

## Sunki nealerginė astma: ar visada nealerginė?

SEVERE NON-ALLERGIC ASTHMA: IS IT ALWAYS NON-ALLERGIC?

LAURA MALINAUSKIENĖ, LINAS GRIGUOLA, KĘSTUTIS ČERNIAUSKAS,  
ANŽELIKA CHOMIČIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos institutas Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,  
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Pulmonologijos ir alergologijos centras

**Santrauka.** Pripažįstama, kad atopija yra astmos rizikos veiksnys, tačiau dėl alergijos vaidmens astmos, ypač sunkios astmos patogenezėi vis dar diskutuojama. Straipsnyje aptariama skirtingų alergenų įtaka sunkiai astmai, diagnostinių metodų pasirinkimas atliekant alergologinį paciento tyrimą. Plačiau nagrinėjami imunologiniai mechanizmai, kuriuose gali dalyvauti imunoglobulinas E ne tik kaip alergijos mediatorius. Taigi, alergeno nustatymas, sergant sunkia astma, priklauso nuo to, kaip ir kur ieškoma alergeno ir ko tikimasi iš teigiamų rezultatų. Nustatyti alergenus svarbu net jei tai ir nėra vienintelis etiologinis veiksnys.

**Reikšminiai žodžiai:** sunki bronchų astma, imunoglobulinas E, pelėsiniai grybai, autoalergija.

**Summary.** Although it is recognized that atopy is a risk factor for the development of asthma, the role of allergy in the pathogenesis of asthma (and especially severe asthma) is still under discussion. In this article, we discuss the influence of different allergens on severe asthma, the choice of diagnostic methods for the allergological examination of the patient. Further investigation of the immunological mechanisms in which IgE may be involved, not only as a mediator of allergies to inhaled allergens, are reviewed. Thus, allergen detection in asthma depends on how and where we look for the allergen and what we expect from the positive results. Identification of allergens is important even if it is not the only etiological factor.

**Key words:** severe bronchial asthma, immunoglobulin E, molds, autoallergy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.757>

### IVADAS

Daugybė epidemiologinių tyrimų įrodė, kad atopija yra stiprus vaikų ir suaugusiųjų astmos rizikos veiksnys [1, 2]. Neabejotina, kad astmos išsivystymo mechanizmai susiję su padidėjusio jautrumo imuninėmis reakcijomis, kurios vietoje apsauginės funkcijos savus audinius veikia žalojančiai. Alergija ir atopija taip pat vystosi šių reakcijų mechanizmais, taigi, logiška manyti, kad tai svarbu ir susergant arba jau sergant astma. Tačiau alergijos vaidmuo, kalbant apie sunkią astmą, yra plačiai diskutuojamas ir vertinamas nevienareikšmiškai. Terminas „sunki astma“ apima labai heterogeninę ir skirtingų autorių skirtingai apibrėžiamą pacientų grupę. Tarptautinės gairės „sunkią astmą“ apibrėžia kaip astmą, kurios kontrolei pasiekti reikia gydyti 4–5 pakopa pagal Visuotinę astmos iniciatyvą (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) arba sistemiais kortikosteroidais  $\geq 50$  proc. dienų per praėjusius metus, arba astma nekontroliuojama nepaisant šio gydymo, arba kontrolė prarandama mažinant didelės įkvepiamųjų kortikosteroidų dozes (IKS), sisteminius kortikosteroidus (KS) [3].

Astmos paūmėjimai yra vienas pagrindinių sunkios astmos požymių. Apsilankymai Priėmimo skyriuose ir hospitalizacija dėl astmos priepuolių arba paūmėjimo dažnesni vaikams, kurie yra alergiški ir susiduria su dideliu alergeno kiekiu namuose [4]. Tokie astmos fenotipai kaip vaikystėje prasidėjusi alerginė astma ir ankstyvas

įsijautrinimas įkvepiamiesiems alergenams yra susiję su sunkios eigos astma suaugusiems asmenims [5]. Tačiau didelės imties ir nuodugnesni tyrimai taip pat parodė, kad neretai alergijos ir įsijautrinimo komponentai yra perversinami sunkios astmos etiopatogenezėi. Manoma, kad šalia alerginių mechanizmų įsijungia ir kiti.

Šiame straipsnyje aptarsime, kokie alerginiai veiksniai gali turėti įtakos sunkios astmos eigai, kaip juos nustatyti, ar tai svarbu gydymui parinkti.

### AR VISADA NEALERGINĖ SUNKI ASTMA TIKRAI NEALERGINĖ?

Atlikta nemažai epidemiologinių tyrimų, kurie rodo, kad sunki astma pavadinama nealergine neatlikus alergologinio tyrimo arba jį atlikus su alergenais, kurie nėra svarbūs konkrečiam pacientui, neištyrus su retais alergenais. Viename iš tyrimų iš 454 sunkia astma sergančių pacientų, kurių astma buvo vertinta kaip nealerginė, atlikus papildomą tyrimą 43,6 proc. rastas teigiamas rezultatas bent vienam įkvepiamajam alergenui [6]. Penki dažniausi teigiami alergenai buvo *Staphylococcus aureus* enterotoksinas B, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Dermatophagoides pteronyssinus* ir *Rhizopus nigricans*. Kitame ilgos trukmės tyrime įsijautrinimas *S. aureus* enterotoksinais buvo susijęs su sunkia astma (koreguotas šansų santykis (ŠS) 2,69, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 1,18–6,15) ir astmos paūmėjimais (koreguotas ŠS 4,59, 95 proc. PI 1,40–15,07), stebint

šiuos pacientus 10–20 metų [7]. Taigi, prieš įvardijant astmą kaip nealerginę, būtinas išplėstinis testavimas su įkvepiamaisiais alergenais, atsižvelgiant į literatūros duomenis ir klinikinį kontekstą bei gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo konsultacijos išvadas. Tačiau ar tokia paieška turi praktinį pritaikymą?

## ĮKVEPIAMŲJŲ ALERGENŲ VAIDMUO SERGANT ASTMA

Pagal apibrėžimą atopija – tai šeiminis arba individualus polinkis, paprastai pasireiškiantis vaikystėje arba paauglystėje, gaminti imunoglobulino E (IgE) antikūnus kaip atsaką į mažus alergenų, dažniausiai baltymo kiekius ir galinti pasireikšti astma, rinokonjunktyvitu arba atopiniu dermatitu [8]. Alergija – tai padidėjusio jautrumo reakcija, kurią sukelia specifiniai imuniniai mechanizmai. Tai objektyvūs, pakartotinai pasireiškiantys simptomai arba požymiai, kuriuos sukelia apibrėžti veiksniai tokiomis dozėmis, kurias toleruoja kiti asmenys. Atopija nėra tas pats kas alergija.

Atopiškiems asmenims dažniau nustatomi teigiami alerginių tyrimų rezultatai (odos dūrio mėginiai arba specifiniai IgE (sIgE)) [8, 9]. Vadinamoji šių tyrimų „norma“ (tai yra, kai sIgE < 0,35 kKU/l, arba vidutinis dūrio mėginio pūkslės skersmuo < 3 mm) yra sąlyginė, todėl tinkamai interpretacijai svarbu ir klinikinis kontekstas, ir gydytojo patirtis, ir tyrimo metodo pasirinkimas. Odos alerginiai mėginiai ir sIgE nustatymas yra labai jautrūs, bet vien teigiami rezultatai nereiškia ligos [8], o teigiamas paciento, sergančio astma, alerginis tyrimas ne visada būna kliniškai reikšmingas.

