-/-) vs (+/+)	4,6	(1,1-20,2)	0,041
HF / AC	(-/-) vs (+/+)	10,8	(4,5-26,0)	0,000
As / Wh	(-/-) vs (+/+)	0,9	(0,1 - 12,2)	ns
LAA	(-/-) vs (+/+)	16,2	(7,8 - 33,5)	0,000

wystąpienia alergii z kręgu MA w pokoleniu potomstwa (II.G), ale z uwzględnieniem ilości obciążających daną parę ich rodziców. Wartości wskaźników odnoszące się do obojga rodziców wolnych od alergii (-/-) vs (+/-), tj. par z jednym obciążonym rodzicem, były wyższe dla izolowanych manifestacji EA/AP albo As/Wh u potomstwa z par (+/-), niż stwierdzone ryzyko ich transmisji tylko od matki+ albo tylko od ojca+. Adjustowane OR-y były jeszcze wyższe dla dzieci z par rodziców (+/+), niż dla tych z par rodziców (+/-), zarówno przy manifestacji EA/AP jak i HF/AC. Natomiast najwyższy iloraz szans (OR=16,2) opisuje ryzyko wystąpienia co najmniej jednej z wielu alergii w sekwencji MA (LAA) u potomstwa par rodziców (+/+), jako potencjalnych donorów nadwrażliwości atopowej. Tym samym OR 16,2 może odzwierciedlać ryzyko odziedziczenia dyspozycji do wystąpienia co najmniej jednej z różnorodnych alergii ze spektrum MA wśród potomstwa par rodziców obopólnie obciążonych wywiadem alergologicznym.

## Dyskusja

Celem przedstawionego badania była ewaluacja transmisji różnorodnych alergii atopowych u rodziców i ryzyka ich wystąpienia u potomstwa. Wyniki uzyskano od dwukrotnie testowanych wszystkich członków 169 dwupokoleniowych rodzin z bliźniaczymi parami rodzeństwa. W analizach wyników skupiono się na wypracowaniu epidemiologicznej oceny rodzinnego występowania alergii obecnych w sekwencji MA, w tym jego izolowanych narządowo fenotypów: EA/AP, HF/AC i As/Wh. Z perspektywy ich występowania w dotychczasowym okresie życia koncentrowano się na ewaluacji ryzyka i wypracowaniu ocen istotnych dla drugiej generacji rodzin (II G). W tym pokoleniu stwierdzono największą różnorodność objawów i najwyższą częstość manifestacji alergii w najmłodszej grupie wieku 4-11 lat. Uzyskane wyniki są w pełni zgodne z publikowanymi przez innych autorów, prowadzących odpowiednie analizy wzdłuż osi MA [4, 5]. W szczególności odnosi się to do tych wyników, które dokumentują fakt, iż ponad 35% jednostek II.G w wieku 4-11 lat, po kontakcie z alergenem, manifestowało objawy alergii w ciągu ostatnich 12. miesięcy, gdy w kolejnych grupach wieku odpowiednie proporcje z 12AA były coraz mniejsze, by osiągnąć poziom 22,7% wśród osób w wieku 30 i więcej lat. Przedstawiony poziom zmienności występowania alergii z kręgu MA, jest też zgodny ze stwierdzonym w Wlk. Brytanii [10], a przy tym podobnie jak Hong i współautorzy oceniający występowanie mnogich, izolowanych narządowo alergii, stwierdziliśmy wyższe odsetki jednostek II.G ze współwystępującymi schorzeniami w młodszych grupach wieku dziecięcego [11].

Znane zjawisko współwystępowania chorób atopowych w kolejnych pokoleniach rodzin nimi obciążonych ciągle stanowi wyzwanie prewencyjne. Mimo ogromnego postępu wiedzy i przyrostu wyników badań molekularnych nad alergiami mediowanymi przez immunoglobuliny E (IgE), aktualne rekomendacje pierwszo- lub drugorzędowej profilaktyki alergicznych chorób atopowych dla obciążonych rodzin są tylko nieznacznie zmodyfikowane [1, 12]. Wiele istotnych jej aspektów, jak chociażby dotyczących alergii pokarmowej i wyłącznego karmienia piersią w okresie niemowlęcym, dotąd nie doczekało się zdecydowanych rozstrzygnięć badawczych [13-15]. Jednocześnie, w badaniach z obszaru prewencji pierwszorzędowej wykazano, że wysokie spożycie antyoksydantów, cynku i selenu podczas ciąży może być istotnie pomocne w zapobieganiu wystąpieniu objawów alergii, gdyż stwierdzono powiązanie tego zjawiska z redukcją ryzyka As/Wh oraz egzemy, ujawnianych we wczesnym dzieciństwie [16, 17]. Ostatnio opublikowane wyniki meta-analizy dotyczącej probiotycznych suplementów diety w okresie ciąży lub niemowlęctwa są również obiecujące w tym względzie, gdyż jej wyniki wskazują na pomocniczą rolę w prewencji AD wśród niemowląt. Przy tym wielkość efektu końcowego modelował czasokres ich stosowania (ciąża albo wczesne dzieciństwo) oraz osoba(-y) je używające (matka, dziecko albo oboje) [18].

