

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12546/epdf>

originaalartikkel: **Yoshikazu Ohtsuka. Food intolerance and mucosal inflammation Pediatrics International 2015 Feb;57(1):22-29.**

Toidu talumatus ja limaskesta põletik (Rahvusvaheline Pediaatria ajakiri, 2015)

Yoshikazu Ohtsuka

Abstrakt: Tsütokiinid ja nende signaalmolekulid on tähtsad mediaator- ehk vahendusained soolestikus, reguleerides nii suukaudset taluvust (*oral tolerance*) kui limaskesta (mukoosa)põletikku. See süsteem töötab efektiivselt enamuse inimeste puhul, kuid siiani veel teadmata põhjusel reageerivad osad inimesed toidule jt valkudele, nagu need oleksid patogeeneid, põhjustades niimoodi limaskestal kroonilise põletiku.

Tarbitud toidu peale tekkivat ebasoodsat (kahjulikku) reaktsiooni nimetatakse toidu talumatuseks. Selle kliinilisteks ilmingud võivad nii soolenähud kui ekseemid jt nähud. Talumatus jagatakse laias laastus kaheks vastavalt sellele, kas see on immunoloogiliselt vahendatud või mitte. On vaja eristada haigused, mille puhul toidu või lisaainete farmakoloogiline toime põhjustab ebasoovitavaid reaktsioone.

Toidu talumatus ja limaskesta põletik on sügavalt seotud, kuna taluvust ei saa välja kujuneda, kui limaskestas esineb põletik. Nuumrakud (*Mast cells*), eosinofiilid, mukosaalsed lümfotsüüdid ja epiteelirakud on sügavalt haaratud ja omavahel seotud, põhjustades mukosaalset (limaskesta) põletikku.

Imikute rektaalne veritsus on seotud lümfoidse hüperplaasiaga koos eosinofiilide infiltratsiooniga kooloni mukoosasse (soodustatud *C-C motif ligand 11* (CCL11 on tuntud kui eotaxin-1) ja *C-X-C motif chemokine ligand 13* (CXCL13) poolt. Rektaalne veritsus imikul võib olla mitte põhjustatud lihtsalt allergilisest reaktsioonist spetsiifilise antigeeni vastu, vaid tekkinud tänu migreerunud lümfotsüütidele, mis arendavad immunoloogilist tolerantsi; k.a. IgA sünteesimine soole limaskestas.

1.Sissejuhatus

Toitainete imendumiseks on vaja suurt soole limaskesta ühekihilist pinda. Soole immuunsüsteemi, mis on seotud selle pinnaga, pommitatakse pidevalt sissesöödud võõrvalkudega. Immuunsüsteem on loodud reageerima nii võõrvalkudele kui patogeenele. Soole immuunsüsteem on omandanud mehhanismid, mis väldivad reaktsioone toidule, samal ajal aga säilitanud võime reageerida infektsioossetele stiimulitele. Süsteem töötab efektiivselt enamuse inimeste puhul, kuid sageli reageerib mõne inimese immuunsus toidule ja teistele valkudele kui võõrale, kutsudes esile limaskesta kroonilise põletiku. Kuna toitu on vaja tarbida, siis jäävad toidust pärit antigeenid pidevalt alles ning samuti nende poolt põhjustatud haigus. Seda seniks kuni antigeen identifitseeritakse ja toidust elimineeritakse. **Tarbitud toidu peale tekkivat ebasoodsat kahjulikku/ebasoodsat reaktsiooni nimetatakse toidu talumatuseks.** Selle kliinilisteks ilmingud võivad olla nii soolenähud kui ekseemid jt nähud.

Talumatus jagatakse laias laastus kaheks vastavalt sellele, kas see on **immunoloogiliselt vahendatud või mitte**. Seega tuleks alati välistada haigused, mille puhul toidureaktsioonid või reaktsioonid toidulisanditele võivad kaasa tuua ebasoovitavaid nähtusid.

