

# Η ανοσολογική βάση της «υπόθεσης υγιεινής» στις φλεγμονώδεις παθήσεις του ανώτερου αναπνευστικού

**A. ΒΑΡΔΟΥΝΙΩΤΗΣ<sup>1</sup>, Ε. ΠΡΟΚΟΠΑΚΗΣ<sup>1</sup>, Σ. ΤΣΙΝΤΖΟΣ<sup>2</sup>,  
Ε. ΧΕΛΙΔΟΝΗΣ<sup>1</sup>, Γ. ΒΕΛΕΓΡΑΚΗΣ<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>ΩΡΛ Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου**

**<sup>2</sup>ΩΡΛ Κλινική Γενικού Πανακαδικού Νοσοκομείου Τριπόλεως**

## Περίληψη

Τις τελευταίες δεκαετίες ο επιπολασμός των αλλεργικών αντιδράσεων στο γενικό πληθυσμό έχει, δυστυχώς, αυξηθεί, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών. Αν και στο ίδιο διάστημα αυξήθηκαν και οι γνώσεις μας για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν και δι-αδραματίζουν μικρότερο ή μεγαλύτερο ρόλο στην πορεία της αλλεργικής φλεγμονής, η λύση στο πρόβλημα δε φαίνεται να είναι κοντά. Η υπόθεση υγιεινής κατέχει κυρίαρχη θέση μεταξύ των θεωριών που προτάθηκαν προκειμένου να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο και έδωσε μια νέα ώθηση προς την κατεύθυνση μιας αποτελεσματικής θεραπείας.

**Λέξεις κλειδιά:** αλλεργική ρινίτιδα, υπόθεση υγιεινής, Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, ιντερλευκίνες, ενδοτοξίνες.

## Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι, μόνο στην Αμερική, περίπου 50 εκατομμύρια ασθενείς πάσχουν από κάποια μορφή αλλεργίας, όπως η αλλεργική ρινίτιδα, το έκζεμα και το βρογχικό άσθμα και ότι περίπου άλλα 8 εκατομμύρια πάσχουν από κάποια μορφή αυτοάνοσης πάθησης με τη μορφή του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του σκληροδέρματος ή του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη.

Η αλλεργία είναι γνωστό ότι οφείλεται

σε διαταραχή της ανοσολογικής ρύθμισης του οργανισμού, αλλά ακόμα παραμένει αδιευκρίνιστο το ακριβές επίπεδο αυτής της διαταραχής. Τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς ο αριθμός των αλλεργικών ασθενών συνεχώς αυξάνεται, αναπτύχθηκαν διάφορες θεωρίες που επιχειρήσαν να δώσουν μια ικανοποιητική εξήγηση αυτού του τεράστιου αριθμού περιστατικών.

Η ανοσοσφαιρίνη Ε και η σχέση της με την αλλεργία στη δεκαετία του 1960 έδωσε τη θέση της στα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα στη δεκαετία του 1970, τα οποία διαδέχθηκαν τα περιβαλλοντολογικά αλλεργιογόνα στη δεκαετία του 1980 και το μικροβιολογικό υπόβαθρο της αλλεργίας στη δεκαετία του 1990. Όλες αυτές οι θεωρίες είχαν ως κοινό παρανομαστή τα Τ λεμφοκύτταρα και την κατεύθυνση της διαφοροποίησής τους. Ανάλογη βάση έχει και η θεωρία της «υπόθεσης υγιεινής», η οποία φιλοδοξεί να καλύψει τα κενά των προηγούμενων και να δώσει απαντήσεις σε μακροχρόνια ερωτήματα που αφορούν στην αλλεργία.

