

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1409>

Хроническая спонтанная крапивница у пациентов старше 65 лет

© Р.Я. Мешкова¹, А.В. Витчук¹, С.А. Аксенова¹, В.В. Битюцкая², Е.В. Волкова², Н.В. Ковригина¹, Е.В. Слабкая¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет; г. Смоленск, Российская Федерация

² Клиническая больница № 1, Смоленский областной центр аллергологии и иммунологии, г. Смоленск, Российская Федерация

ЦЕЛЬ — изучить распространенность и длительность хронической спонтанной крапивницы (ХСК), характер коморбидной патологии, а также содержание в периферической крови основных классов иммуноглобулинов и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов в возрастных группах от 18 до 65 и старше 65 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 494 взрослых пациента с ХСК, находившихся под нашим наблюдением с 2014 по 2019 г. В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные старше 65 лет (51 человек, 10,3%); во 2-ю группу — пациенты от 18 до 65 лет (443 человека, 89,7%). У больных ХСК ангиотеки встречались с одинаковой частотой независимо от возраста (в 1-й группе — у 49% больных, во 2-й группе — у 58,3%). В обеих группах преобладали женщины (90,2% в 1-й и 85,1% во 2-й). Длительность ХСК, превышающая 5 лет, реже встречалась у пожилых больных (6,8% в 1-й группе и 17,7% во 2-й; $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Независимо от возраста у большинства больных длительность ХСК колеблется от 1 года до 5 лет. Сочетание ХСК с индуцируемыми крапивницами не характерно для больных старше 65 лет. Анализ коморбидной патологии показал, что у пациентов старше 65 лет по сравнению с больными в возрасте от 18 до 65 лет достоверно чаще встречается сахарный диабет, реже — аутоиммунный тиреодит и аллергический ринит. Влияние возраста больных ХСК на содержание IgG, IgM, IgA, С-реактивного белка в сыворотке крови не установлено. Уровень общего IgE был достоверно ниже у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с больными 2-й группы исследования (соответственно $84,1 \pm 18,44$ и $114,9 \pm 11,0$ МЕ/мл; $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установлено, что 1/10 часть взрослых больных ХСК составляют пациенты старше 65 лет, причем длительность заболевания у них редко превышает 5 лет. Выявлены особенности коморбидной патологии у этой категории больных. Показана разница в содержании общего IgE у больных разных возрастных групп.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; коморбидная патология; иммуноглобулины; пожилые; эбастин

Для цитирования: Мешкова Р.Я., Витчук А.В., Аксенова С.А., Битюцкая В.В., Волкова Е.В., Ковригина Н.В., Слабкая Е.В. Хроническая спонтанная крапивница у пациентов старше 65 лет // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 66–74. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1409>

Chronic spontaneous urticaria in patients over 65 years old

© R.Ya. Meshkova¹, A.V. Vitshuk¹, S.A. Aksenova¹, V.V. Bitutskaya², E.V. Volkova², N.V. Kovrigina¹, E.V. Slabkaya¹

¹ Smolensk State Medical University; Smolensk, Russian Federation

² Clinical Hospital № 1, Smolensk Regional Center of Allergology and Immunology; Smolensk, Russian Federation

AIM: To study clinical and immunological features in chronic spontaneous urticaria patients aged 65+ and 18–65 yo.

MATERIALS AND METHODS: In total, the study included 494 adult patients with chronic spontaneous urticaria (CSU), who were under our supervision from 2014 to 2019. Depending on the age, the patients were divided into 2 groups according to their age: group 1 included patients over 65 years old (51 subjects, 10.3%); group 2 – patients 18–65 years old (443 subjects, 89.7%). In patients with CSU, angioedema was found with the same frequency regardless of age (group 1 – in 49% of patients, in group 2 – in 58.3%). Female were predominated in both groups (90.2% in the 1st and 85.1% in the 2nd). The duration of CSU exceeding 5 years was less common in elderly patients (in group 1 – 6.8%, in group 2 – 17.7%; $p < 0.05$).