Mitte-immunoloogiliselt vahendatud toidu talumatus hõlmab endas alkoholi, kofeiini jt toksiinide poolt kaasatoodud farmakoloogilist toimet. See hõlmab ka primaarseid ja sekundaarseid metaboolseid häireid. Laktaasi puudus tänu soole mikrohattude kadumisele põletiku ajal on ka üks näide. Idiosünkraatilised reaktsioonid nagu ärritatud soole sündroom võivad olla selles grupis, kuid talumatuse mehhanism, kui see on olemas, on segane/teadmata.

On juhtumeid, kus immunoloogilised reaktsioonid kattuvad mitteimmunoloogilistega protsessidega, nt laktoosi talumatus lehmapiima allergia või põletikulise soolehaiguse korral. Kui me kaalume ravi, siis peame teadma, et mõlemad mehhanismid võivad koos esineda ja ägestavad sümptomeid talumatusega patsiendil.

2. Ajalugu

Toidust tingitud ebasoovitavaid reaktsioone kirjeldas juba Hippokrates üle 2000 aasta tagasi. Ta väitis, et mao ärritus ning nõgestõbi võivad olla tingitud tarbitud lehmapiimast. Samuel Gee kirjeldas esimest korda tsöliaakiahaigust 1888, kuigi seos gluteeniga avastati alles 65 aastat hiljem. 20. sajandi algusest alates on suurenenud imikute piimasegudega toitmine ning tõusnud on ekseemide esinemissagedus ja suremus gastroenteriitidesse ning pneumooniasse.

On vajadus tõestada, et kindlad toiduvalgud toovad kaasa mittesoovitavaid reaktsioone, et need ei ole tingitud millestki muust. On tutvustatud nn provokatsiooni/väljakutse teste (*challenge tests*). Selliselt kliendile antud toiduaineid (kas otse või pimemeetodil) ning seejärel neid toidust välistades lubavad defineerida tegelikku toiduantigeeni, mis põhjustab kliinilisi sümptomeid. Seda on uuringutes kasutatud nii piimavalgu kui sojavalu puhul.

3. Toidutalumatus immunoloogiline mehhanism

Soole immuunsus on pidevas kontaktis heade võõrvalkudega, niisugustega nagu toiduvalgud ning samal ajal on ta võimeline reageerima patogeensetele võõrvalkudele.

Et selle dihhotoomiaga toime tulla, on soole immuunsusel omandatud mehhanismid, millega hoitakse ära liigsed reaktsioonid toidule, tuntud kui „taluvus“. **TGF- β on oluline tsütokiin**, mis vahendab suu kaudu manustatud antigeeni aktiivset mahasurumist. See **vabastatakse reguleerivate T-rakkude ja makrofaagide poolt**. SM (multiple sclerosis) patsientidega teostatud uuringutes nende toitmine müeliinil baseeruva valguga (*myelin basic protein (MBP)*) leevendas kergelt haiguse aktiivsust. Vere lümfotsüütides leiti MBP spetsiifiliste T-rakkude poolt eritatud TGF β 1sekreteerimise suurenemist.

Toidu talumatuse/talumise immunoloogilised mehhanismid on hästi uuritud ovalbumiini (OVA)-spetsiifiliste T-rakkude retseptoritega transgeensel hiirel (*OVA-specific T-cell receptor*