## «Υπόθεση υγιεινής»

Ο αρχικός ορισμός της «υπόθεσης υγιεινής», όπως διατυπώθηκε σε μια μελέτη από τον επιδημιολόγο Strachan D. το 1989, ανέφερε: «Η προφανής αύξηση στη συχνότητα των αλλεργικών νοσημάτων θα μπορούσε να εξηγηθεί από την απουσία της μετάδοσης λοιμώξεων κατά την πρώιμη παιδική ή προγεννη-

τική ηλικία και την απουσία επαφής με μεγαλύτερα μέλη της οικογένειας. Κατά τον περασμένο αιώνα, η μείωση του μεγέθους της οικογένειας, η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και η άνοδος του επιπέδου της ατομικής υγιεινής έχει περιορίσει κατά πολύ την πιθανότητα της μετάδοσης μιας λοίμωξης μεταξύ των μελών της σύγχρονης οικογένειας. Αυτό θα μπορούσε να δικαιολογήσει την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων ατοπικών καταστάσεων».

Η μελέτη του Strachan αφορούσε σε επιδημιολογικά στοιχεία για την αλλεργική ρινίτιδα και το έκζεμα σε 17.414 παιδιά διαφόρων βρετανικών σχολείων από τη γέννησή τους έως και την ηλικία των 23 ετών. Συγκεκριμένα, οι τρεις παράμετροι που αναλύθηκαν ήταν: η αναφορά από τον ίδιο τον ασθενή συμπτωμάτων αλλεργικής ρινίτιδας στην ηλικία των 23 ετών, η αναφορά των γονέων για αλλεργική ρινίτιδα στην ηλικία των 11 ετών και, τέλος, η αναφορά από τους γονείς, στο ιστορικό του παιδιού, εκζέματος στην ηλικία του 1 έτους, όταν το παιδί ήταν 7 ετών.

Τα στοιχεία που προέκυψαν έδειχναν μείωση του επιπολασμού τόσο της αλλεργικής ρινίτιδας, όσο και του εκζέματος, καθώς αυξανόταν ο αριθμός των μεγαλύτερων παιδιών στην οικογένεια και ήταν ανεξάρτητα από την κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας. Προκειμένου να εξηγηθούν αυτά τα εντυπωσιακά δεδομένα, ο Strachan προχώρησε

στην υπόθεση ότι η προστατευτική επίδραση των μεγαλύτερων ή γενικότερα των αδελφών σε μια πολυμελή οικογένεια, οφειλόταν στο μεγαλύτερο αριθμό λοιμώξεων που εμφανιζόταν σε αυτές τις οικογένειες, οι οποίες μείωναν, με κάποιον τρόπο, την εκδήλωση ατοπίας.

Η θεωρία της «υπόθεσης υγιεινής» υποστηρίχθηκε και από μεταγενέστερες εργασίες, οι οποίες απέδειξαν την ευεργετική αλληλεπίδραση μεταξύ των παιδιών τόσο μέσα στην οικογένεια, όσο και σε παιδικούς σταθμούς, κυρίως κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, με αποτέλεσμα τη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης αλλεργικής ρινίτιδας, βρογχικού άσθματος και άλλων αλλεργικών παθήσεων.

### Παθοφυσιολογία της αλλεργικής φλεγμονής

Είναι απαραίτητο να αναφερθούν ορισμένα στοιχεία που σχετίζονται άμεσα με την «υπόθεση υγιεινής» και το ρυθμιστικό ρόλο που έχουν τα T-λεμφοκύτταρα μέσω των κυτταροκινών που παράγουν, σε αυτή. Η ρύθμιση της αλλεργικής αντίδρασης γίνεται από ένα πολύπλοκο σύστημα αλληλεπίδρασης μεταξύ κυττάρων και χημικών διαβιβαστών. Η αρχική έκθεση σε ένα αλλεργιογόνο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων IgE από τα B-λεμφοκύτταρα, η οποία με τη σειρά της έχει ως αποτέλεσμα κάθε νέα έκθεση στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο να προκαλεί αλλεργική αντίδραση, που ελέγχεται από τα T-λεμφοκύτταρα.