Для корреспонденции

Мешкова Раиса Яковлевна
Российская Федерация, 214019, г. Смоленск,
ул. Крупской, д. 28.
E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

For correspondence

Raisa Y. Meshkova
28, Krupskaya, Smolensk, 214019,
Russian Federation.
E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

Статья поступила 05.10.2020 г.
Received: 05.10.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

RESULTS: The duration of CSU ranges from 1 to 5 years in most patients regardless of age. The combination of CSU with inducible urticaria is not typical for patients over 65 years old. The analysis of comorbid pathology showed that diabetes mellitus is significantly more common and, less often – autoimmune thyroiditis and allergic rhinitis in patients over 65 years old, in comparison with patients aged 18–65 years old. The influence of the age of patients with CSU on IgG, IgM, IgA, CRP levels in blood serum has not been established. The level of total IgE was significantly lower in patients of the elder age group in comparison with the 2nd group (84.1 ± 18.44 IU/ml and 114.9 ± 11.0 IU/ml; $p < 0.05$, respectively).

CONCLUSION: It is registered that 1/10 of the adult patients with CSU are over 65 years old, and the duration of the disease in them rarely exceeds 5 years. The features of the comorbid pathology in this category of patients have been revealed. The difference in the content of total IgE in patients of different age groups is shown here.

Keywords: chronic spontaneous urticaria; comorbidity; immunoglobulins; elderly; ebastine

For citation: Meshkova RYa, Vitshuk AV, Aksenova SA, Bitutskaya VV, Volkova EV, Kovrigina NV, Slabkaya EV. Chronic spontaneous urticaria in patients over 65 years of age. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):66–74.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1409>

Хроническая крапивница клинически представляет собой зудящие волдыри и/или ангиоотеки, сохраняющиеся не более 24 ч на одних и тех же местах и возникающие с разной интенсивностью и периодичностью в течение 6 нед. В настоящее время в соответствии с международными и российскими рекомендациями [1, 2] выделяют несколько видов хронической крапивницы, в том числе наиболее часто встречающийся вариант – хроническую спонтанную крапивницу (ХСК), а также крапивницу, индуцированную различными физическими факторами (холод, солнце, давление и др.) [3]. Патогенетические механизмы ХСК активно изучаются. На сегодняшний день известно два эндотипа ХСК, а именно: аутоиммунный тип I, когда у больных ХСК обнаруживают IgE против аутоантител или аутоаллергенов [например, IgE против антител к тиреопероксидазе (АТПО) или против IL-24], и аутоиммунный тип IIb, когда выявляют IgG против IgE или Fc ϵ R1 на тучных клетках и базофилах [4]. Распространенность хронической крапивницы оценивается в 0,5–5%, тогда как распространенность всех типов крапивницы оценивается примерно в 9% [5].

Общеизвестным является тот факт, что население планеты стареет. Увеличивается и доля пожилых людей среди пациентов с ХСК. Немногочисленные эпидемиологические исследования ХСК у пожилых показали, что доля таких пациентов составляет от 4,1 до 9,4% [4, 5]. Однако на сегодняшний день в литературе мало данных, касающихся не только эпидемиологии, но и клинических аспектов ХСК, частоты и характера сопутствующих заболеваний, а также профиля эффективности и безопасности лечения и стратегий ведения пожилых пациентов. ХСК у пациентов старших возрастных групп может быть ассоциирована с хроническими инфекционными, аутоиммунными или неопластическими заболеваниями. Все это вызывает необходимость изучать особенности коморбидной патологии у

пожилых. В единичных работах, посвященных изучению ХСК у пожилых пациентов, отмечают особенности клинического течения, увеличение концентрации аутоантител [6–8].

В то же время следует оценивать особенности препаратов, применяемых для лечения ХСК у лиц старшего возраста. Полипрагмазия, которая часто встречается у пожилых людей, может вызвать проблемы с безопасностью из-за лекарственного взаимодействия. Неседативные антигистаминные препараты нового поколения применяются как первая линия терапии у пациентов с ХСК всех возрастов [1, 2]. Однако нет данных о фактическом профиле безопасности антигистаминных препаратов нового поколения в более высоких дозах для пожилых пациентов, хотя такая рекомендация предлагается в международных рекомендациях в качестве второй линии терапии ХСК [1]. Старение может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств.

Таким образом, немногочисленные сведения, касающиеся клинической картины, лабораторных исследований и подходов к терапии пожилых пациентов, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – провести изучение распространения и длительности ХСК, характера коморбидной патологии, а также содержания в периферической крови основных классов иммуноглобулинов и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов в возрасте старше 65 лет в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет.