transgenic mice). Suu kaudu antav OVA kutsub nendel esile taluvuse. **Madalas doosis OVA manustamine põhjustab aktiivse supressiooni**, indutseerides TGF- β , IL-4 and IL-10 produtseerivaid T-rakke. Kõrgete dooside puhul tekib kлонаalne anergia, kustutades Th1 ja Th2 rakud apoptoosi teel, kuigi TGF- β tootvad Th3 rakud säiluvad. Peyeri naastudes (Peyer's patch PP) nähakse 11 IFN- γ produtseerivaid rakke, kuigi need on ajutised. Kõrges doosis OVAga toitmisel inhibeerib süsteemne anti-IL-12 antikehade manustamine IFN- γ produktsiooni ja suurendab TGF- β tootmist Peyeri naastudes. IL-4 ei vajalik selleks TGF- β tootmiseks, kuid siiski on ta võimeline suurendama TGF- β produktsiooni. Lisaks kutsub OVA manustamine koos anti-IL-12 antikehadega esile Fas-vahendatud antigeen-spetsiifiliste **T rakkudes apoptoosi lokaalses ja süsteemses lümfikoes**. Suu kaudu manustatud toiduantigeenid võivad valla päästa TGF- β produtseerivaid T-rakke, peamiselt CD4+CD25+ regulatoorseid T-rakke, mis seejärel aktiivselt suruvad maha immunoloogilised reaktsioonid ja inhibeerivad antigeen-spetsiifilist Th1 rakkude vastust Peyeri naastudes. Kõrged antigeeni doosid indutseerivad samuti taluvust läbi antigeen-spetsiifiliste T-rakkude kustutamise läbi Fas-vahendatud apoptoosi.

4. Limaskesta barjäär imikutel

Tarbitud toidud lagundatakse peptiidideks ja aminohapeteks seedeensüümide poolt enne imendumist sooleepiteeli rakkudesse. Aminohapped ei kutsu esile immunoloogilist reaktsiooni, sest nad on väga väikesed selleks, et antigeeni esitavad rakud neid ära tunneksid (antigen presenting cells APC). Osad valgud aga lagundatakse soolevalendikus kehvasti ja selliseid terveid/lagundamata makromolekule käsitletakse kui allergilisi. **Immunoloogilised ja mitteimmunoloogilised mehhanismid kontrollivad selliste mitteseeditud valkude soolest läbimineku**. Näiteks kaitseb limaskesta lima, seda nii mehhaaniliselt (seda kattes) kui keemiliselt (pestes - washing) ning ka immunoloogiliselt, haarates sekretoorset s-IgA-d (peamist IgA klassi, mida leitakse emapiimas). Emapiima IgA kompenseerib IgA defitsiiti vastsündinul. s-IgA seondub antigeenidega limaskesta pinnal ning reguleerib immuunvastust toiduantigeenidele. Vaatamata kõigele sellele läbivad makromolekulid ikkagi epiteeli ning neid tuntakse ära immuunsüsteemi poolt.

Mittespetsiifiline kaitse sooles võib imikutel olla ohustatud. Esiteks, tõusnud on mõlemad, nii intratsellulaarne (rakusisene) kui paratsellulaarne (rakkude vahelt) makromolekulide transport läbi epiteeli. Teiseks, seedeensüümide sekretsiooni puudulikkus vähendab seedimist ja suurendab lagundamata valkude hulka soolevalendikus. Kolmandaks, sekretoorse IgA tootmine on madal. Neljandaks, imikutel on sageli GI (gastrointestinaalseid ehk mao-sooletrakti) infektsioone, mis kahjustavad epiteeli ja lubavad valkudel imenduda lamina propriaesse (limaskesta sügavamasse kihti). Selliselt aktiveerivad sagedased infektsioonid mukoosa immuunrakke ja kutsuvad esile järgnevaid reaktsioone; selliseid nagu Th1 tüüpi rakkude tootmine ja MHC II klassi molekulide tootmine soolerakkudes. Seega võib toidu talumatus olla postenteriitilise sündroomi üks iseloomulik osa.