Το αντιγόνο μετά την είσοδό του στον ανθρώπινο οργανισμό φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα και τα δένδριτικά κύτταρα και «παρουσιάζεται» στα αρχέγονα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (T helpers cells, Th<sub>0</sub>). Τα Th<sub>0</sub> μπορούν να διαφοροποιηθούν είτε στον τύπο Th<sub>1</sub> που προάγει την ενεργοποίηση των μακροφάγων και το σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού, συμμετέχοντας στις ανοσολογικές αντιδράσεις, είτε στον τύπο Th<sub>2</sub> που προάγει την ατοπία και ενισχύει την παραγωγή IgE, μαστοκυττάρων και ηωσινοφίλων, συμμετέχοντας στην αλλεργική αντίδραση. Η απουσία της ισορροπίας ανάμεσα στους δύο αυτούς τύπους κυττάρων φαίνεται να αποτελεί την αιτία διαφόρων νοσημάτων και είναι η βάση της θεωρίας της «υπόθεσης υγιεινής». Η ανοσολογική ερμηνεία της θεωρίας ήρ-

θε λίγο αργότερα και στηρίζεται στο ότι τα παιδιά που προέρχονται από πολυμελείς οικογένειες εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης, με αποτέλεσμα το ανοσολογικό τους σύστημα να στρέφεται προς την κατεύθυνση των Th<sub>1</sub> για να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις από τους ιούς και τα μικρόβια.

Από την άλλη πλευρά, τα παιδιά που μεγαλώνουν μέσα σε ολιγομελείς οικογένειες, ερχόμενα σε επαφή με μειωμένο, συγκριτικά, αριθμό λοιμογόνων παραγόντων, αναπτύσσουν μεγαλύτερο αριθμό Th<sub>2</sub> αντί Th<sub>1</sub> κυττάρων, με αποτέλεσμα να προάγεται η εμφάνιση αλ-

**Τις τελευταίες δεκαετίες ο επιπολασμός των αλλεργικών αντιδράσεων στο γενικό πληθυσμό έχει, δυστυχώς, αυξηθεί, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών. Η θεωρία της «υπόθεσης υγιεινής» φιλοδοξεί να καλύψει τα κενά των προηγούμενων και να δώσει απαντήσεις σε μακροχρόνια ερωτήματα που αφορούν στην αλλεργία.**

λεργικών εκδηλώσεων.

Μετά την αρχική ευαισθητοποίηση, η διαφοροποίηση των αρχέγονων T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων (T helpers cells, Th<sub>0</sub>) σε Th<sub>1</sub> ή Th<sub>2</sub> εξαρτάται από την παρουσία των ιντερλευκινών IL-12 και IL-4 αντίστοιχα. Τα Th<sub>2</sub> λεμφοκύτταρα παράγουν μια σειρά από κυτταροκίνες, όπως είναι μεταξύ άλλων η IL-4 και η IL-13, οι οποίες προκαλούν πολλαπλασιασμό των B λεμφοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα παράγουν IgE αντισώματα που επικάθονται στα όργανα-ιστούς «στόχους» και, όταν εκτεθούν ξανά στο αλλεργιογόνο, το δεσμεύουν και ξεκινούν την άμεση φάση της αλλεργικής αντίδρασης με την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Κάποιες άλλες κυτταροκίνες, όπως είναι η IL-3 και η IL-5, επιδρούν ανάλογα στον πολλαπλασιασμό και την ενε-

ργοποίηση των ηωσινοφίλων, που καθορίζουν την επιβραδυνόμενη φάση της αλλεργικής αντίδρασης.

Από την άλλη, τα Th<sub>1</sub> λεμφοκύτταρα παράγουν IFN-γ και IL-2, οι οποίες συμμετέχουν σε ανοσολογικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενης ευαισθησίας, όπως συμβαίνει στη σαρκοειδίωση, στη νόσο του Crohn κ.τ.λ. Επιπρόσθετα, η IL-4 αναστέλλει την έκφραση των Th<sub>1</sub> λεμφοκυττάρων, ενώ η IFN-γ αναστέλλει την έκφραση των Th<sub>2</sub> λεμφοκυττάρων αντίστοιχα.

