



Гигиеническая гипотеза аллергии: возвращение к истокам



Как возникла гигиеническая гипотеза?

Несмотря на то что гигиеническая гипотеза была встречена с определенным скептицизмом, впоследствии в других исследованиях были получены дополнительные свидетельства того, что микробная экспозиция в ранний период жизни защищает от аллергического ринита, атопического дерматита и бронхиальной астмы (U. Kramer et al., 1999; T.M. Ball et al., 2000; C. Braun-Fahrlander et al., 2002; D.R. Ownby et al., 2002; M.J. Ege et al., 2011). Поскольку распространенность аллергических заболеваний у детей в развитых странах, в частности в государствах Западной Европы и в США, продолжает расти (L.J. Akinbami et al., 2012; K.D. Jackson et al., 2013), на гигиеническую гипотезу стали ссылаться как на доказательство того, что западные домохозяйства являются «слишком чистыми» и что за прогресс в общественной гигиене приходится расплачиваться аллергией в раннем детстве. В последние годы эта гипотеза была доработана и в настоящее время используется многими учеными для объяснения пищевой аллергии (G. Lack, 2008) и широкого спектра других состояний, в частности аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1 типа, рассеянного склероза), воспалительных заболеваний кишечника и даже некоторых видов рака (G. Brooks et al., 2013) и болезни Альцгеймера (M. Fox et al., 2013).

Термин «гигиеническая гипотеза» критиковался как слишком неопределенный, в том числе и самим профессором Д. Страчаном (D.P. Strachan, 2014). Для более точного описания этой модели были предложены другие концепции — микробиологическая гипотеза, гипотеза «старых друзей», гипотеза микробиологического разнообразия и гипотеза истощения биома.

Гипотеза «старых друзей», предложенная в 2003 г. G.A. Rook и соавт., объясняет связь между микробной экспозицией и воспалительными заболеваниями. В соответствии с этой гипотезой для нормального развития иммунной системы человеку нужны не микроорганизмы, вызывающие детские инфекции (или другие инфекции, возникшие относительно недавно — в последние 10 тыс. лет), а микробы, существовавшие еще во время охотничьего-собирающего. Большинство инфекций, традиционно считаемых детскими, относятся к так называемым инфекциям толпы, которые либо убивают, либо иммунизируют, поэтому они не могли персистировать в изолированных группах охотников-собирающих. Инфекции толпы начали появляться после неолитической сельскохозяйственной революции, когда человеческие популяции выросли в количестве и сблизилась друг с другом. Микробы, которые эволюционировали одновременно с иммунной системой млекопитающих, являются значительно более древними, и человек стал настолько зависим от них, что в их отсутствие его иммунная система не может ни развиваться, ни функционировать нормально.

G.A. Rook считал, что эти микроорганизмы, наиболее вероятно, включают древние виды бактерий, существовавшие в той же среде, что и человек; бактерии, населяющие кожу, пищеварительный тракт и дыхательные пути человека и живущего с ним животных; вирусы и гельминты, вызывающие состояние хронической инфекции или носительства, которые смогли выработать специфические иммунорегуляторные взаимоотношения с иммунной системой человека.

Предложено несколько механизмов, объясняющих, как микробы — «старые друзья» предотвращают аутоиммунные заболевания и бронхиальную астму, в частности иммунорегулирующее взаимодействие с Толл-подобными рецепторами человека; конкурирование за цитокины, рецепторы главного комплекса гистосовместимости и факторы роста, необходимые для иммунного ответа; реципрокное ингибирование между иммунными ответами: сильный иммунный ответ против определенных

Гигиеническая гипотеза аллергии остается предметом дискуссий с 1989 г., когда британский профессор-эпидемиолог Дэвид Страчан опубликовал в *British Medical Journal* статью «Сенная лихорадка, гигиена и величина семьи». В статье, основываясь на данных собственного исследования, он делает следующий вывод: чем больше у ребенка братьев и сестер, тем меньше вероятность, что у него будет аллергический ринит. Данную закономерность Д. Страчан трактовал так: «Это может объясняться тем, что развитие аллергических болезней было предотвращено перенесенными в раннем детстве инфекционными болезнями, заражение которыми происходило через негигиенические контакты со старшими братьями и сестрами...». В завершение автор сделал такой вывод: «За последнее столетие уменьшение величины семей, улучшение бытовых условий и более высокие стандарты личной гигиены уменьшили вероятность перекрестного инфицирования в молодых семьях. Это, возможно, привело к более широкому распространению аллергических болезней...» (D.P. Strachan, 1989).

антигенов микробов — «старых друзей» ослабляет ответ против аутоантигенов и аллергенов пищевых продуктов.