Jak wynika z naszych analiz oceniających ryzyko wystąpienia u dziecka objawów alergii z kręgu MA, jest ono silnie zależne od ich występowania tylko u matek albo tylko u ojców. Natomiast wyraźnie silniejsze łączne oddziaływanie przez parę z jednym obciążonym rodzicem (+/-), a jeszcze silniejsze przez parę obopólnie obciążoną (+/+) wskazują na dodatkowe, istotne czynniki w dziedziczeniu różnorodnych alergii z sekwencji MA, które synergistycznie modelują i wzmacniają ryzyko występowania EA/AP lub AS/Wh. Potwierdzenie i uzasadnienie tych wyników znajdujemy m.in. w badaniach wykonanych przez europejskie konsorcjum GABRIEL, oceniających asocjacje wielo-genetycznego podłoża astmy. Na podstawie szerokiego zakresu danych genomowych stwierdzono, że łączny udział analizowanych loci w kształtowaniu przyżyciowego ryzyka wystąpienia tej choroby wynosił ok. 50% [2]. Wykazane w naszych analizach wzajemne powiązania fenotypów EA/AP i AS/Wh w przebiegu MA są również zgodne z wnioskami z najnowszych badań czynników genetycznych i epigenetycznych z tego zakresu [8, 19, 20]. W świetle tych danych literaturowych uzyskane wyniki, w tym wysokość oszacowanych ilorazów szans (OR-ów) dla EA/AP i AS/Wh, dodatkowo mogą opisywać siłę ich powiązań. Oceniane w kontekście dziedziczenia cech reaktywności immunologicznej obojga rodziców,

wskazują na synergistyczne wzmacnianie tych relacji, co mogłoby przyczyniać się do wyzwolenia, nie koniecznego u każdego z pary ich potomstwa, manifestacji o obrazie klinicznym AE/AP lub As/Wh. [21].

Adjustowane według wieku i płci potomstwa OR-y dla oceny szans wystąpienia w II.G kiedykolwiek w życiu objawów HF/AC w związkach z odpowiednimi cechami ich rodziców ujawniły dodatkowe relacje. Mianowicie OR=2,6 (tab. III) dla wystąpienia tego obrazu alergii, w związku z jego manifestacją u jednego rodzica w parze (+/-), był na zbliżonym poziomie jak tylko dla ojca+ (OR=2,9), a wyraźnie niższy w sytuacji, gdy objawy HF/AC były kiedykolwiek obecne tylko u matki+ (OR=4,2). Tak zestawione OR-y wskazują na możliwość silniejszego, samodzielnego oddziaływania matki+ (w parze rodziców), przy transmisji pokoleniowej cech reaktywności immunologicznej na alergeny powietrzno-pochodne i w konsekwencji na wyzwalanie objawów kataru siennego (HF) lub przebiegającego z nieżytem spojówek (AC), tj. z cechami nadwrażliwości manifestowanej w obrębie barierowych błon śluzowych, także nosa lub spojówek oczu. Jednak ze szczególną uwagą należy się odnieść do wyraźnie wyższych (1,7 razy) szans wystąpienia u dziecka HF/AC w przypadku obopólnego obciążenia rodziców tym fenotypem, jako jednym z kroków MA prowadzącym do wystąpienia astmy [22]. Należy tu przypomnieć, że alergiczny nieżyt nosa jest wysoce częstym zaburzeniem zdrowia, osiągającym najwyższe wskaźniki w wieku młodzieńczym, ale dotyczącym ludzi w każdym wieku. Często ignorowany, błędnie diagnozowany i leczony, na osi MA jest chorobą silnie powiązaną z astmą. Jego szkodliwy wymiar rozpatrywany jest również z punktu widzenia kosztów społecznych [23]. Stąd ostatnio podejmowane badania interwencji terapeutycznych na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej wykazały, że redukcja ekspozycji na dym tytoniowy i zwiększenie spożycia oleju rybnego podczas ciąży i we wczesnym dzieciństwie może być efektywnym działaniem redukującym zachorowalność na astmę do 2 r.ż. Przy tym stwierdzona różnica efektów u chłopców i dziewcząt może wskazywać, że patofizjologia astmy może być powiązana z płcią dziecka [24]. Jak zauważa Song, zawarte we wdychanym powietrzu pyłki mogą być nie tylko nośnikami alergenów wyzwalających objawy kataru siennego, ale również zmieniać funkcje płuc u dzieci z atopowym zapaleniem skóry [8]. Przy tym, co także stwierdza Kawamoto, patogenne mechanizmy w tym schorzeniu skóry są powiązane z nawracającymi świstami oddechowymi już w okresie niemowlęcym [3].