### «Υπόθεση υγιεινής» και οικογένεια

Με τη βοήθεια δερματικών δοκιμασιών (SPT, skin prick tests) και των επιπέδων ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών, ανιχνεύεται μια αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην αλλεργική ρινίτιδα και το μέγεθος των οικογενειών. Η προστατευτική επίδραση έναντι των ατοπικών εκδηλώσεων στις πολυμελείς οικογένειες φαίνεται να είναι ισχυρότερη όσο αυξάνεται η ηλικία των μεγαλύτερων αδελφών και ισχυρότερη στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια.

Η παρουσία μεγαλύτερων αδελφών στην οικογένεια μειώνει την πιθανότητα αλλεργικής ρινίτιδας και εκζέματος, ενώ η παρουσία μικρότερων αδελφών είναι εκείνη που μειώνει την πιθανότητα του άσθματος. Η στενή επαφή, που είναι πιο πιθανή σε μια πολυμελή οικογένεια, όπως το να μοιράζονται περισσότερα του ενός παιδιά ένα υπνοδωμάτιο, φαίνεται ότι προσφέρει προστασία έναντι του κινδύνου ανάπτυξης ατοπικών νοσημάτων. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με την «υπόθεση υγιεινής», καθώς σε αυτές τις οικογένειες είναι αυξημένες οι πιθανότητες έκθεσης σε μικρόβια ή λοιμώξεις.

### Ενδοτοξίνες

Μεγάλο ενδιαφέρον προκαλούν στη διεθνή βιβλιογραφία οι διαφορές μεταξύ αστικών και αγροτικών πληθυσμών στην εμφάνιση αλλεργικών εκδηλώσεων. Πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη διαβίωση σε αγροκτήματα ως τον κύριο προστατευτικό παράγοντα έναντι της αλλεργίας και όχι τόσο τη γενικότερη διαβίωση στην ύπαιθρο. Για παράδειγ-

μα, υπάρχει μειωμένη επίπτωση της αλλεργικής ρινίτιδας στα παιδιά των αγροτών συγκεκριμένα, σε σχέση με εκείνα άλλων μη αστικών πληθυσμών. Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για να εξηγηθεί το σημαντικό ανοσολογικό υπόβαθρο αυτής της διαφοράς, οι οποίες επικεντρώνονται στις βακτηριδιακές ενδοτοξίνες. Οι ενδοτοξίνες είναι λιποπολυσακχαρίδες (Lipopolysaccharides, LPS) που αποτελούν μέρος της εξωτερικής δομής του κυτταρικού τοιχώματος των Gram-αρνητικών βακτηριδίων. Το ανοσολογικό σύστημα διαθέτει ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο σύστημα υποδοχέων που αναγνωρίζουν την παρουσία LPS. Οι ενδοτοξίνες έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται με τον υποδοχέα CD14, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή IL-12 διαμέσου των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, η οποία προάγει τη διαφοροποίηση των Th<sub>1</sub> λεμφοκυττάρων, που δε συνδέονται με την ανάπτυξη αλλεργίας.

Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι ακόμα απόλυτα σαφής για το αν η έκθεση

στις ενδοτοξίνες αφορά σε αερομεταφερόμενα ή τροφογενή αλλεργιογόνα. Στη Νότια Γερμανία και την Ελβετία βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις ενδοτοξινών στην οικιακή σκόνη από την κουζίνα των σπιτιών και τα στρώματα των παιδιών αγροτικών οικογενειών είναι στατιστικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνες στις μη αγροτικές οικογένειες. Αυτό οδήγησε σε μια μεγαλύτερης έκτασης έρευνα που αφορούσε στη Γερμανία, στην Αυστρία και στην Ελβετία, που ανέδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των ενδοτοξινών στη σκόνη των στρωμάτων και τη μετέπειτα εμφάνιση αλλεργικής ρινίτιδας και βρογχικού άσθματος.