Гипотеза микробного разнообразия, предложенная P.M. Matricardi в 2010 г. и дополненная L. von Hertzen в 2011 г., состоит в том, что ключевым фактором для примирения и регуляции иммунной системы является разнообразие и кругооборот бактерий, населяющих кишечник и другие отделы организма, а не стабильная колонизация определенными видами. Тем не менее не ясно, важно ли микробное разнообразие как таковое или же необходима разнообразная популяция бактерий, включающая определенные виды, без которых иммунная система человека не может нормально развиваться. G.A. Rook сравнивал иммунную систему эмбриона с компьютером, в котором имеются программы, но отсутствуют данные. Во время гестации и в раннем детском возрасте при контакте с различными микроорганизмами формируется база данных, которая позволяет иммунной системе распознавать вредные агенты и реагировать на них, а после устранения опасности возвращаться в нормальное состояние.

NB! В отношении аллергических заболеваний важнейшими временными точками микробной экспозиции являются ранний период внутриутробного развития, более поздние сроки гестации, а также первые дни и месяцы после рождения. Имеются доказательства, что роды путем кесарева сечения повышают риск аллергии, а грудное вскармливание оказывает защитный эффект.

Какие имеются доказательства состоятельности гигиенической гипотезы?

Биологическое обоснование

Аллергические состояния возникают вследствие неадекватного иммунного ответа на вредные антигены, которые опосредуются Т-хелперами 2 типа (Th2), продуцирующими интерлейкин (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-13 и иммуноглобулин E (IgE) (Okada et al., 2010). Многие бактерии и вирусы вызывают иммунный ответ, опосредуемый Т-хелперами 1 типа (Th1), который уменьшает Th2-ответы. Th1-ответы характеризуются секрецией провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, интерферон γ и фактор некроза опухоли. Факторами, способствующими преобладанию Th1-фенотипа, являются наличие старших братьев или сестер, большой размер семьи, раннее посещение детских коллективов, инфекции (туберкулез, корь, вирусный гепатит), проживание в сельской местности и контакт с животными. Иммунный ответ с доминированием Th2-фенотипа связан с частым использованием антибиотиков, западным образом жизни, городской средой, диетой, повышенной чувствительностью к клещам домашней



пыли и тараканам. Th1- и Th2-ответы являются реципрокно ингибиторными, т. е. при активации одного другой подавляется (Kramer et al., 2013; Lee et al., 2014).

В соответствии с гигиенической гипотезой аллергические заболевания развиваются вследствие недостаточной стимуляции Th1-звена, способствующего развитию клеточного иммунитета, и избыточной стимуляции Th2-звена, которое отвечает за гуморальный (анти-тело-опосредованный) иммунитет (Folkert et al., 2000). Однако это не объясняет увеличения распространенности (наряду с ростом распространенности аллергических заболеваний) ряда Th1-опосредуемых аутоиммунных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз и сахарный диабет 1 типа. Поэтому существует и альтернативное объяснение гигиенической гипотезы, согласно которому развивающаяся иммунная система должна получать стимулы (от инфекционных агентов, симбиотических бактерий и паразитов) для адекватного созревания регуляторных Т-клеток. В отсутствие таких стимулов возникает склонность к аутоиммунным и аллергическим заболеваниям, развивающимся вследствие недостаточного супрессированных Th1- и Th2-ответов соответственно (J.D. Bufford, J.E. James, 2005). Эта теория подтверждается рядом наблюдений. Так, при всех хронических воспалительных заболеваниях имеются признаки нарушенной иммунной регуляции (G.A. Rook, 2010). Гельминты, непатогенные псевдокомменсальные бактерии внешней среды, некоторые комменсальные кишечные бактерии и пробиотики обладают иммунорегуляторным действием; в экспериментальных исследованиях они блокировали или излечивали все хронические воспалительные состояния (J.L. Round et al., 2011; Y. Osada et al., 2010). Некоторые организмы (или секретируемые ими молекулы) специфически увеличивают популяцию регуляторных Т-клеток (Treg) или вызывают переключенные дендритических клеток в регуляторные формы (L. Round et al., 2011; H.H. Smith et al., 2005). При инфицировании пациентов с рассеянным склерозом гельминтами прогрессирование заболевания останавливается, и в периферической крови начинают циркулировать миелинраспознающие регуляторные Т-клетки, т. е. гельминты действуют как адъюванты Treg (J. Corgeale, M. Farez, 2007). В настоящее время способ лечения рассеянного склероза с помощью гельминтов изучается в клинических исследованиях.