Материалы и методы

В исследование включены 494 пациента с ХСК, находившихся на лечении в Смоленском центре GA²LEN с 2014 по 2019 г. Диагноз ХСК устанавливали в соответствии с российскими и международными рекомендациями по крапивнице [1–3]. Все пациенты с ХСК были разделены по возрасту

на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные старше 65 лет – 51 человек (10,3%; 95% ДИ 7,6–13); во 2-ю группу – в возрасте от 18 до 65 лет – 443 человека (89,7%; 95% ДИ 87–92,4).

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее выявление сопутствующих индуцированных и других видов крапивниц (холодовой, тепловой, холинергической, дермографической, крапивницы от давления). Исследования проводили в соответствии с международными стандартами по индуцированным крапивницам [3]. Коморбидную аллергопатологию, такую как аллергический ринит (АР), атопическая бронхиальная астма (АБА), атопический дерматит (АтД), диагностировали на основании клинико-anamnestических данных, инструментальных методов обследования, проведения кожных скарификационных проб с аллергенами, определения аллергенспецифических IgE *in vitro*. Коморбидную соматическую и эндокринную патологию выявляли с применением инструментальных методов эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), УЗИ, общеклинических лабораторных исследований, консультаций узких специалистов. Пациентам в обеих группах (в группе 1 – 11 больных, в группе 2 – 76 больных) проводили внутрикожный тест с аутологичной сывороткой (ASST) по методу Hide.

Иммунологические исследования включали определение содержания основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE) в сыворотке крови методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод). Диапазон нормальных значений содержания сывороточных иммуноглобулинов: IgG – 8–18 г/л, IgA – 0,9–4,5 г/л, IgM – 0,6–2,8 г/л, IgE – 0–100 МЕ/мл. Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе с использованием реагентов Beckman Coulter. Диапазон нормальной концентрации СРБ в сыворотке крови – 0–5 г/л.

Статистический анализ проводили методом непараметрической статистики. Описательную статистику анализировали, используя среднее и ошибку среднего ($M \pm m$), определение 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для расчета уровня значимости (p) использовали критерий Манна–Уитни (оценка различий изучаемых числовых показателей между группами исследования), критерий Фишера (оценка различий частоты встречаемости изучаемого показателя между группами исследования). Критической величиной уровня значимости считали $p \leq 0,05$. Для обработки данных использовали программное обеспечение MS Excel и R-statistics.

Результаты и обсуждение

Из числа всех наблюдавшихся авторами больных с ХСК в возрастную группу старше 65 лет вошел

51 пациент (группа 1) (10,3%; 95% ДИ 7,6–13), тогда как 443 пациента (группа 2) были в возрасте от 18 до 65 лет (89,7%; 95% ДИ 87–92,4). Средний возраст больных 1-й группы составил $73,5 \pm 0,91$ года, во 2-й группе – $39,7 \pm 0,64$ года.

Полученные авторами результаты о распространенности ХСК у пациентов старших возрастов несколько выше, чем в ранее опубликованных данных других исследователей. Так, эпидемиологическое исследование ХСК у пожилых, проведенное в Корее в 2012 г., показало, что доля пожилых пациентов составила 4,1%, в Европе этот показатель в 2013 г. оказался выше и составил 9,4% [9, 10]. В исследовании, проведенном за период с 2010 по 2014 г., годовой прирост больных с ХСК составил 23,5% с двумя возрастными пиками у пациентов до 10 лет и старше 65 лет [11, 12]. В приведенном исследовании доля пациентов старше 65 лет составила 1/10 часть всех взрослых пациентов. Это может быть связано как с увеличением числа лиц пожилого возраста, так и с процессами старения кожи, в которой у людей пожилого возраста происходят структурные и физиологические изменения. В частности, уменьшение толщины дермы и кожной васкуляризации, снижение количества тучных клеток в коже с одновременным повышением способности к высвобождению ими гистамина [13]. Известно, что крапивница у части пациентов сочетается с ангиоотеками (АО) [1]. В проведенном авторами исследовании выявлено, что АО встречаются с одинаковой частотой у больных разных возрастов. Так, у пациентов старше 65 лет в 49% (95% ДИ 35,3–62,7%), а в возрасте 18–65 лет – в 58,3% (95% ДИ 53,5–63).