Άλλες μελέτες που ασχολήθηκαν με τις ενδοτοξίνες σε μη αγροτικά περιβάλλοντα, έδειξαν, με τη χρήση δερματικών δοκιμασιών (SPT tests) σε βρέφη 9-24 μηνών, ότι τα υψηλότερα επίπεδα ενδοτοξίνης στην οικιακή σκόνη σχετιζόταν με μικρότερου βαθμού αλλεργική ευαισθητοποίηση. Στην Εσθονία, όπου υπάρχει χαμηλός επιπολασμός της αλ-

λεργίας, βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα ενδοτοξινών στην οικιακή σκόνη των σπιτιών σε σχέση με τα αντίστοιχα της Σουηδίας, όπου η αλλεργία είναι αυξημένη. Το εύρημα αυτό συσχετίζεται με την εμφάνιση ατοπικών νοσημάτων κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής, μόνο στα παιδιά που προέρχονταν από τη Σουηδία.

Στη διεθνή βιβλιογραφία πάντως υπάρχει επιφύλαξη για το ρόλο που διαδραματίζουν οι ενδοτοξίνες, όχι τόσο για την αδιαμφισβήτητη συμμετοχή τους, όσο για το ότι μπορεί απλά να αποτελούν έναν εύκολα μετρήσιμο δείκτη κάποιου άλλου μικροβιακού παράγοντα.

### **«Υπόθεση υγιεινής» και αυτοάνοσα νοσήματα**

Κινούμενοι προς μια παράλληλη κατεύθυνση, πάρα πολλοί ερευνητές ασχολούνται με την αναζήτηση πιθανών συνδέσεων μεταξύ της περιορισμένης μικροβιακής έκθεσης και της αύξησης διαφόρων αυτοάνοσων και άλλων ανο-



► σολογικών καταστάσεων, που συνοδεύουν την αύξηση των αλλεργιών τις τελευταίες δεκαετίες. Φαίνεται, λοιπόν, ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ διαφόρων πιθανών δεικτών μικροβιακής έκθεσης και Th<sub>1</sub> ρυθμιζόμενων φλεγμονωδών διαταραχών, όπως είναι ο νεανικός διαβήτης, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn και η λευχαιμία. Όπως όμως και στην περίπτωση της αλλεργίας, κάποιες άλλες μελέτες δε βρίσκουν καμία σχέση με αυτούς τους δείκτες, ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι συγκεκριμένες λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν τα νοσήματα.

### Αντιβιοτικά

Η πιθανότητα σχέσης μεταξύ της λήψης αντιβιοτικών και της εμφάνισης αργότερα άσθματος ή άλλων ατοπικών εκδηλώσεων αποτελεί, επίσης, αντικείμενο έρευνας πολλών εργασιών στη διεθνή βιβλιογραφία, αν και είναι δύσκολο να διαχωριστεί αν οι εκδηλώσεις οφείλονται στη λοίμωξη ή στο ίδιο το αντιβιοτικό. Έτσι, φαίνεται ότι στη Γερμανία, έξι ή περισσότεροι κύκλοι αντιβιοτικής αγωγής κατά το πρώτο έτος της ζωής ενοχοποιήθηκαν για έξαρση της αλλεργικής ρινίτιδας και του εκζέματος αργότερα, παρά το γεγονός ότι οι δερματικές δοκιμασίες δεν έδειξαν αύξηση στον επιπολασμό της ατοπίας.

Επιπρόσθετα, στην Αγγλία φαίνεται πως ο οποιοσδήποτε κύκλος αντιβιοτικής αγωγής πριν από την ηλικία των δύο ετών, σχετίζεται με διπλασιασμό της πιθανότητας εμφάνισης αλλεργικής ρινίτιδας και εκζέματος, ειδικά όταν η αγωγή περιλαμβάνει κεφαλοσπορίνες και μακρολίδες. Έχει προταθεί ότι η επίδραση των αντιβιοτικών μπορεί να σχετίζεται με την επιρροή στη βακτηριακή αποικιοποίηση του γαστρεντερικού συστήματος στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης.