Экспериментальные исследования

King и соавт. (2004) выявили, что в отсутствие инфекции значительно сокращается популяция долгоживущих Т-лимфоцитов (Т-клеток памяти) и увеличивается количество аутореактивных Т-клеток, что повышает риск развития аутоиммунных заболеваний.

В исследовании Cook и соавт. было показано, что у мышей NOD, у которых спонтанно развивается сахарный диабет, риск возникновения этого заболевания можно значительно снизить, если инфицировать животных гельминтом *Schistosoma mansoni*.

Olszak и соавт. (2012) у безмикробных мышей и мышей SPF (с гарантированным отсутствием определенного патогена или патогенов) индуцировали аллергическое воспаление дыхательных путей с помощью ингаляции аэрозоля овоальбумина. Было установлено, что раннее воздействие обычных микроорганизмов защищает животных от развития бронхиальной астмы.

В исследованиях на мышах было продемонстрировано, что экспозиция вирусов может снижать риск развития сахарного диабета I типа, при этом ключевое значение имеет время такой экспозиции. Ранний контакт с вирусами семейства Коксаки, ротавирусами и вирусом лимфоцитарного хориоменингита оказывает протекторный эффект, но если животные впервые сталкиваются с этими вирусами в более позднем возрасте (например, при отлучении от матери), у них повышается риск развития аутоиммунных заболеваний.

Эпидемиологические исследования

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что различные аутоиммунные и аллергические заболевания в развивающихся странах встречаются значительно реже, чем в индустриально развитых государствах. Наиболее убедительные данные получены в отношении бронхиальной астмы (C.L. Raison et al., 2010) и других хронических воспалительных заболеваний.

Недавно было установлено, что хроническая гельминтная инфекция *Opistorchis felinus* в эндемическом регионе России ассоциируется с более низким сывороточным уровнем общего холестерина и значительным уменьшением выраженности атеросклероза (E. Magem et al., 2013).

Проспективные исследования, проведенные в Гане, показали, что улучшение гигиенических условий в этой стране сопровождалось ростом заболеваемости иммунологической патологией (E. Addo-Yobo et al., 2007). Впоследствии эти данные были подтверждены для других стран Африки.

Weinberg и соавт. (2000) установили, что проживание в городских условиях и высокий социально-экономический статус связаны с более высокой частотой бронхоспазма.

В европейском исследовании, проводившемся в домохозяйствах, связанных и не связанных с фермерством, было установлено, что дети фермеров значительно реже имеют аллергические заболевания по сравнению

со сверстниками из семей, занимающихся другой деятельностью (C. Braun-Fahrlander et al., 2002). В исследовании также было продемонстрировано, что аллергический ринит и бронхиальная астма реже развиваются у детей, подвергающихся высокому воздействию эндотоксина (бактериального липополисахарида).

В исследовании Childhood Allergy Study, которое проводилось в г. Детройте (США), изучалось воздействие гигиенических факторов в условиях урбанизированной среды (D.R. Ownby et al., 2002). Оказалось, что наличие в семье кошек и/или собак защищает детей от аллергии, причем наблюдался аддитивный эффект с увеличением количества, видов и размеров домашних животных.

Результаты исследования GABRIELA, в котором оценивались не только внешние гигиенические факторы, но и микробиом человека, было показано, что микробная экспозиция в раннем периоде жизни обеспечивает большее разнообразие внешнего микробного воздействия в последующие годы и коррелирует с меньшей аллергической заболеваемостью даже в городских условиях (M.J. Ege et al., 2011).

Интересные данные были получены в шведском исследовании B. Hesselmar и соавт. (2015), включившем более 1000 детей в возрасте 7-8 лет. Оказалось, что у детей из семей, в которых посуду мыли ручным способом, риск развития аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита, был на 43% ниже, чем у детей из семей, владеющих посудомоечной машиной. Авторы пришли к выводу, что менее эффективный ручной метод мытья посуды, по-видимому, вызывает толерантность путем повышения микробной экспозиции.

Гигиеническая гипотеза проверялась в исследовании LEAP (G. Du Toit et al., 2015) с участием детей в возрасте от 4 до 11 мес с высоким риском аллергии на арахис (по данным R.S. Gruchalla и H.A. Sampson за 2015 г., в США этот вид аллергии является ведущей причиной анафилаксии и смерти, связанной с пищевой аллергией). У детей, рандомизированных на употребление арахиса в возрасте до 60 мес, впоследствии наблюдалась значительно более низкая частота аллергии и модулированного иммунного ответа на арахис. Таким образом, на этом примере было продемонстрировано, что путем раннего введения пищевых продуктов можно снизить вероятность их непереносимости в будущем. Тем не менее следует отметить, что у многих детей с атопическим дерматитом употребление арахиса вызывало обострение заболевания; кроме того, дети, употреблявшие арахис, имели более высокую частоту инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Объяснения последнего факту не получено.