Taigi, yra skirtumas tarp alerginės astmos, kai astmos simptomus sukelia kontaktas su alergenu, ir astmos, kai nustatyti teigiami alergologinių tyrimų rezultatai, tačiau nėra kliniškai akivaizdaus alergenų poveikio astmos eigai. Sutariama, kad teigiami alergijos tyrimai (sIgE arba odos dūrio mėginiai) nėra vienintelis alerginės etiologijos patvirtinimas, būtinas ir klinikinės reikšmės įvertinimas [10] (1 pav.).

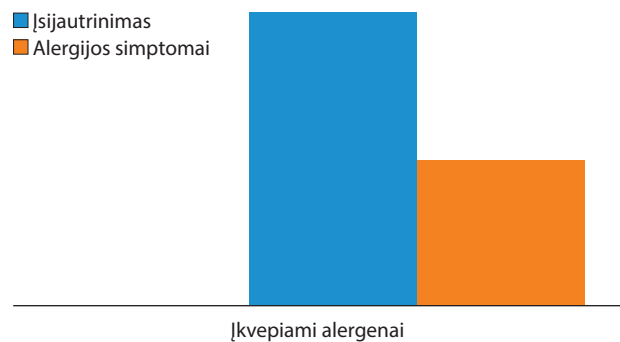
Atliekant nepriklausomas klasterines analizes, nustatyta, kad sunki astma vaikams stipriai susijusi su atopija [11]. Sunki atopija, kuriai būdinga polisensibilizacija ir aukšta sIgE koncentracija, yra susijusi su sunkia astma: >85 proc. tokių vaikų astma sunkios eigos [12]. Nors pasikartojantys rinoviruso sukelti švokštimo epizodai per pirmuosius trejus gyvenimo metus yra stiprus astmos rizikos veiksnys, tačiau ankstyvas įsijautrinimas įkvepiamiesiems, ypač nesezoniniams alergenams, yra pagrindinis rizikos veiksnys vaikystėje susirgti astma [13]. Tuo tarpu sunkiai suaugusiųjų astmai paprastai nebūdinga atopija, bet sunki astma dažnai susijusi su nosies polipoze ir skreplių eozinofilija [14]. Taigi, nors suaugusiųjų sunki astma paprastai nealerginė, gana didelė dalis šių pacientų yra atopiški (34 proc.) [15]. Nors jiems akivaizdžių alergijos simptomų gali ir nebūti,

tačiau tyrinėjimai rodo, kad alerginiai mechanizmai gali daug prisidėti prie astmos uždegimo.

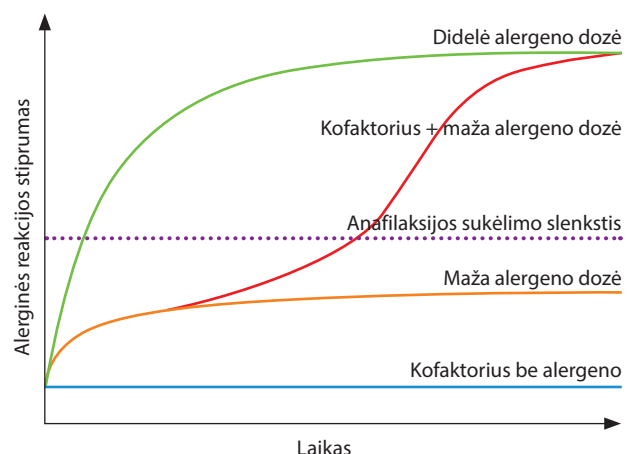
## PAPILDOMI VEIKSNIAI

Sergant alergine astma, kai nustatyta kliniškai reikšminga sensibilizacija įkvepiamiesiems alergenams, stebima ryški koreliacija tarp sIgE kiekio ir sunkaus astmos paūmėjimo vaikams ir suaugusiems asmenims [16]. Galiausiai įrodyta, kad yra stipri sąveika tarp įsijautrinimo ir virusinės kvėpavimo takų infekcijos didinant sunkaus astmos paūmėjimo riziką [17]. Šis sinergizmas netiesiogiai patvirtintas tyrimu, kuris parodė, kad priešsezoninis anti-IgE antikūno omalizumabo vartojimas sumažina sezoninių virusų sukeltų astmos paūmėjimų dažnį vaikams, alergiškiems nuolatiniais įkvepiamiesiems alergenams [18].

Kelių veiksnų sinergizmas, sukeliant konkrečios ligos paūmėjimą, puikiai žinomas alergologijoje. Labiausiai kofaktorių vaidmuo išaiškintas vystantis anafilaksijai [19] (2 pav.). Papildomais veiksniais anafilaksijoje (o tai klasikinė sIgE sukeliamą padidėjusio



1 pav. Teigiami specifiniai IgE nėra ligos priežastis. Padidėjęs specifinių alergenų IgE antikūnų kiekis rodo sensibilizaciją, tačiau tai ne visada lemia klininių simptomų atsiradimą



2 pav. Didelė alergenų dozė sukelia anafilaksinę reakciją, tuo tarpu maža alergenų dozė sukelia subklinikinę alerginę reakciją, bet ne anafilaksiją, o maža alergenų dozė ir kofaktorius sukelia stiprią anafilaksiją. Tokia pati sąveika tarp kofaktorių ir astmos simptomų stebima klinikinėje praktikoje, tik ne visada įvertinama

# Pulmonologija ir alergologija

jautrumo reakcija – apie kurią kalbame ir astmos kontekste) yra fizinis krūvis, ūminės virusinės infekcijos, emocinis stresas, įprasto gyvenimo pokytis (pvz., laiko juostų kirtimas), premenstruacinis sindromas [19]. Visi šie veiksniai taip pat turi įtakos ir astmos simptomams. Taigi, tikėtina, kad, esant kliniškai neryškiam įsijautrinimui alergenams, prisidėjus papildomiems veiksniams segantieji astma greičiau praranda ligos kontrolę. Tai dar vienas argumentas, kodėl reikėtų tirti alergiją sergant astma, net jeigu nėra akivaizdžių klinikinių alergijos simptomų.

## MIKROBIOTA IR INFEKCIJOS

Ankstyvojo gyvenimo laikotarpio kvėpavimo takų ir žarnyno mikrobiota bei ją įtakojantys veiksniai, pvz., gimdymo būdas, žindymas, antibiotikų vartojimas ir gyvenamoji aplinka yra susiję su alerginės astmos išsivystymu [20]. Mikroorganizmų kiekis ir įvairovė apatiniuose kvėpavimo takuose labai skiriasi tarp sveikų ir nepakankamai gerai kontroliuojama astma sergančių pacientų [21]. Proteobakterijos žymiai dažniau išauginamos astma sergantiems pacientams, vartojantiems IKS ir labiausiai iš visų tirtų mikroorganizmų rūšių susijusios su padidėjusiu bronchų reaktyvumu [20]. Esant atsparumui kortikosteroidams, vyrauja *Haemophilus parainfluenza*, kuris slopina jautrumą kortikosteroidams [22]. Nustatyta, kad tais atvejais, kai rinovirusai randami kartu su *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* arba *Haemophilus influenzae*, padažnėja rinoviruso sukeltų astmos paūmėjimų vaikams, lyginant su vaikais, kurie serga astma, bet nėra šių mikroorganizmų nešiotojai [23].