Σε αυτό συμφωνεί και μια μελέτη σε πειραματόζωα που έδειξε ότι οι προκαλούμενες από τα αντιβιοτικά αλλαγές στο γαστρεντερικό σωλήνα μπορούν να μας δείξουν την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος σε κοινά αλλεργιογόνα στους πνεύμονες. Μια άλλη, ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ανάλυση, σε 99 κέντρα από 28 χώρες, της σχέσης μεταξύ των πωλήσεων των αντιβιοτικών και του επιπολασμού των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας, του άσθματος και

του εκζέματος, έδειξε ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των κατά κεφαλή πωλήσεων των αντιβιοτικών και των παραπάνω εκδηλώσεων.

### Μικροβιακές και ιογενείς λοιμώξεις

Η πιο ισχυρή απόδειξη της αντίστροφης σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε ένα συγκεκριμένο παθογόνο και την ατο-

**Η καλύτερη κατανόηση όλων εκείνων των βιολογικών επιδράσεων συγκεκριμένων περιβαλλοντολογικών παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την αντίστροφη σχέση μεταξύ του φορτίου των λοιμώξεων και των αλλεργικών εκδηλώσεων, θα προάγει και τις γνώσεις μας πάνω στην αλληλεπίδραση μεταξύ των γενετικών και των περιβαλλοντολογικών παραγόντων που τις προκαλούν. Αυτή η γνώση θα προσφέρει νέες στρατηγικές αντιμετώπισης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των αλλεργικών εκδηλώσεων στο κοντινό μέλλον.**

πία είναι αυτή που αφορά στον ιό της Ηπατίτιδας Α (HAV), μιας λοίμωξης που σχετίζεται με το μεγάλο μέγεθος της οικογένειας και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Σε μια έρευνα που έγινε στην Ιταλία σε φοιτητές στρατιωτικών σχολών, βρέθηκε ότι ο αυξημένος επιπολασμός των ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών σε αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα μειώθηκε στο μισό όταν υπήρχε απόδειξη πρότερης HAV λοίμωξης. Τα ευρήματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από την ηλικία, το μέγεθος της οικογένειας, τη σειρά γέννησης, την περιοχή διαμονής και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων. Δύο ακόμα μελέτες, επίσης, βρήκαν ότι η οροθετικότητα για HAV στο γενικό πληθυσμό σχετιζόταν με μείω-

ση των αλλεργικών εκδηλώσεων κατά 40% και 37% αντίστοιχα.

Επίσης, σε δόκιμους της αεροπορίας στην Ιταλία που εμφάνιζαν διάφορες αλλεργικές εκδηλώσεις, διαπιστώθηκε ότι έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αντισωμάτων σε *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* και HAV στον ορό, σε σχέση με τους μη αλλεργικούς. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρώτη έκθεση σε μικρόβια μέσω της στοματοφαρυγγικής και της γαστρεντερικής οδού παρέχει προστασία έναντι των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος και ότι «η υγιεινή, δυτικοποιημένη, αποστειρωμένη διατροφή μπορεί να διευκολύνει την εμφάνιση αλλεργικών εκδηλώσεων μέσω της επίδρασης στους μικροοργανισμούς που διεγείρουν το γαστρεντερικό λεμφικό ιστό».

Παρόλα αυτά, υπάρχουν και κάποιοι πληθυσμοί που δεν εμφανίζουν σχέση μεταξύ του *Helicobacter pylori* ή του HAV και της εμφάνισης αλλεργικών εκδηλώσεων. Οι ερευνητές επικεντρώνονται στη σημασία της γενικής και όχι της ειδικής έκθεσης στις λοιμώξεις κατά το στάδιο της ανάπτυξης του ανοσοποιητικού στην παιδική ηλικία.

### «Δυτικός» τρόπος ζωής

Η τεράστια επίδραση που έχουν οι σημερινές συνθήκες διαβίωσης στη θεματική αύξηση των αλλεργικών αντιδράσεων και ο ρόλος που διαδραματίζει το περιβάλλον σε αυτή φαίνεται χαρακτηριστικά σε μια εργασία που έγινε στη Νέα Ζηλανδία και αφορούσε στη μελέτη ενός πληθυσμού που αναγκάστηκε να αλλάξει τόπο κατοικίας και στην επίδραση που είχε αυτή η αλλαγή στη συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών εκδηλώσεων.