5. Toidutalumatus mehanism

Joonis 1. (Figure 1) **Vaata algallikast – mehhanismid sooles**

I tüüpi allergia - Mast rakud (nuumrakud). Tõusnud on IgE-d kandvad Mast- rakud soole limaskestas ja submukoosas nii toiduallergiaga patsientidel kui hiirtel katsetes. Spetsiifiline IgE seotakse kõrgelt afiinsete IgE retseptoritega nuumraku (Mast-raku) pinnal ning nad muutuvad ristseotuks pärast allergeeni meelevalda jäämist ja aktiveerivad nuumraku. Need vabastavad mediaatoreid nagu histamiini, leukotrieene (LT) B₄, LTC₄, tuumori nekroosi faktorit (TNF)- α , IL-4, jt tsütokiine. Pärast

antigeeni poolt esitatud väljakutset on seerumis järgmiste ühendite märkimisväärne tõus: histamiin, LTB₄, LTC₄, 18 TNF- α . On tõenäoline, et need vahendained suurendavad kohalikku veresoonte läbilaskvust, lümfijuhade laienemist ja suuremat lima tootmist. Nad kutsuvad esile ka vesise kõhulahtisuse, mille tagajärg on veremahu vähenemine tsirkulatsioonis ehk hüpotsirkulatsioon ja anafülaktiline šokk.

I tüüpi allergia – Eosinofiilid. Eosinofiilid on samuti olulised I tüüpi allergia korral. Nende migratsiooni mukoosasse on sageli näha allergilise koliidiga patsientidel ja tüüpiliselt lastel, kellel on atoopia perekondlik ajalugu enne teist eluaastat. Eosinofiilid migreeruvad soolde, vastates eosinofiilsetele kemotaktilistele faktoritele, sellistele nagu eotaksiin, trombotsüüte aktiveeriv faktor, histamiin ja LTB₄, peamiselt tuletatud nuumrakkudest. **Eosinofiilid osalevad ka IgE-vahendatud põletikus otseselt, kuna neil on madala afiinsusega retseptorid IgE jaoks.** Eosinofiilid vabastavad külluslikult kõrgelt tsütotoksilisi ja propõletikulisi mediaatoreid, nagu suur baasiline valk (*major basic proteiin*), eosinofiilne katioonne valk (*eosinophil cationic proteiin*) eosinofiil peroksüdaas (*eosinophil peroxidase*). Need mediaatorid võivad kahjustada limaskesta pinda ja panustada hilisema faasi reaktsioonidesse.

IV tüüpi allergia. Rakuliselt vahendatud reaktsioonid. Mukosaalset kahjustust nagu hattude atroofiat ja krüptide hüperplaasiat on leitud proteiin-indutseeritud enteropaatiaga patsientide biopsial. Sarnaseid patoloogilisi leide on nähtud ka püsiva kõhulahtisusega, dehüdratatsiooniga, alatoitumisega ja kehva kaaluibega (*failure to thrive*) patsientidel. Kuna **mukosaalne infiltraat koosneb peamiselt intraepiteliaalsetest ja lamina propria lümfotsüütidest, aga mitte nuumrakkudest ja eosinofiilidest**, peetakse rakuliselt vahendatud vastuseid kaastatuks mukosaalsesse kahjustusse nendel patsientidel.

Vastastikust seost rakuliselt vahendatud reaktsioonide ja nende mõju vahel soolemorfoloogiale on uuritud detailselt siirdamise versus peremeesreaktsioonide ajal (*during graft versus host reactions*), mis näitab hämmastavat morfoloogilist sarnasust mukosaalse kahjustusega, mida näeb toidust indukseeritud enteropaatia puhul. Otsene tõendus oluliste T-rakkude poolt vahendatud protsesside kohta limaskesta kahjustuse patogeneesis on ka teises ex vivo mudelis. Sama grupp näitas, et mittekontrollitud T-rakkude aktivatsiooni tulemusena panustasid limaskesta kahjustusse suurenenud maatriks metalloproteiinide (MMP) ja keratinotsüütide kasvufaktori (KGF) suurenenud süntees. Arvatakse, et MMPs ja KGF võivad olla otseselt haaratud limaskesta kahjustusse, sest nad põhjustavad limaskesta degradatsiooni ja krüptide hüperplaasiat, stimuleerides epiteliaalsete rakkude proliferatsiooni.