Daug virusų sukelia polikloninę B limfocitų aktyvaciją ir stebimas bendrojo IgE padidėjimas sergant virusinėmis infekcijomis. Be to, žinoma, kad kvėpavimo takus pažeidžiantys virusai (pvz., gripo, respiracinis sincitinis, paragripo, Ebsteino–Barro ir kt.) sukelia specifinių jiems IgE gamybą [24, 25]. Nėra pakankamai ištirta šių IgE funkcija, tačiau tai, kad dalis pacientų gali išvengti virusinio astmos paūmėjimo gydant omalizumabu, leidžia manyti, kad jie aktyviai dalyvauja astmos uždegiminiuose procesuose.

Kitas mikroorganizmas, nuolat audrinantis mokslininkų vaizduotę, yra auksinis stafilokokas. Jo išskiriamas enterotoksinas yra superantigenas, o tai reiškia, kad jis nekontakuoja su antigeną pateikiančiomis ląstelėmis, bet tiesiogiai jungiasi su įvairiais T ir B limfocitų klonais per II klasės žmogaus leukocitų antigeno (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) molekules ir sukelia jų polikloninę aktyvaciją. sIgE prieš enterotoksina, sergant nosies polipoze, padidina astmos riziką ir yra susiję su sunkia jos eiga bei dažniais paūmėjimais [26]. Sergant nosies polipoze, būdinga polikloninė IgE gamybą, o 30–70 proc. pacientų, kuriems yra nosies polipozė, serga astma [27].

## ALERGENAI

Įkvepiamųjų alergenų yra nemažai, tačiau kai kurie jų svarbesni sergant sunkia astma. Alergija pelėsiams sukelia sunkesnės eigos astmą, o ilgalaikė ir negydoma grybelinė infekcija kvėpavimo takuose susijusi su bloga astmos kontrole, komplikacijomis (pvz., bronchektazėmis) ir lėtine alergine bronchopulmonine aspergilioze [28]. Bendrojoje astma sergančiųjų populiacijoje įsijautrinimas pelėsiams svyruoja nuo 35 iki 75 proc., o sergantiesiems astma su gyvybei pavojingais paūmėjimais – 54–91 proc. [29, 30].

Pirmieji įrodymai, kad egzistuoja ryšys tarp astmos sunkumo ir įsijautrinimo pelėsiams, aprašyti 1978 m., kai Schwartzas ir kt. įrodė astmos sunkumo ir įsijautrinimo *Aspergillus spp* ryšį. 2006 m. Denningas ir kt. [31] aprašė sindromą, kurį pavadino „Sunkia astma su įsijautrinimu pelėsiams“ (angl. *Severe Asthma with Fungal Sensitisation*, SAFS). Tai pacientai, kuriems yra nuolatinė sunki astma (nepaisant standartinio gydymo) ir įrodytas įsijautrinimas pelėsiams (tai yra, teigiami odos dūrio mėginiai arba sIgE, tačiau nėra alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės kriterijų). Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos darbo grupė šio sindromo diagnostikai siūlo naudoti bendrojo IgE ribinę vertę <1000 TV/ml, o alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės – >1000 TV/ml [28], nors panašu kad abi šios patologijos turi bendrą patofiziologinį pagrindą. Su sunkia astma siejamas įsijautrinimas *Alternaria*, *Aspergillus*, *Aurobasidium*, *Botrytis*, *Candida*, *Cladosporium*, *Epicoccum*, *Helminthosporium*, *Penicillium*, *Trichophyton*, *Culvalaria lunata* pelėsių rūšims [28].

Kitas klinikinis pelėsiams jautrios astmos variantas yra *Trichophyton* sukelta astma, kai, esant odos mikozei (pvz., onichomikozei, atleto pėdai ir pan.), įkvepiamos odos infekcijos sukėlėjo sporos. Įsijautrinusiems šiems pelėsiams ir sergantiesiems astma asmenims, astmos eiga sunkesnė, o, gydant pacientus azolų grupės priešgrybeliniais preparatais, ne tik gyja dermatomikozė, bet pagerėja ir astmos kontrolė [22, 32].

Kiti alergenai, susiję su sunkia astma, gali būti reti arba susiję su profesija. Žinant konkrečios profesijos rizikos veiksnius, galima nustatyti ir sIgE prieš izocianatus, trimelitinį anhidridą, heksahidroftalinį anhidridą, formaldehidą ir pan. [22].

Suaugusiųjų astmos sunkumas labiausiai priklauso nuo rūkymo anamnezės, svorio ir gretutinių ligų. Tačiau vienas iš svarbių suaugusiųjų nealerginės eozinofilinės astmos fenotipų yra susijęs su padidėjusiu jautrumu aspirinui, nosies polipoze ir eozinofilija (vadinama nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) paūminama kvėpavimo takų liga) [33]. Bendrojoje europiečių populiacijoje kvėpavimo sistemos simptomai (patvirtinti provokaciniais mėginiais) nuo NVNU nustatomi 1,8 proc., o tarp sergančiųjų astma – net 10–20 proc. [33]. Jautrumas NVNU patvirtinamas 24 proc.

# Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Astma sergančio paciento alergologinio tyrimo, nustatant sIgE kraujyje, paletė (sudarytojas L. Griguola) [7, 22, 28, 36, 37–47]