Συγκεκριμένα, το 1966, μετά από έναν τυφώνα που προκάλεσε σημαντικές καταστροφές στο μικρό νησί Tokelau, στον Ειρηνικό Ωκεανό, η κυβέρνηση της Νέας Ζηλανδίας, στην οποία υπαγόταν το νησί, μετακίνησε 1.000 από τους περίπου 1.950 κατοίκους του νησιού και τους εγκατέστησε στη Νέα Ζηλανδία. 14 χρόνια αργότερα, τα παιδιά που μετοίκησαν από τις σχεδόν πρωτόγονες στις σύγχρονες συνθήκες διαβίωσης, εμφάνισαν σε σχέση με εκείνα που παρέμειναν στο νησί, ένα σημαντικό μεγαλύτερο επιπολασμό



αλλεργικής ρινίτιδας (28% έναντι 14%) και άσθματος (25% έναντι 10%).

## Συμπέρασμα

Η καλύτερη κατανόηση όλων εκείνων των βιολογικών επιδράσεων συγκεκριμένων περιβαλλοντολογικών παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την αντίστροφη σχέση μεταξύ του φορτίου των λοιμώξεων και των αλλεργικών εκδηλώσεων, θα προάγει και τις γνώσεις μας πάνω στην αλληλεπίδραση μεταξύ των γενετικών και των περιβαλλοντολογικών παραγόντων που τις προκαλούν. Αυτή η γνώση θα προσφέρει νέες στρατηγικές αντιμετώπισης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των αλλεργικών εκδηλώσεων στο κοντινό μέλλον.

Ίσως να καταστεί δυνατή η σχεδίαση προληπτικών στρατηγικών βασισμένων στην έκθεση σε «ανώδυνα» στελέχη μικροβιακών παραγόντων σε ασθενείς που είναι περισσότερο ή λιγότερο ευάλωτοι στην προστατευτική δράση αυτών των προϊόντων, ανάλογα με το γενετικό τους υπόβαθρο. Η «υπόθεση υγιεινής» αν και έχει ενηλικιωθεί στη διάρκεια αυτών των σχεδόν είκοσι ετών, οφείλει να δώσει ακόμα πολλές απαντήσεις στην πληθώρα των αναπάντητων ερωτημάτων των αλλεργικών εκδηλώσεων.

## Summary

**The immunizing basis of the “hygiene hypothesis” concerning the inflammatory diseases of the upper respiratory system**  
**A. Bardouniotis, E. Prokopakis, S. Tsintzos, E. Helidonis, G. Belegrakis**

During the last decades the prevalence of allergic reactions in the general population has unfortunately increased affecting negatively the quality of the patients' lives. Although in the same period our knowledge of the pathophysiological mechanisms that participate and have a smaller or larger part in the course of the allergic inflammation has also increased, the solution to the problem does not seem to be near. Hygiene hypothesis holds a dominant position amongst the theories that were proposed in order to ex-

plain this phenomenon and has given a new thrust towards the direction of a sufficient therapy.