Segu-reaktsioonid. Kas IgE-vahendatud reaktsioonid on kaasatud pikaleveninud sümptoomidesse kroonilise antigeeni meeleva jätmise korral? See võib olla väga asjakohane kliinilises situatsioonis, sest isegi I tüüpi allergia korral kannatavad patsiendid sagedaste ja pikaajaliste allergiliste vastuste käes, kuna antigeeniga kokkupuude pidevalt kordub. Me oleme näidanud, et ainult nuumrakud, aga ka eosinofiilid ja lümfotsüüdid infiltreeruvad soole limaskesta kroonilise antigeeni esitamise järel antigeen-spetsiifilises IgE- vahendatud hiiremudelis. Endoteelirakkude poolt kleepmolekulide tootmine on ülereguleeritud, mis on pideva nuumrakkude poolt toodetud keemiliste mediaatorite, eriti TNF- α stimulatsiooni tulemus. See viib limaskesta suurenenud lümfotsütaarsele infiltratsioonile – lümfotsüüdid, mis migreeruvad, eriti Th1 rakud, toodavad IFN- γ ja reguleerivad üle antigeeni esitamist, soodustades MHC klassi II molekulide ekspressiooni APC-le sooles. See soodustab hiljem rakuliselt vahendatud reaktsioone toiduantigeeni vastu.

Epiteeli rakud. Peamine sooleepiteeli rakkude funktsioon on imendada toitained ning olla füüsiliseks ja immunoloogiliseks barjääriks väliskeskkonnale. Sooleepiteeli rakud on otseses kontaktis

soolesisuga ja toodavad mitmeid kemokiine vastuseks sooles olevatele bakteritele, bakterite produktidele ja keemilistele stiimulitele. Transgeenset tehnikat kasutades oleme me kirjeldanud seda, et neutrofiilne ja lümfotsütaarne infiltratsioon mukoosasse on toimunud tänu limaskestast rakkude poolt toodetud üksiku kemokiini (*single chemokine*), makrofaagide põletikulise valgu (*macrophage inflammatory protein (MIP)*) poolt. Veelgi enam, suurelt tõuseb neutrofiilide värbamine MIP-2 transgeensel hiirel dekstraan sulfaat Na-ga stimuleerimisel (mis võib produtseda rohkem MIP-2 peensooles) kui metsikut tüüpi hiirel (Vt *Figure 2 originaalartiklist*), mis viitab sellele, et epiteeli poolt toodetud kemokiinid on oluline mehhanism DSS indutseeritud mukosaalses põletikus. DSS võib seega stimuleerida soole epiteelirakke ja suurendada kemokiinide sekretsiooni, mis edaspidi veelgi suurendab neutrofiilide invasiooni.

6. Veritsus pärasoolest imikul / NTEC / FPIP / CXCL13 (vt originaalartiklist)

Eosinophilia is relatively common in newborns and is caused by an increased rate of hemocytopoiesis, especially in pre-term infants, although most cases are symptomless. However, a closer examination of infants with bloody stool can often reveal abnormally elevated eosinophil counts. Since we have experienced several cases of neonates who showed rectal bleeding with massive eosinophilia on the first day of life before enteral feeding, and since these changes are antigen non-specific and are only observed transiently in neonates, we have termed this disease “neonatal transient eosinophilic colitis (NTEC),” which represents a new category of eosinophilic gastroenteritis.⁴⁵ In these infants, we performed rectosigmoidoscopy to confirm the cause of rectal bleeding and found nodular lymphoid hyperplasia with a pale mucosal surface and massive bleeding around the recto-sigmoid colon with diffuse eosinophil infiltration in the lamina propria, which is similar to the signs of food protein-induced proctocolitis (FPIP). To investigate the outcome and pathogenesis of rectal bleeding in infancy, especially when concomitant with FPIP and NTEC, 22 neonates with rectal bleeding with FPIP and NTEC from January 2008 to June 2012 were enrolled and their clinical course and mechanisms of inflammation were examined by microarray analysis.⁴⁶ FPIP in infancy and NTEC are similar diseases and that IL-6, C-C motif ligand 11 (CCL11 known as eotaxin-1), and C-X-C motif chemokine ligand 13 (CXCL13) may play a major role in the pathogenesis of rectal bleeding (Figure 3). Although the involvement of allergic reaction is possible,⁴⁷ cow’s milk allergy was not a common outcome after 1 year of follow-up.