Nr.	Alergenas	Alergeno šaltinio pavadinimas	Alergeno pavadinimas, baltymų šeima	Nr.	Alergenas	Alergeno šaltinio pavadinimas	Alergeno pavadinimas, baltymų šeima
1	Bet v	Beržo žiedadulkės		36	Asp f 4	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
2	Bet v 1	Beržo žiedadulkės	PR-10	37	Asp f 6	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Mn superoksido dismutazė
3	Phl p	Motiejuko žiedadulkės		38	Cla h	<i>Cladosporium herbarum</i>	
4	Phl p 1	Motiejuko žiedadulkės	Beta-ekspansinas	39	Cla h 8	<i>Cladosporium herbarum</i>	Trumposios grandinės dehidrogenazė
5	Amb a	Ambrozija		40	Pen ch	<i>Penicillium chrysogenum</i>	
6	Art v	Kietis		41	Cand a	<i>Candida albicans</i>	
7	Art v 3	Kietis	LTP	42	Cand a 1	<i>Candida albicans</i>	Alkoholdehidrogenazė
8	Der p	<i>D. pteronyssinus</i>		43	Cand a 3	<i>Candida albicans</i>	Peroksisominis baltymas
9	Der p 1	<i>D. pteronyssinus</i>	Cisteino proteazė	44	Rhi m	<i>Rhizopus nigricans</i>	
10	Der p 2	<i>D. pteronyssinus</i>	NPC2 šeima	45	Hel h	<i>Setomelanomma rostrata/Helminthosporium halodes</i>	
11	Der p 23	<i>D. pteronyssinus</i>	Į peritrofiną panašus baltymo domenas	46	Cur l	<i>Curvularia lunata</i>	
12	Der f	<i>D. farinae</i>		47	Tri spp	<i>Trichophyton spp.</i>	<i>Trichophyton</i> mišinys
13	Der f 1	<i>D. farinae</i>	Cisteino proteazė	48	SEA	<i>Staphylococcus aureus</i>	Stafilokokinis enterotoksinas A
14	Der f 2	<i>D. farinae</i>	NPC2 šeima	49	SEB	<i>Staphylococcus aureus</i>	Stafilokokinis enterotoksinas B
15	Bla g	Vokiškas tarakonas		50	SEC	<i>Staphylococcus aureus</i>	Stafilokokinis enterotoksinas C
16	Bla g 4	Vokiškas tarakonas	Lipokalinai	51	SE TSST	<i>Staphylococcus aureus</i>	Stafilokokinis toksinio šoko sindromo enterotoksinas
17	Bla g 6	Vokiškas tarakonas	Troponinas C	52	Asp v	<i>Aspergillus versicolor</i>	
18	Per a	Amerikinis tarakonas		53	k77	Izocianatas	Izocianatas HDI
19	Per a 7	Amerikinis tarakonas	Tropomiozinas	54	k76	Izocianatas	Izocianatas MDI
20	Fel d	Katė		55	K75	Izocianatas	Izocianatas TDI
21	Fel d 1	Katė	Uteroglobinas	56	Tri a	Kviečių miltai	
22	Fel d 2	Katė	Serumo albuminas	57	Tri a 27	Kviečių miltai	Tiolo reduktazės homologas
23	Fel d 4	Katė	Lipokalinai	58	Tri a 28	Kviečių miltai	Dimerinis alfa-amilazės inhibitorius
24	Can f	Šuo		59	Tri a 29	Kviečių miltai	Tetramerinis alfa-amilazės inhibitorius
25	Can f 1	Šuo	Lipokalinai	60	Tri a 32	Kviečių miltai	1-cis-peroksiredoksinas
26	Can f 2	Šuo	Lipokalinai	61	Tri a 39	Kviečių miltai	Į serino proteazės inhibitorių panašus baltymas
27	Can f 3	Šuo	Serumo albuminas				
28	Equ c	Arklys					
29	Equ c 1	Arklys	Lipokalinai				
30	Alt a	<i>Alternaria alternata</i>					
31	Alt a 1	<i>Alternaria alternata</i>	Alt-1 šeima				
32	Asp f	<i>Aspergillus fumigatus</i>					
33	Asp f 1	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Mitogilinų šeima				
34	Asp f 2	<i>Aspergillus fumigatus</i>					
35	Asp f 3	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Peroksisominis baltymas				

LTP – lipidų pernašos baltymas; NPC2 – antros klasės Nymano Piko baltymų šeima (angl. *Niemann–Pick proteins of class C2*); PER-10 – su patogenaze susijusių baltymų šeima; sIgE – specifiniai imunoglobulinai E.



# Pulmonologija ir alergologija

pacientų, kurie dėl sunkaus astmos paūmėjimo buvo gydomi Intensyvios terapijos skyriuose. Manoma, kad, esant šiam fenotipui, labai aktyvūs įgimto imuniteto mechanizmai, nes jau žinoma, kad tokiems pacientams veiksmingi anti-IL-5 biologinės terapijos vaistai [34].

## MOLEKULINĖS ALERGOLOGIJOS VIETA NUSTATANT ASTMOS ETIOLOGIJĄ

Vertinant pacientų, sergančių astma (taip pat ir sunkia astma), alerginius tyrimus, sIgE nustatymas kraujyje ir odos dūrio mėginiai vienas kitą papildo. Svarbus ne tik kokybinis, bet ir kiekybinis rezultatas. Naujausi duomenys rodo, kad molekulinės alergologijos tyrimai, kai sIgE nustatomi ne prieš visą alergenų ekstraktą, bet prieš konkrečias molekules, informatyvūs diferencijuojant sensibilizacijos potipius, prognozuojant astmos išsivystymo riziką ir sunkumą bei nustatant retus alergenų [35, 36]. Pavyzdžiui, įsijautrinimas namų dulkių erkių alergenams Der p 2 ir Der f 2 dažniau nustatomas sergant sunkia astma [37]. Vaikų astmos kohortiniame tyrime nustatyta, kad įsijautrinimas gyvūnų alergenams ir Der p 1 yra susijęs su sunkios eigos astma [38].

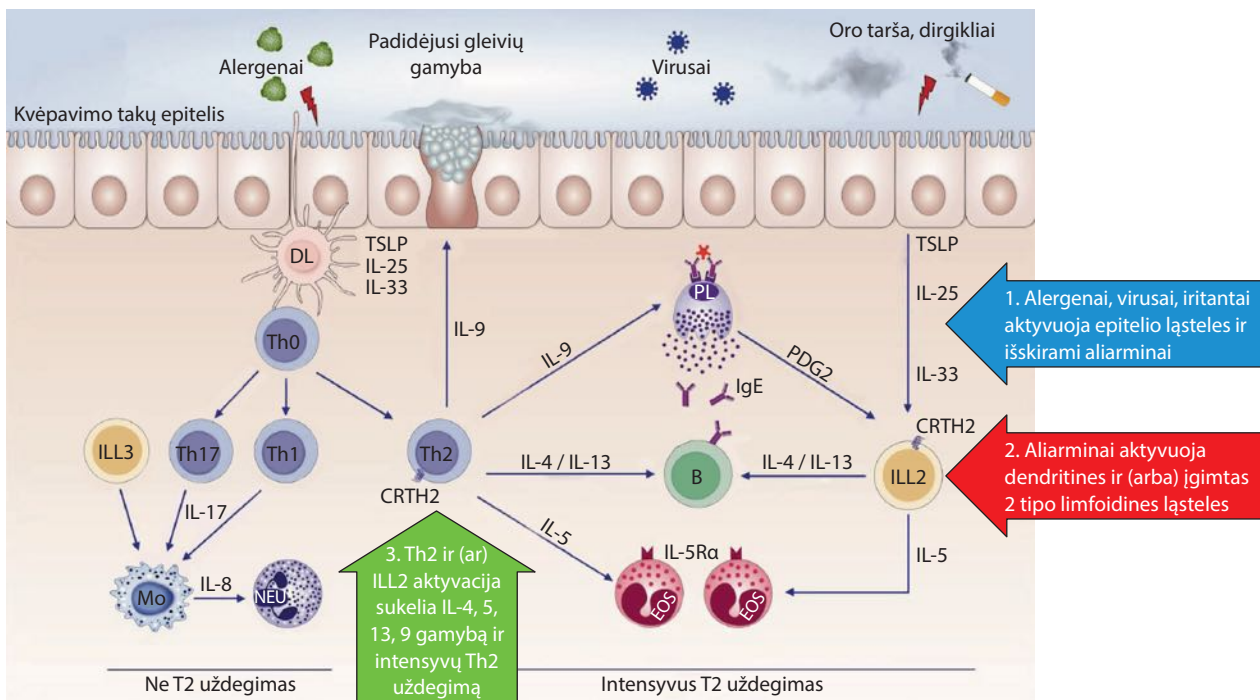
VUL Santaros klinikose kartu su partneriais sudaryta ir diegiama į klinikinę praktiką sIgE paletė, kurioje surinkti literatūroje nurodomi alergenų ekstraktai ir jų molekulės, susijusios su sunkios eigos astma (1 lentelė).