**Key words:** *allergic rhinitis, hygiene hypothesis, T-helper lymphocytes, interleukins, endotoxins.*

## Βιβλιογραφία

- Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353:1.484-1.488.
- Anderson WJA, Watson L. Conclusions about type 1 diabetes and hygiene hypothesis are premature. *BMJ* 2001; 322:1.429.
- Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:763-772.
- Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:342-6.
- Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax* 2000; 55:383-7.
- Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic disease. *Thorax* 1998; 53:28-32.
- Bottcher MF, Bjorksten B, Gustafson B et al. Endotoxin levels in Estonian and Swedish house dust and atopy in infancy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:295-300.
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitisation in farmers' children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:28-34.
- Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in early life, maternal history of asthma and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1.239-1.243.
- Costa JJ, Weller PF, Galli SJ. The cells of the allergic response: mast cells, basophiles and eosinophiles. *JAMA* 1997; 278:1.815-1.892.
- Dockerty JK, Skegg DC, Elwood JM, Herbison GP, Becroft DM, Lewis ME. Infections, vaccinations and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1999; 80:1.483-9.
- Douwes J, Pearce N, Heederik D. Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? *Thorax* 2002; 57:86-90.
- Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53:927-32.
- Foliaki S, Nielsen. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2004; 33:558-63.
- Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologica* 2002; 45:588-94.
- Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994; 343:766-7.
- Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T cell development and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355:1.680-3.
- Gibbs S, Surridge H, Adamson R, Cohen B, Bentham G, Reading R. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: a case control study. *Int J Epidemiol* 2004; 33:199-207.
- Gonzalez-Quintela A, Gude F, Boquete O et al. Association of hepatitis A virus infection with allergic sensitization in a population with high prevalence of hepatitis A virus exposure. *Allergy* 2005; 60:98-103.
- Infante-Rivard C, Fortier I, Olson E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83:1.559-64.
- Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:240-5.
- Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of hepatitis A and *Helicobacter pylori* with sensitization to common allergens, asthma and hay fever in a population

- of young British adults. *Allergy* 2004; 59:1.063-7.
- Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2001; 71:1-5.
- Kinlen LJ, Balkwill A. An infective cause of childhood leukaemia and wartime population mixing in Orkney and Shetland, UK *Lancet* 2001; 357:858.
- Martinez FD, Holt PG. Role of microbial in etiology of allergy and asthma. *Paediatrics* 1999; 354:12-15.
- Matricardi PM. Infections preventing atopy: facts and new questions. *Allergy* 1997; 52:879-82.
- Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1.506-10.
- Matricardi PM, Rosmini F, Rapicetta M, Gasbarrini G, Stroffolini. Atopy, hygiene and anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 354:430.
- Matricardi PM, Rosmini F, Rerrigno L et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against the Hepatitis A virus. *Br Med J* 1997; 314:999-1.003.
- Mattes J, Karmuas W. The use of antibiotics in the first year of life and development of asthma: which comes first? *Clin Exp Allergy* 1999; 29:729-32.
- McKinney PA, Okasha M, Parslow RC et al. Early social mixing and childhood type I diabetes mellitus: a case control study in Yorkshire UK. *Diabetic Med* 2000; 17:236-42.
- Nielsen HE, Dorup J, Herlin T, Larsen K, Nielsen S, Pedersen FK. Epidemiology of Juvenile Chronic Arthritis: risk dependent on sibship, parental income and housing. *J Rheumatol* 1999; 26:1.600-5.
- Niven N. The endotoxin paradigm: a note of caution. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:273-6.
- Noverr MC, Falkowski MR, McDonald RA, McKenzie AN, Huffnagle GB. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal micro biota increase: role of host genetics, antigen and interleukin-13. *Infect Immun* 2005; 73:30-8.
- Pawankar V. Mast cell function modulating IgE-mediated allergy. *Allerg Int* 1999; 48:171.
- Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:132-137.
- Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358:1.129-33.
- Romagnani S. Human Th<sub>1</sub> and Th<sub>2</sub> subjects: doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12:256-257.
- Romagnani S. The Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> paradigm. *Immunol Today* 1997; 18:263-266.
- Schram D, Doekes G, Beeve M et al. Bacterial and fungal components in house dust of farm children. *Allergy* 2005; 60:611-8.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Brit Med J* 1989; 299:1.259-1.260.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax* 2000; 55:2-10.
- Strachan DP, Harkins LS, Golding J. Sibship size and self reported inhalant allergy among adult women. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:151-5.
- Strachan DP, Harkins LS, Johnston IDA, Anderson HR. Clinical aspects of allergic disease. Childhood antecedents of allergic sensitisation in young British adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:6-12.
- Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:415-20.
- von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyper responsiveness in children. *Eur Respir J* 1999; 14:4-11.
- von Mutius E, Pearce N, Beasley R et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma rhinitis and eczema. *Thorax* 2000; 55:449-53.
- Waite DA, Eyles EF, Tonkin SL et al. Asthma prevalence in Takelauan children in two environments. *Clin Allergy* 1980; 10:71-75.