CXCL13 As explained before, synthesizing IgA molecules targeting multiple antigens is an important task for the mucosal immune systems of neonates. IgA is mainly synthesized in the lymphoid follicles of the intestine, and the enhanced CXCL13 and CXCR5 (receptor for CXCL13) expression observed in neonates is convenient for IgA synthesis because CXCL13 is a chemokine related to lymphoid follicle formation.⁴⁸ The immunohistochemical analysis revealed that infiltration by IgA-bearing cells was pronounced in FPIP (Figure 4) and NTEC, possibly suggesting that the enhanced immunological reaction against food antigen, including producing IgA, is one of the major elements of the pathogenesis of rectal bleeding in infants (RBI). Because lymphoid hyperplasia is one of the characteristic findings in RBI⁴⁹ and because IgA synthesis is predominant after birth, these changes can be favorable immunological findings in infants, including those with RBI.

7. Sümptoomid

Kuigi toiduantigeenid toimivad sooles, on toidutalumatause sümptoomid sageli hoopis nahal, silma limaskestal, ninas, hingamisteedes, need põhjustavad ekseemi, sügelemist, hingamisprobleeme (*wheezing*) ja respiratoorset distressi. Tavalised soolesümptoomid toidutalumatause puhul on kõhulahtisus, verine roe, oksendamise ja iiveldus. Turset suuõõnes ja haavandeid ning kõhukinnisust on samuti kirjeldatud. Seedimisega seotud sümptoomid on sageli imikutel ja väikestel lastel väga tõsised. Lastel on väga sagedased ka nahanähud ja hingamisteedega seotud sümptoomid.

Need sümptoomid, mis tekivad minuteid kuni tund pärast antigeense toidu tarbimist, on tingitud antigeenspetsiifilistest IgE vahendatud reaktsioonidest. Need sümptoomid algavad tavaliselt kohas,

kus antigeeniga kohtutakse ning sageli arenevad ka tõsised süsteemsed reaktsioonid. Sooles viitavad biopsiatulemused mukosaaalsele tursele ja nuumrakkude ning eosinofiilide infiltratsioonile. IgE-vahendatud reaktsioon sooles põhjustab sekretoorset diarröad ja verist diarröad toiduallergilise koliidiga patsientidel. **Diagnoos kinnitatakse patsiendi anamneesiga, nahatestidega, toiduspetsiifiliste seerumi IgE- antikehade olemasoluga ja suukaudse provokatsioonitesti.** Suukaudne provokatsioon on vajalik, sest **antigeen-spetsiifilise IgE taseme täpsus ei ole rahuldav ja naha testid on samuti mitterahuldavad.** Siiski võivad provokatsioonitestid olla ohtlikud ning tuua kaasa šoki, mistõttu peab neid teostama intensiivse järelevalve all.