Терапевтические аспекты

Доказано, что пробиотики не могут заново «познакомить» кишечник с микробами. Терапевтически значимые бактерии на сегодняшний день также не установлены (M.E. Sanders et al., 2013).

Изменение образа жизни может повысить микробную экспозицию, однако соотношение пользы и риска такого подхода не известно. Считается, что снижению риска аллергических заболеваний способствуют естественные роды, длительное грудное вскармливание, физический контакт между sibлингами, игры на свежем воздухе «в грязи» и т. д.

Гельминтотерапия – способ лечения заболеваний путем контролируемого заражения личинками или яйцами гельминтов. В настоящее время она активно исследуется при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как болезнь Крона, рассеянный склероз, бронхиальная астма и язвенный колит, аутоиммунные заболевания печени и др.

Интересно, что противовоспалительные эффекты гельминтной инфекции могут быть полезными при заболеваниях, которые не рассматриваются как имеющие аутоиммунный или аллергический компонент. Ишемическая болезнь сердца и атеросклероз обладают практически такими же эпидемиологическими профилями, как и аутоиммунные и аллергические заболевания, и рост их распространенности не может быть объяснен только факторами внешней среды. Недавно было установлено, что определенную роль в этом несоответствии играет элиминация гельминтов (E. Magen et al., 2005).

Помимо гельминтов, в качестве потенциального метода лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний изучаются другие инфекционные организмы, в частности простейшие (D.A. Juckett et al., 2008).

На сегодня отсутствуют доказательства того, что снижение общепринятых стандартов чистоты и гигиенических мероприятий может как-то повлиять на распространенность хронических аллергических заболеваний; в то же время имеются доказательства, что это



может повысить риск инфекционных заболеваний (R. Stanwell-Smith et al., 2012).

Если личная гигиена и чистота в доме и вносят вклад в сниженную микробную экспозицию, их роль, по-видимому, является небольшой. Никакими уборками и чистками невозможно сделать дом полностью стерильным. Исследования показывают, что после удаления во время уборки одних микробов их место занимают другие, источником которых являются пыль, воздух с улицы, тело человека и животных, продукты питания и т. д. (S.F. Bloomfield et al., 2012). Скорее всего, ключевым фактором может быть изменение микробного состава городского воздуха в целом. Также определенное значение может иметь образ жизни и диетические предпочтения городских жителей, доказанно влияющие на микробиоту кишечника, кожи и дыхательных путей.

Какие советы можно дать родителям, чтобы снизить вероятность аллергических заболеваний у детей?

- **Обеспечьте грудное вскармливание** – это лучшая защита от аллергии (как и от многих заболеваний неаллергической природы) у детей. Доказано, что грудное вскармливание в течение первых 4-6 мес жизни значительно снижает риск наличия бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита и пищевой аллергии в 2-летнем возрасте.

- **Животные в доме приветствуются.** Чем больше животных и больше их размеры, тем ниже риск аллергических заболеваний. Наиболее эффективным в профилактическом плане являются домашние животные в 1-й год жизни ребенка; со 2-го по 5-й год защитный эффект выражен меньше, а после 5 лет уже практически не имеет значения, есть в доме животное или нет. Однако если у ребенка уже диагностирована аллергия на шерсть или иные аллергены домашних животных, наличие последних, наоборот, утяжеляет симптомы и течение заболевания.

- **Чаще бывайте с детьми за городом (или переселитесь в загородный дом),** давайте ребенку ползать, бегать и трогать, что пожелает (конечно, в разумных пределах). Доказано, что дети, которые на 1-м году жизни часто контактировали с шерстью животных, аллергенами и непатогенными домашними бактериями, впоследствии реже заболевали бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

- **Избегайте избыточного применения моющих и антибактериальных средств.** Дети, которые в раннем возрасте контактируют с аллергенами домашних животных и бактериями, к 3 годам значительно реже страдают аллергическими заболеваниями, причем этот эффект кумулятивный (чем больше аллергенов, тем ниже риск).

- **Спокойнее относитесь к нетяжелым детским инфекционным заболеваниям.** Данные экспериментальных исследований показывают, что многие перенесенные в раннем периоде жизни инфекции могут защищать от аутоиммунных и аллергических заболеваний, например ротавирусная инфекция снижает риск развития сахарного диабета I типа.

Подготовил **Алексей Терещенко**