## ALERGIJOS INDĖLIS Į SUNKIOS ASTMOS MECHANIZMUS

Nealerginės astmos metu taip pat randama vietinė IgE gamyba bronchų gleivinėje – uždegiminių citokinų sintezę sukelia tokie patys veiksniai kaip ir alerginės astmos metu [38]. Padidėjusio jautrumo reakcijos ir alerginis uždegimas vis dar suprantamas gana tiesmukiškai, kuomet kalbama apie astmą. Nors dauguma vaikų ir didelė dalis susirgusiųjų, kuriems astma prasidėjo vaikystėje, yra įjautrinti ikvėpiamiesiems alergenams, ne visiems gaunamas teigiamas poveikis skiriant omalizumabą. To rodo, kad ir uždegimas vystosi ne vienu keliu ir, manoma, jų derinys sąlygoja sunkią ligą.

Bendrai eozinofilinė astma vystosi dėl intensyvaus T2 atsako (T2 uždegimo). Tai yra įgytos imuninės sistemos reakcija, besivystanti dėl Th2 limfocitų, įgimtų limfoidinių ląstelių (ILL2) išskiriamų citokinų interleukino (IL) 4, IL-5 ir IL-13; IgE ir jo receptorių bei prostaglandino D2 (PGD2) receptoriaus (DP2), vadinamu chemoatraktanto receptoriaus-homologinės molekulės, ekspresuojamos ant Th2 limfocitų (CRTH2) receptoriaus. T2 atsako efektorinės ląstelės yra eozinofilai ir putliosios ląstelės.

Riboti alergijos įtakos įrodymai yra nuolatiniam uždegimui suaugusiesiems, kurie serga sunkia eozinofiline nealergine astma, atsparia gydymui IKS, tačiau pasiduo-dančia gydymui sisteminiais KS ir anti-IL-5 [34]. Nauji mechanizmai, kuriais aiškinama šios astmos patogenezė,



3 pav. Schematiniai imuniniai procesai, vykstantys bronchų gleivinėje sergant astma (pagal 59 literatūros šaltinį su pakeitimais)

CRTH2 – chemoatraktanto receptoriaus-homologinės molekulės, ekspresuojamos ant Th2 limfocitų; IgE – imunoglobulinas E; DL – dendritinės ląstelės; IL – citokinai (interleukinai); ILL2 ir ILL3 – įgimtos limfoidinės ląstelės; Mo – monocitai, makrofagai; PGD2 – prostaglandino D2 receptoriaus; Th0 – naivūs T limfocitai pagalbininkai (helperiai); Th2, Th1, Th17 – limfocitų potipiai; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

yra epitelioцитų išskiriami įgimto imuniteto citokinai, kurie pritraukia ILL2, kurios savo ruožtu sekretuoja T2 tipo citokinus, neskatindamos IgE gamybos arba specifinio įgyto imuniteto reakcijų [50]. Sergant astma, įgimto imuniteto sukeliama T2 uždegimas yra stipriai susijęs su IL-33 [51] ir sunkia astmos eiga. IL-33 raiška bronchų gleivinėje padidėja suaugusiems ir vaikams, sergantiems sunkia astma [52]. Kitas svarbus įgimto imuniteto citokinas, susijęs su sunkia astma, atsparumu KS ir remodeliacija bei angiogeneze yra IL-25 [53].

Aplinkos dirgikliai, tokie kaip virusai, bakterijos ir oro teršalai yra žinomi įgimto imuniteto aktyvatoriai ir sustiprina astma sergančių pacientų kvėpavimo takų uždegimą. Alergenai taip pat gali aktyvinti įgimtą imunitetą, nes daugelis jų pasižymi proteoliziniu arba fermentiniu aktyvumu [50]. Epitelio ląstelės atpažįsta alergenų per PRR receptorių ir taip pradeda imunines reakcijas. Apikaliniai jungčių kompleksai tarp kvėpavimo takų epitelioцитų suardomi virusų ir iritantių, taip kad iš kvėpavimo takų spindžio ir alergenai gali giliau penetruoti į gleivinę ir sutikti dendritines ląsteles [54]. Nors manoma, kad tai įgimto, o ne įgyto imuniteto nealerginės kilmės reakcijos, visi eksperimentiniai pelių modeliai, tiriantys įgimto imuniteto citokinų poveikį astmos patogenezei, naudoja alergenų provokacinius mėginius kaip provokuojantį stimulą, o tai rodo, kad alerginiai mechanizmai gali turėti grynai mechaninį paleidžiamąjį poveikį šio tipo uždegimui [55]. Galbūt, alergija yra rizikos veiksnys suaugusiųjų nealerginei eozinofilinei astmai, bet astmos klinikinis pasireiškimas kinta, laikui bėgant ir su amžiumi, taigi, ji, galbūt, tampa mažiau akivaizdžiai alerginė, bet išlieka eozinofilinė (3 pav.).

## KOKS IGE VAIDMUO SERGANT ASTMA?

IgE poveikis imuninėms ir struktūrinėms ląstelėms pasireiškia per specifinius receptorių:

- Didelio afiniteto FcεRI: juos ekspresuoja putliosios ląstelės, bazofilai, dendritinės ląstelės, kvėpavimo takų lygiųjų raumenų miocitai, epitelioцитai, endotelioцитai ir eozinofilai.
- Mažo afiniteto FcεRII: juos turi subrendę B limfocitai, aktyvuoti makrofagai, folikulinės dendritinės ląstelės, trombocitai [56].

IgE ne tik dalyvauja I tipo padidėjusio jautrumo reakcijose, bet ir jungiasi FcεRI su antigeną pateikiančiomis ląstelėmis, monocitais, trombocitais, eozinofilais, dendritinėmis ląstelėmis, o per CD23 (mažo afiniteto IgE receptorių) reguliuoja antigeno pateikimą, antigenų pernešimą per epitelio barjerą ir IgE sintezę [57].

IgE per FcεRI plazmocitoidinėse dendritinėse ląstelėse sumažina, blokuoja intraląstelinį signalą I tipo interferonų gamybos indukcijai, o šie interferonai yra svarbūs apsaugant nuo virusinių infekcijų (ypač gleivinėse) [58].

## 2 lentelė. Imunoglobulino E poveikis eozinofilams

Poveikis per FcεRI	Poveikis per FcεRII
Aktyvacija ir degranuliacija	Padidėjusi integrinų ekspresija (palengvėjusi migracija į audinius) ir gyvenimo trukmės prailgėjimas
Eozinofilų peroksidacinės atsipalaidavimas	α TNF išskyrimas

α TNF – (angl. *a tumor necrosis factor*) tumoro nekrozės veiksnys α.