Teiselt poolt on rakuliselt vahendatud reaktsioonid haaratud pikaajaliselt väljendunud sümptomidesse, **sellistesse nagu püsiv kõhulahtisus, dehüdratsioon ja madal kaaluiv** (*failure to thrive*). Need sümptomid on põhjustatud mukosaaalsest kahjustusest nagu hattude atrofia ja krüptide hüperplaasia. Patsiendid, kes kannatavad rakuliselt vahendatud reaktsioonide käes, omavad püsivat kõhulahtisust dehüdratsiooniga, alatoitumist ja kaalus mittejuurdevõtmist (*failure to thrive*) pärast antigeeniga kokkupuudet. Pikaajaline kokkupuude antigeeniga võib resulteeruda ka aneemia, hüpoproteineemia ja hüpostsirkulatsiooniga.

Ravi

Patsiendi seisundit parandab kahjustavat reaktsiooni tekitava proteiini ehk valgu identifitseerimine ning menüüst eemaldamine. Immunoloogilise toidutalumatus korral on saadavad hüdrolüüsitud lehmapiim, soja ja gluteen.

I tüüpi allergia korral tuleb arvesse võtta hüdratsiooni taset ja kahju tekitava toidu elimineerimine menüüst hoiab ära edasise alatoitumuse ja veetustumise. Pikaajalise diarröa korral on näha hüpolaktaasiat koos soole harjasäärise kahjustusega ning **laktoosi asendamine teise suhkruga nagu glükoosiga on vajalik.** Siiski ei ole püsiv eliminatsioonideet fundamentaalne ravi. Antigeense toidu elimineerimine mõneks nädalaks võib taastada normaalse seedimise ja väikestes kogustes antigeensete toitude manustamine võib olla võimeline tooma kaasa taluvuse tekkimise antigeense toiduvalgu vastu – mida tuntakse kui **oraalne taluvuse tekitamise teraapia** (oral tolerance induction therapy).

On mitu sammu, mida peaks astuma immunoloogilise toidutalumatus vastu. Üks potentsiaalselt efektiivne lähenemine on inhibeerida IgE-sidumist kõrge afiinsusega IgE retseptoriga (FcεRI) nuumrakkudel, et vähendada nuumrakkude aktivatsiooni. On demonstreeritud, et *human FcεRIa chain (sFcεRIa)* lahustuv vorm surub alla allergilise vastuse passiivselt sensitiseeritud hiirel. Allergilistel patsientidel, kes kannatavad sagedaste IgE-vahendatud vastuste tõttu korduvate antigeenidega kokkupuutel, on võimalik selliseid allergilisi reaktsioone täielikult blokeerida, manustades pidevalt oraalset sFcεRIa kuni see püüab efektiivselt kinni vaba IgE nuumraku naabruses enne IgE sidumist sFcεRI raku pinnal. Alternatiivne lähenemine on kasutada monoklonaalseid anti-IgE antikehi, mis seovad IgE Mast-raku membraanil ja blokeerivad allergeen-indutseeritud Mast-raku degranulatsiooni.

On ka uuritud probiootikumide ja oomega-3 rasvhapete (RH) immuun-modulatoorset toimet ja neid arvatakse olevat kasulikud taluvuse esilekutsumisel ja soolestiku kaitsmisel põletiku eest.

Probiootikumid ja taluvus

Probiootikumid on kasulikud nii põletiku kui allergiliste reaktsioonide reguleerimisel. Kuigi laktobatsillid ja bifidobakterid on sagedamini kasutatavad probiootikumid, on nende funktsioonid erinevad. *Nonaka et al.* arvavad, et laktobatsillid moduleerivad Th1/Th2 immuuntasakaalu Th1