Следует отметить, что в обеих исследуемых группах преобладали женщины, в 1-й группе женщин было 46 (90,2%; 95% ДИ 82–98,4), мужчин – 5 (9,8%; 95% ДИ 1,6–18); во 2-й группе женщин было 377 (85,1%; 95% ДИ 81,8–88,4), мужчин – 66 (14,9%; 95% ДИ 11,6–18,2). При этом женщины среди пациентов с ХСК в возрасте старше 65 лет составляют подавляющее большинство – 90,2%. Эти данные согласуются с известными в литературе сведениями о более частой встречаемости женщин во всех возрастных группах взрослых больных с ХСК, чем у мужчин [4, 7, 8], хотя механизмы таких различий остаются неясными.

Длительность ХСК у пациентов старшей возрастной группы отличалась от таковой в возрастной группе взрослых пациентов 18–65 лет. Оказалось, что у больных старше 65 лет достоверно реже встречается крапивница длительностью более 5 лет. В этой связи следует отметить, что для большинства взрослых пациентов характерна длительность ХСК до 1 года. В то же время у 1/3–1/5 пациентов всех возрастов отмечается сохранение крапивницы на протяжении от 1 года до 5 лет (табл. 1).

Таблица 1. Длительность течения ХСК у пациентов разных возрастных групп

Группа	Пациенты с разной длительностью ХСК, %					
	<1 года		От 1 года до 5 лет		≥5 лет	
	%	95% (ДИ)	%	95% (ДИ)	%	95% (ДИ)
1	63,6	49,4–77,9	29,5	16,1–43,0	6,8*	0–14,2*
2	60,6	55,4–65,7	21,7	17,4–26,1	17,7	13,7–21,7

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении данных 1-й и 2-й групп исследования.

Полученные авторами данные согласуются с известными в литературе о том, что средняя длительность заболевания колеблется от 1 года до 3–5 лет [11].

Что касается сочетания ХСК с другими видами крапивниц, то установлено, что у пациентов старше 65 лет ни в одном случае не наблюдалось холодовой и дермографической крапивницы, тогда как эти виды индуцируемых крапивниц имели место у больных 18–65 лет (соответственно в 3 и 7,2% случаев). Холинергическая крапивница встречается в обеих возрастных группах с одинаковой частотой: в 1-й группе – 2% (95% ДИ 0–5,8), во 2-й группе – 2,3% (95% ДИ 0,9–3,6).

Аутоиммунная крапивница выявлена в обеих возрастных группах. Положительный ASST у больных старше 65 лет отмечался в 27,3% случаев (95% ДИ 1–53,6), во 2-й группе – в 39% случаев (95% ДИ 32,1–45,8).

Анализ коморбидной патологии у пациентов с ХСК исследуемых групп показал, что можно выделить характерную для больных старше 65 лет связь с рядом заболеваний. Оказалось, что самой частой коморбидной патологией является сахарный диабет 2-го типа, тогда как патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хронические очаги инфекции встречаются с одинаковой частотой во всех возрастах. Обращает на себя внимание тот факт, что аутоиммунный тиреоидит достоверно реже встречается у пациентов старших возрастов, так же как и АР (табл. 2).

В литературе описаны наиболее частые коморбидные заболевания у пациентов с ХСК, а

именно заболевания ЖКТ, что выявлено и в данном исследовании. Такое коморбидное заболевание, как, например, АР, описано у 50,1% больных ХСК, но при этом в когорте пациентов не выделяли группу пожилых [9].

Иммунологические исследования имели целью сравнить содержание сывороточных иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, а также общего IgE у пациентов с ХСК в разных возрастных группах. Оказалось, что возрастные различия пациентов, страдающих ХСК, практически не влияют на уровень основных сывороточных иммуноглобулинов. Так, уровень IgG в 1-й группе составил $10,3 \pm 0,61$ г/л, во 2-й группе – $10,2 \pm 0,2$ г/л; уровень IgM в 1-й группе $1,4 \pm 0,14$ г/л, во 2-й группе – $1,8 \pm 0,06$; уровень IgA в 1-й группе $1,8 \pm 0,14$ г/л, во 2-й – $1,8 \pm 0,11$ г/л.