## 3 lentelė. Klinikinis ir imunologinis IgE blokados poveikis [64–69]

1. Sujungiamas cirkuliuojantis IgE.
2. IgE nebeprisijungia per didelio afiniteto receptorių prie putliųjų ląstelių ir bazofilų – nedegranuliuoja alergenų poveikyje.
3. Trumpesnė bazofilų, eozinofilų ir putliųjų ląstelių gyvenimo trukmė.
4. Sumažėja sisteminė ir lokali IgE gamyba.
5. Sutrinkdama su IgE susijusių alergenų pateikimas per dendritines ląsteles, B limfocitus ir Th2 limfocitų aktyvacija.
6. Sumažėja IL-4 ir IL-5 koncentracija.
7. Papildomas priešvirusinis veikimas skatinant interferonų gamybą plazmacitoidinėse dendritinėse ląstelėse.

IgE – imunoglobulinas E, IL – interleukinas.

Eozinofilų gamyba ir gyvenimas daugiausia priklauso nuo IL-5, tačiau eozinofilai ekspresuoja D2 receptorių ir yra priklausomi nuo prostaglandino D2 (pagrindinis chemoatraktantas migracijai į audinius). Aktyvuotos putliosios ląstelės yra pagrindinis prostaglandino D2 šaltinis [59]. Tyrimai su omalizumabu leido daugiau sužinoti apie IgE funkcijas (2 ir 3 lentelės). Omalizumabas sukelia eozinofilų apoptozę [60], sumažina skreplių ir kraujo eozinofiliją bei eozinofilų skaičių bronchų gleivinėje (biopsijų duomenimis) [61].

Kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelės ekspresuoja FcεRI, o IgE aktyvuoja miocitus ir skatina juos gaminti IL-4, 5, 13 ir kt., skatina miocitus proliferuoti ir susitraukti, sukelia hipertrofiją ir hiperplaziją [62]. Dėl stimuliacijos padidėja užląstelinio užpildo baltymų gamyba ir sekrecija (poveikis remodeliacijai). Omalizumabas blokuoja šiuos procesus [63].

Sukurtas naujas monokloninis anti-IgE antikūnas ligelizumabas. Tai humanizuotas monokloninis IgG1, kuris atpažįsta kitą nei omalizumabas IgE epitopą. Ligelizumabas jungiasi prie Cε3 domeno, esančio IgE Fc galuose, ir „uždar“ molekulę (IgE negali jungtis su FcεRI), bet neturi įtakos CD23 (FcεRII). Tyrimuose pastebėta, kad ligelizumabas veiksmingesnis nei omalizumabas ligoms, kur svarbesnė sąveika su FcεRI (pvz., lėtinei spontaninei dilgėlinei), bet mažiau veiksmingas kvėpavimo takų eozinofilinėms ligoms (kur svarbi antigeno prezentacija ir transepitelinė pernaša) [70, 71].

## NEATSAKYTI KLAUSIMAI

Visai neseniai buvo pasiūlytas naują IgE funkciją apibūdinantis patofiziologinis mechanizmas – IgE sukelta autoalergija sergant nealerginės etiologijos

# Pulmonologija ir alergologija

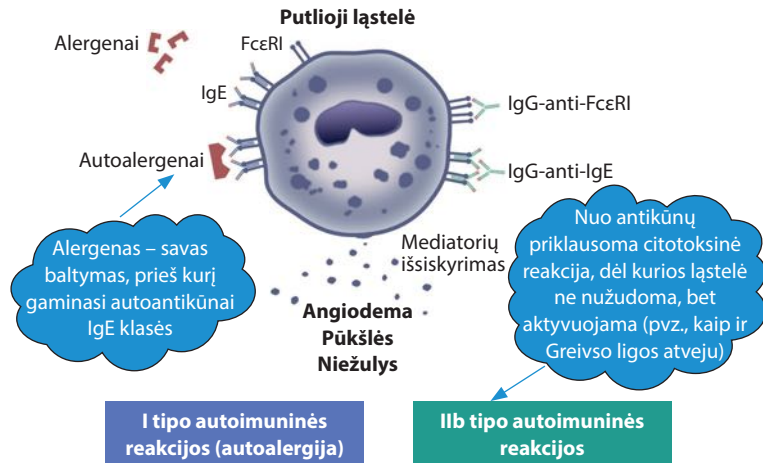
ligomis (pvz., reumatoidiniu artritu, sisteme raudonąją vilklige, pūsline, išsėtine skleroze, lėtine spontanine arba indukuota dilgėline) [72]. Daugiausia šis fenomenas ištirtas lėtinės dilgėlinės atveju ir sėkmingai taikomas gydymas omalizumabu. Autoantikūnai lėtinės dilgėlinės atveju gali būti dviejų tipų:

- IgG klasės autoantikūnai prieš didelio afiniteto FcεRI imunoglobulino E receptorių ir rečiau – prieš patį IgE.
- IgE klasės autoantikūnai prieš autoantigenus (pvz., prieš skydliaukės peroksidazę, DNR) – taip vadinama „autoalergija“ (4 pav.).

Kalbant apie astmą, kol kas atlikta nedaug tyrimų. Pelių modeliuose pavyko indukuoti autoalerginius astmos mechanizmus [73, 74]. Netiesioginis autoimuninių mechanizmų patvirtinimas gali būti ir autologinio serumo testas, kuris teigiamas 50 proc. sergančiųjų nealergine astma [75]. Ši pacientų proporcija žymiai didesnė nei sveikų asmenų populiacijoje, o tai rodo, kad serume cirkuliuoja vazoaktyvūs veiksniai, veikiantys putliąsias ląsteles ir rodo autoreaktyvumo tikimybę. Šis testas paprastai naudojamas lėtinės autoreaktyvios dilgėlinės diagnostikai (5 pav.). Neaišku, kas gali būti tie autoantigenai astmos metu. Vienam pacientui, sergančiam sunkia astma, susijusia su jautrumu aspirinui, nustatyti cirkuliuojantys IgE antikūnai prieš trombocitų antigenus [76]. Tačiau apskritai autoalergija, sergant astma, nebuvo iki šiol išsamiai tiriama.

Kol kas dar išlieka daugybė neatsakytų klausimų apie IgE autoantikūnus ir jų reikšmę, tačiau klinikinėje praktikoje, pasiteisinus omalizumabo poveikiui, ypač gydant dilgėlinę, tikimasi daugiau sužinoti ir apie patofiziologines IgE autoantikūnų funkcijas.