Wiele z cytowanych powyżej najnowszych badań rodzinnej kumulacji alergii z kręgu MA, koncentruje się na izolowanych narządowo klinicznych postaciach z objawami skórnymi w EA/AP [13, 15, 17], nosowo-

ocznymi w HF/AC [8,20] oraz oddechowymi w As/Wh [2, 3, 24]. Ich współwystępowanie i patogenezne powiązania wzdłuż osi MA także uzasadniają potrzebę prowadzenia analiz epidemiologicznych w tak szerokim spektrum. Podjęta przez nas próba sprowokowała wygenerowanie dodatkowych cech: LAA służącej do odniesień w kontekście kiedykolwiek manifestowanej alergii z kręgu MA oraz 12AA, którą wykorzystano przy opisie tempa zmienności aktualnie wywołanych manifestacji alergii w młodszej i także zróżnicowanej wiekowo generacji badanych rodzin. Odpowiednie wskaźniki ryzyka (OR-y) dla wystąpienia LAA szacowano identycznie jak dla izolowanych fenotypów, koncentrując się na wynikach uzyskanych od właściwych par z obu generacji badanych rodzin. Ich wartości (tabela 3) okazały się nie tylko wyższe dla szans wystąpienia EA/AP oraz As/Wh u potomstwa par (+/-) - niż te dla dzieci tylko matki+ albo tylko ojca+. Dla rodzeństwa par rodziców (+/-) były one od nich wyższe, ale najwyższe w zestawieniu z właściwymi dla par rodziców (+/+). Przy tym istotne statystycznie asocjacje potwierdzono przy występowaniu fenotypów EA/AP albo HF/AC. Natomiast relatywnie niska frekwencja AS/Wh w parach (+/+) rodziców zaważyła na końcowym, statystycznie nieistotnym wskaźniku OR dla szans wystąpienia tego fenotypu u potomstwa.

Dla każdego z potomstwa par rodziców (+/+) z LAA, stwierdzono najwyższy iloraz szans, spośród wszystkich analizowanych. Na jego wysokość składa się skumulowane ryzyko zdrowotne odziedziczenia dyspozycji do wystąpienia różnorodnych manifestacji alergii, ale o wspólnym patomechanizmie mediowanym przez IgE [25, 26]. Oceniając jego wysokość należy zauważyć, że suma składowych wskaźników zależnych tylko od matki+ (OR=7,8) i tylko od ojca+ (OR=3,2), jako efekt addytywny, był jednak 1,5 razy niższy od oszacowanego (OR=16,2) u badanego potomstwa par rodziców (+/+). W świetle wcześniej omawianych wyników oraz kolejnych danych

z literatury można zauważyć, że tak wysoki poziom tego wskaźnika odzwierciedla nie tylko różnorodność fenotypów alergii i ich mozaicyzm w przebiegu MA, ale też możliwą ich interferencję wynikającą, przynajmniej częściowo, z ostatnio wykazywanej na przykładzie atopowego zapalenia skóry autoreaktywności przeciwciał IgE [27, 28]. W zgodzie z ostatnimi doniesieniami z zakresu genetycznych, środowiskowych i stochastycznych czynników modelujących różnice fenotypowe [29, 30] można w podsumowaniu wyników własnych analiz stwierdzić, że w kształtowaniu ryzyka wystąpienia przynajmniej jednej alergii ze spektrum MA w kolejnym pokoleniu obciążonych rodzin, przeważający udział ma fenotypowa różnorodność (mozaika) manifestacji alergii u każdego z rodziców i ilość tak obciążonych rodziców w ich parze. Jednak wysokość oszacowanego OR, który stwierdzono przy obopólnym obciążeniu rodziców mozaiką możliwych, różnorodnych manifestacji alergii z kręgu MA był 1,5 razy większy dla ich potomstwa, niż zależny od rozpoznanego efektu addytywnego. Tym samym uzyskane wyniki sugerują, że alergiczny mozaicyzm między rodzicami w ich parze może być jeszcze innym, dodatkowym źródłem fenotypowej zmienności marszu alergicznego, o wzmacniającym patogenne mechanizmy alergii atopowych oddziaływaniu. Stąd interwencje profilaktyczne ukierunkowane na dzieci z rodzin wysokiego ryzyka alergii atopowych, winny również obejmować każdego z pary ich rodziców.