reaktsioonide suunas.⁵⁸ *Shima et al* raporteerivad, et *Lactobacillus casei* tüvi Shirota edendab geenide moodustumist, mis on kaasatud kaitse/immuunreaktsioonidesse ja lipiidide metabolismi, samal ajal kui *B. breve* tüvi Yakult reguleerib alla paljude geenide moodustumist.⁵⁹ *Hoarau et al.* panid ette, et *B. breve* võib indutseerida dendriitiliste rakkude küpsemist läbi TLR2, koos IL-10 produktsiooni, reguleerides liigset Th1 vastust ning samuti ka Th2 polarisatsiooni.⁶⁰ Meie leiud toetavad *B. breve* võimalikku toimetehhanismi, mis moduleerib põletikku, allareguleerides põletikuliste molekulide moodustumist (lipoproteiin lipaasi, glutatioon peroksüdaas 2 ja lipopolüsahhariide siduvat proteiini) vastsündinuperioodi jooksul. See võib ka soodustada taluvust/tolerantsi läbi CD3 moodustumise üleregulatsiooni, kuid mitte ko - stimuleerivate molekulide moodustumise rinnast võõrutamise ajal.⁵⁶ Edasisi uuringuid on vaja *B. breve* täpsete toimete kirjeldamiseks varases imikueas.

Kliinilistes katsetes, *Rautava et al.* raporteerisid, et probiootikumide manustamine raseduse ja rinnaga toitmise ajal võib suurendada TGF- β_2 kontsentratsiooni rinnapiimas ning kindlustab kaitse atoopilise ekseemi vastu kahel esimesel eluaastal.⁶¹

Arslanoglu et al. reaporteerisid, et varane toiduga sekkumine perbiootilise seguga oligosahhariididest vähendas kahel esimesel aastal allergilisi manifestatsioone ja infektsioone.⁶²

Kim et al. raporteerid, et probiootikumide segu (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) omab kasulikku efekti imikute ekseemi arenemise ennetamisel kõrge riskiga imikutel nende esimesel eluaastal (see on kinnitatud kaksikpimedas juhuvalikuga platseebokontrollitud uuringus).⁶³ Arvatakse, et probiootikumide immuun-modulatoorsed toimed sõltuvad nende tüvest, hulgast ja ajastamisest, mis on erinevates uuringutes erinevad. Võimalik kasulik toime peab saama uuritud tulevikus juhuvalikuga kontrollitud uurimustes.

Kokkuvõte

Uuringud tsütokiinidest ja nende signaalvõrgustikust viivad meid sügavamale arusaamisele toidutalumatus mehanismidest ja soolelimaskesta põletikust. Identifitseerides toidutalumatus mehanisme ja rakke, mis on vastutavad limaskesta põletiku kujunemise eest, sellised nagu nuum(Mast)-rakud, eosinofiilid, Th1 ja Th2 rakud, saame me muuta ravimise efektiivsemaks.

Loodetavasti annavad sellised uuringud meile idee, kuidas rajada/luua immunoloogilist tolerantsi/taluvust toidutalumatuslega haigetel, vältides niimoodi vajadust eliminatsioonidieetide järgi.

Toidutalumatus klassifikatsioon

1. Mitteimmunoloogilised reaktsioonid

a) ette-ennustatavad reaktsioonid

Farmakoloogilised toimed

Lektiinid, proteaasi inhibiitorid, kohv, sool, vasoaktiivsed amiinid, alkohol jt.

Bateriaalsed toimed: enterotoksiinid ja teised toksiidid.

b) Mittesoovitavad toidureaktsioonid, mis on seotud metaboolsete puudulikkustega:

Hüpolaktaasia: primaarne ja sekundaarne

(IBD, enterokoliit, toidu talumatus jne.)

Primaarne ensüümi puudulikkus:

sukraasi-isomaltaasi, trehhalaasi, trüpsinogeeni, lipaasi, G6PD, jne.

c) Idiosünkraatilised reaktsioonid

Ärritatud soole sündroom, Mitte-IgE Mast rakkude degranulatsioon jt.

2. Immunoloogilised reaktsioonid

- a) IgE-vahendatud reaktsioonid: Mast-rakud ja eosinofiilid
- b) Antikehast-sõltuvad tsütotoksilised reaktsioonid
- c) Immuun-komplekside poolt vahendatud reaktsioonid
- d) Rakuliselt vahendatud reaktsioonid
- e) Segu-reaktsioonid