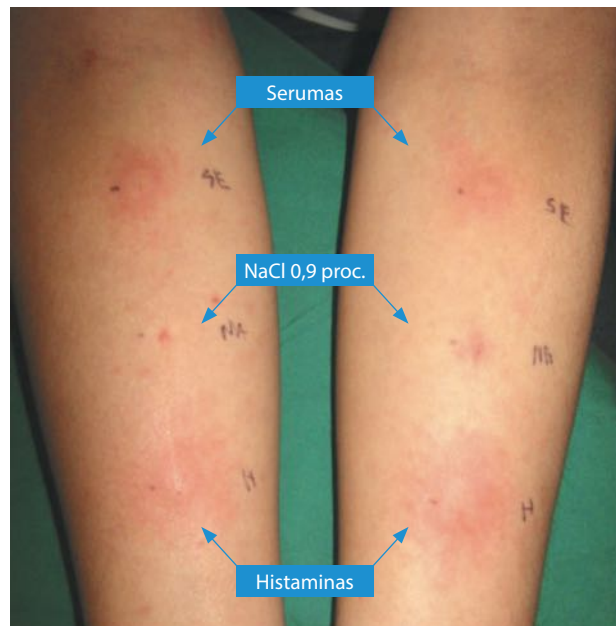
Pirmoji koncepcija apie autoimunizacijos reikšmę astmai buvo iškelta dar 1980 m., kai buvo rasti autoantikūnai prieš β<sub>2</sub> adrenerginius receptorių, koreliuojantys su sutrikusiu autonominiu atsaku, pasireiškiančiu α adrenerginiu ir cholinerginiu hiperjautrumu ir β adrenerginiu hipojautrumu. 1991 m. buvo patvirtinta, kad šie autoantikūnai priklauso IgG izotipui, bet jų klinikinė reikšmė suabejota, nes jie retai nustatomi ir nerasta patikimo skirtumo tarp sergančiųjų astma ir sveikųjų. Vėliau kitų tyrėjų buvo randama IgG klasės autoantikūnų prieš bendruosius endotelio, trombocitų antigenus, bronchų epitelines ląsteles, kolageną, užląstelinio užpildo baltymus ir perioplakiną. Dažniausiai tokie autoantikūnai buvo randami pacientams, sergantiems nealergine astma. Kol kas stinga duomenų, įrodančių šių autoantikūnų ryšį su astmos patogenezė ir jos sunkumu. Keli nau-



4 pav. Lėtinės autoimuninės dilgėlinės patogenezė

FcεRI – I tipo (didelio afiniteto) IgE receptorių; IgE – imunoglobulinas E.

Dilgėlinės autoimuniniai mechanizmai klasifikuojami pagal Gellio ir Coombs'o padidėjusio jautrumo reakcijų tipus: I tipo autoimuninės reakcijos vystosi pagal I tipo padidėjusio jautrumo reakcijų mechanizmą, II tipo reakcijos – pagal II tipo padidėjusio jautrumo reakcijų mechanizmą, kurį prof. B. Kay 2008 m. pasiūlė skirstyti į Ila tipą (kai komplemento sistemos aktyvacija sukelia citotoksinį poveikį, ląstelių lizę (pvz., vykstant transfuzinėms arba medikamentų sukeltoms nepageidaujamoms reakcijoms), IIb, kai autoantikūnai nesukelia ląstelės žūties, bet ją aktyvuoja (pvz., lėtinės spontinės dilgėlinės metu anti-FcεRIa autoantikūnai aktyvuoja putliąsias ląsteles ir bazofilus, atitinkamai šiuo mechanizmu vystosi sunkioji miastenija, Greivso liga). Kituose šaltiniuose šis mechanizmas išskiriamas į atskirą V padidėjusio jautrumo reakcijų tipą. Panašūs mechanizmai tikėtini kalbant apie autoalerginius procesus astmos metu.



5 pav. Įtarus autoimuninės kilmės lėtinę dilgėlinę, atliekamas įodinis odos mėginys su autologiniu (paciento) serumu: į odą dilbio srityje suleidžiama 0,05 ml paciento serumo ir vertinama po 30 min. Reakcija teigiama, kai yra daugiau nei 1,5 mm serumo sukeltos papulės padidėjimas, lyginant su neigiama kontrole (NaCl 0,9 proc. tirpalo sukelta papule)

jesni tyrimai rodo lokalaus autoimuninio fenomeno eozinofilinės astmos atveju galimybę (pvz., pacientų skrepliuose, ne serume, randama IgG autoantikūnų prieš eozinofilų peroksidazę) [77].



## IŠVADOS

Taigi, į klausimą, ar visada nealerginė astma yra nealerginė, galima atsakyti – ne visada. Priklauso kaip ir kur ieškom alergeno ir ko iš teigiamų rezultatų tikimės. Į klausimą, ar svarbu nustatyti alergeną (-us) sergant astma, atsakymas būtų teigiamas, nes tuomet galima vengti alergeno, skirti alergenams specifinę imunoterapiją, žinoti apie jautrumą papildomiems rizikos veiksniams, gydyti gretutinę alerginę ligą bei pasiekti geresnės astmos kontrolės ir pan. Tačiau kol kas nėra vienareikšmio atsakymo, ar tai turi įtakos biologinio gydymo pasirinkimui? Galbūt, skiriant anticitokinių preparatus sergantiesiems sunkia astma, pasiekiame greitesnę poveikį, tačiau anti-IgE gali turėti platesnį poveikį imuninei sistemai.

## LITERATŪRA

1. Al-Mousawi MS, Lovel H, Behbehani N, Arifhodzic N, Woodcock A, Custovic A. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(6):1389–94.
2. Simpson BM, Custovic A, Simpson A, Hallam CL, Walsh D, Marolia H, et al. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(3):391–9.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
4. Sala KA, Carroll CL, Tang YS, Aglio T, Dressler AM, Schramm CM. Factors associated with the development of severe asthma exacerbations in children. *J Asthma.* 2011;48(6):558–64.
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315–23.
6. Koschel D, Mailänder C, Schwab Sauerbeck I, Schreiber J. Non-allergic severe asthma: is it really always non-allergic? The IDENTIFY project. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(1):92.
7. Sintobin I, Siroux V, Holtappels G, Pison C, Nadif R, Bousquet J, Bachert C. Sensitisation to staphylococcal enterotoxins and asthma severity: a longitudinal study in the EGEA cohort. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900198.
8. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–6.
9. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1498–506.
10. Lazić N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy.* 2013;68(6):764–70.
11. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1549–56.
12. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, Tet al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):974–82.
13. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(2):233–41.
14. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):336–41.
15. Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, van Tilburg PM, van Spiegel PI, Krouwels FH, Lutter R, Zwinderman AH, Weersink EJ, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy.* 2013;68(5):674–80.
16. Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, Primhak RA, Fryer AA. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child.* 2006;91(5):405–9.
17. Murray CS, Poletti G, Ahlstedt S, Soderstrom L, Johnston SL, Custovic A. Probability of hospital admission with acute asthma exacerbation increases with increasing specific IgE antibody levels. *Int J World Allergy Org.* 2007;8(2):270–3.
18. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1476–1485.
19. De Silva D, Singh C, Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy.* 2021;76(5):1493–506.
20. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):373–80.
21. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):372–381.
22. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy.* 2017;72(2):207–20.
23. Kloepper KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1301–7.
24. Smith-Norowitz TA, Wong D, Kusunruksa M, Norowitz KB, Joks R, Durkin HG, Bluth MH. Long term persistence of IgE anti-influenza virus antibodies in pediatric and adult serum post vaccination with influenza virus vaccine. *Int J Med Sci.* 2011;8(3):239–44.
25. Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(2):151–7.
26. Bachert C, Humbert M, Hanania NA, Zhang N, Holgate S, Buhl R, Bröker BM. Staphylococcus aureus and its IgE-inducing enterotoxins in asthma: current knowledge. *Eur Respir J.* 2020;55(4):1901592.
27. Bachert C, Maurer M, Palomares O, Busse WW. What is the contribution of IgE to nasal polyposis? *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):1997–2008.
28. Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S et al. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:14.
29. Jaakkola MS, Ieromnimon A, Jaakkola JJ. Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):642–8.
30. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med.* 2005;5:4.
31. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J.* 2006;27(3):615–26.
32. Ward GW Jr, Karlsson G, Rose G, Platts-Mills TA. Trichophyton asthma: sensitisation of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. *Lancet.* 1989;1(8643):859–62.
33. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(1):28–39.
34. Bel EH, Ortega HG, Pavord ID. Glucocorticoids and mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2434.
35. Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A,