## Wniosek

Przy obopólnym obciążeniu rodziców różnorodnymi manifestacjami alergii z kręgu marszu atopowego stwierdza się 1,5 razy większe ryzyko wystąpienia u potomstwa przynajmniej jednej z nich, niż zależne od efektu addytywnego. To sugeruje, że alergiczny mozaicyzm między rodzicami może stanowić dodatkowe, jeszcze inne źródło fenotypowej zmienności marszu alergicznego u potomstwa.

## Piśmiennictwo / References

1. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013, 31, 6(1): 3.
2. Cookson WO, Moffatt MF. Genetics of complex airway disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011, 8: 149-53.
3. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, et al. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012, 22(2): 116-25.
4. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005, 5: 17-21.
5. Tse K, Horner AA. Allergen tolerance versus the allergic march: the hygiene hypothesis revisited. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008, 8(6): 475-83.
6. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011, 3(2): 67-73.
7. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004, 15(suppl), 16: 4-5, 9-32.
8. Song S, Domyung P, Kiyoun L, et al. Effects of Ambient Fine Particles on Pulmonary Function in Children With Mild Atopic Dermatitis. *Arch Environ Occup Health* 2013, 68(4): 28-34.



9. Walczak A, Olszowski T, Wysiecki P i wsp. Charakterystyka próby bliźniąt szczecińskich według wstępnych wyników badania chorób atopowych. *Probl Hig Epidemiol* 2008, 89(3): 339-345.
10. Simpson CR, Newton J, Hippisley-Cox J, et al. Incidence and prevalence of multiple allergic disorders recorded in a national primary care database. *J R Soc Med* 2008, 101(11): 558-563.
11. Hong S, Son DK, Lim WR, et al. The Prevalence of Atopic Dermatitis, Asthma, and Allergic Rhinitis and the Comorbidity of Allergic Diseases in Children. *Environ Health Toxicol* 2012, 27: e2012006.
12. World Health Organization. Prevention of Allergy and Allergic Asthma. Geneva Switzerland, World Health Organization, 2003. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_NMH\\_MNC\\_CRA\\_03.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_NMH_MNC_CRA_03.2.pdf)
13. Vargas PA, Sicherer SH, Christie L, et al. Developing a food allergy curriculum for parents. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22: 575-582.
14. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J* 2012, 14(1): 58-62.
15. Carlsten Ch, Dimich-Ward H, Ferguson A, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013, 110(1): 24-28.
16. Patelarou E, Giourgouli G, Brokalaki H, et al. Association between biomarker-quantified antioxidant status during pregnancy and infancy and allergic disease during early childhood: A systematic review. *Nutr Rev* 2011, 69: 27-641.
17. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest* 2012, 122(2): 440-7.
18. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiol* 2012, 23(3): 402-14.
19. Kilpinen H, Dermitzakis ET. Genetic and epigenetic contribution to complex traits. *Hum Mol Genet* 2012, 21(R1): R24-28.
20. Shen ChY, Lin MC, Lin HK, et al. The natural course of eczema from birth to age 7 years and the association with asthma and allergic rhinitis: A population-based birth cohort study. *Allergy Asthma Proc* 2013, 34: 78-83.
21. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131: 280-91.
22. Scheinmann P, Pham Thi N, Karila C, et al. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy. *Arch Pediatr* 2012, 19(3): 330-4.
23. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011, 378(9809): 2112-22.
24. Dotterud CK, Storror O, Simpson MR, et al. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Publ Health* 2013, 8(13): 123.
25. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011, 242: 233-46.
26. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012, 67(8): 969-75.
27. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013, 45: 808-812.
28. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129: 1209-1215.e2.
29. Czyz W, Morahan JM, Ebers GC, Ramagopalan SV. Genetic, environmental and stochastic factors in monozygotic twin discordance with a focus on epigenetic differences. *BMC Med* 2012, 10: 93.
30. Bell JT, Saffery R. The value of twins in epigenetic epidemiology. *Int J Epidemiol* 2012, 41(1): 140-150.