- Prosperi MCF.** Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1645–52.
36. **Üzülmez Ö, Kalic T, Breiteneder H.** Advances and novel developments in molecular allergology. *Allergy.* 2020;75(12):3027–38.
37. **Sylvestre L, Jégu J, Metz-Favre C, Barnig C, Qi S, de Blay F.** Component-Based Allergen-Microarray: Der p 2 and Der f 2 Dust Mite Sensitization Is More Common in Patients with Severe Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):141–3.
38. **Pillai P, Corrigan CJ, Ying S.** Airway epithelium in atopic and nonatopic asthma: similarities and differences. *ISRN Allergy.* 2011; 29:2011:195846.
39. **Cipriani F, Tripodi S, Panetta V, Perna S, Potapova E, Dondi A, et al.** Early molecular biomarkers predicting the evolution of allergic rhinitis and its comorbidities: A longitudinal multicenter study of a patient cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(3):325–34.
40. **Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al.** Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):541–9.
41. **Wickman M, Lupinek C, Andersson N, Belgrave D, Asaranoj A, Benet M, et al.** Detection of IgE Reactivity to a Handful of Allergen Molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence. *EBioMedicine.* 2017;26:91–9.
42. **Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, et al.** Furry Animal Allergen Component Sensitization and Clinical Outcomes in Adult Asthma and Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1230–8.
43. **Kespohl S, Raulf M.** Mold Sensitization in Asthmatic and Non-asthmatic Subjects Diagnosed with Extract-Based Versus Component-Based Allergens. In: Pokorski M, ed. *Medical Science and Research.* Cham: Springer International Publishing; 2019; pp. 79–89.
44. **Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I.** Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(3):205–20.
45. **Pomés A, Glesner J, Calatroni A, Visness CM, Wood RA, O'Connor GT, et al.** Cockroach allergen component analysis of children with or without asthma and rhinitis in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):935–44.
46. **Raulf M.** Component-Resolved and Complementary Tests in the Diagnosis of Occupational Allergy: Advantages and Limitations. *Curr Treat Options Allergy.* 2017;4(2):171–80.
47. **Segundo G, Ribeiro J.** Childhood Asthma Profile in Participants of Asthma Control Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):AB207.
48. **Khosravi AR, Bandghorai AN, Moazzeni M, Shokri H, Mansouri P, Mahmoudi M.** Evaluation of *Candida albicans* allergens reactive with specific IgE in asthma and atopic eczema patients. *Mycoses.* 2009;52(4):326–33.
49. **Nelson HS.** The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6):S628–32.
50. **Triggiani M, De Feo G, Cardamone C, Parente R.** The emerging role of innate immunity in respiratory allergy. *Int Trends Immunol* 2015;3:28–32.
51. **Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, et al.** IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):933–41.
52. **Traister RS, Uvalle CE, Hawkins GA, Meyers DA, Blecker ER, Wenzel SE.** Phenotypic and genotypic association of epithelial IL1RL1 to human TH2-like asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):92–9.
53. **Gregory LG, Jones CP, Walker SA, Sawant D, Gowers KH, Campbell GA, McKenzie AN, Lloyd CM.** IL-25 drives remodeling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax.* 2013;68(1):82–90.
54. **Georas SN, Rezaee F.** Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):509–20.
55. **Walker JA, McKenzie AN.** Development and function of group 2 innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(2):148–55.
56. **Redhu NS, Gounni AS.** The high affinity IgE receptor (FcεRI) expression and function in airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(1):86–94.
57. **Gould HJ, Sutton BJ.** IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):205–17.
58. **Lynch JP, Mazzone SB, Rogers MJ, Arikatt JJ, Loh Z, Pritchard AL, Upham JW, Phipps S.** The plasmacytoid dendritic cell: at the cross-roads in asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(1):264–75.
59. **Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I.** Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res.* 2018; 8;19(1):113.
60. **Kita H, Kaneko M, Bartemes KR, Weiler DA, Schimming AW, Reed CE, Gleich GJ.** Does IgE bind to and activate eosinophils from patients with allergy? *J Immunol.* 1999;162(11):6901–11.
61. **Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV.** Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):583–93.
62. **Ferreira DS, Carvalho-Pinto RM, Gregório MG, Annoni R, Teles AM, Buttignol M, et al.** Airway pathology in severe asthma is related to airflow obstruction but not symptom control. *Allergy.* 2018;73(3):635–43.
63. **Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M.** The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One.* 2013;8(2):e56015.
64. **Hill DA, Siracusa MC, Ruymann KR, Tait Wojno ED, Artis D, Spergel JM.** Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children. *Allergy.* 2014;69(5):674–7.
65. **Sharquie IK, Al-Ghouleh A, Fitton P, Clark MR, Armour KL, Sewell HF, Shakib F, Ghaemmaghami AM.** An investigation into IgE-facilitated allergen recognition and presentation by human dendritic cells. *BMC Immunol.* 2013;14:54.
66. **Roth M, Tamm M.** The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(2):152–60.
67. **Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, et al.** Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161 Suppl 2:107–17.
68. **Gill MA, Bajwa G, George TA, Dong CC, Dougherty II, Jiang N, et al.** Counterregulation between the FcεRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2010;184(11):5999–6006.
69. **Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC.** Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax.* 2014;69(1):94–6.
70. **Gasser P, Tarchevskaya SS, Gunter P, et al.** The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun.* 2020;11(1):165.
71. **Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K.** New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy* 2020;75(3):546–60.
72. **Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M.** Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:689.
73. **Garn H, Mittermann I, Valenta R, Renz H.** Autosensitization as a pathomechanism in asthma. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1107:417–25.
74. **Bunder R, Mittermann I, Herz U, Focke M, Wegmann M, Valenta R, et al.** Induction of autoallergy with an environmental allergen mimicking a self protein in a murine model of experimental allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2):422–8.
75. **Tedeschi A, Asero R.** Asthma and autoimmunity: a complex but intriguing relation. *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4(6):767–76.
76. **Lassalle P, Joseph M, Ramon P, Dracon M, Tonnel AB, Capron A.** Plasmapheresis in a patient with severe asthma associated with auto-antibodies to platelets. *Clin Exp Allergy* 1990;20(6):707–12.
77. **Mukherjee M, Nair P.** Autoimmune responses in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018; 10(5): 428–47.