Что касается содержания в крови общего IgE у пациентов с ХСК, то в группе больных старше 65 лет его уровень достоверно ниже по сравнению с пациентами 18–65 лет – соответственно $84,1 \pm 18,44$ и $114,9 \pm 11$ МЕ/мл ($p < 0,05$) (см. рисунок).

Однако следует отметить, что пациенты обеих групп имели индивидуальные показатели IgE выше верхнего значения нормы, равного 100 МЕ/мл. Так, в группе 1 таких пациентов было 36% (95% ДИ 17,2–54,8%), а в группе 2 – 38,6% (95% ДИ 30,4–45,98%). Снижение уровня общего IgE является вероятным биомаркером ХСК типа IIb. Однако наличие у части пожилых пациентов повышенного уровня IgE, по-видимому, свидетельствует о патогенетической неоднородности этой группы больных и требует дальнейшего изучения [14, 15].

Таблица 2. Коморбидная патология у пациентов с ХСК

Коморбидная патология	Группа 1		Группа 2	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Аутоиммунный тиреоидит	5,9*	0–12,3*	26,2	18,9–33,6
Сахарный диабет 2-го типа	19,6*	8,7–30,5*	7,9	5,4–10,4
Аллергический ринит	5,9*	0–12,3*	22,6	18,7–26,5
Атопическая бронхиальная астма	9,8	1,6–18,0	7,0	4,6–9,4
Атопический дерматит	2,0	0–5,8	4,1	2,2–5,9
Хроническая патология желудочно-кишечного тракта	100	–	96,2	94,4–98,0
Хронические очаги инфекции	27,5	15,2–39,7	20,8	17,0–24,5

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении данных 1-й и 2-й групп исследования.

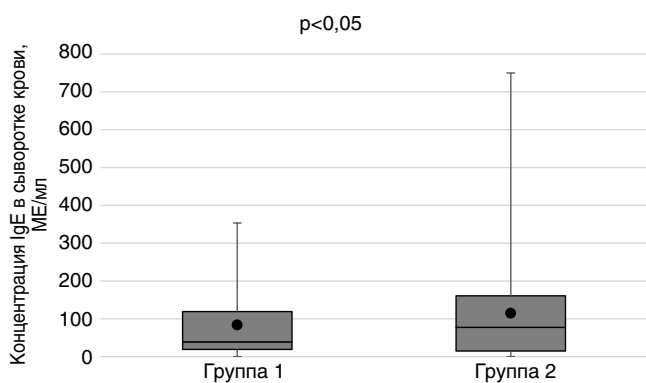


Рисунок. Концентрация IgE в сыворотке крови больных ХСК

Одним из методов, рекомендуемых для обследования пациентов с ХСК, является определение концентрации СРБ [11, 15]. Оказалось, что повышение значений СРБ имело место во всех возрастных группах, а средние показатели достоверно не различались. Так, в 1-й группе концентрация СРБ составляла $14,9 \pm 4,26$ г/л, во 2-й – $11,1 \pm 1,32$ г/л ($p > 0,05$). Повышение концентрации СРБ выше нормы обнаружено в 1-й группе у 53,3% пациентов (95% ДИ 35,5–71,2%), во 2-й группе – у 45,4% больных (95% ДИ 39,8–51%). Эти данные сходны с имеющимися в литературе [15].

В соответствии с современными международными и российскими рекомендациями, первой линией терапии хронической крапивницы является применение H_1 -антигистаминных препаратов (H_1 -АГП) второго поколения [1, 2]. С этих позиций всем нашим пациентам независимо от возраста рекомендуется этот алгоритм лечения. Однако почти половина больных оказывается устойчивой к терапевтической дозе препаратов, и встает вопрос о назначении 2-й линии терапии, а именно off label увеличении дозы H_1 АГ в 2–4 раза [10]. Сложности подбора терапии, особенно для пациентов пожилого возраста, сопряжены также с безопасностью применения препаратов в течение длительного срока лечения. Интересно отметить, что в когортном исследовании у больных ХСК было показано, что назначение лекарств на период менее 3 мес было у 12% пациентов, от 3 до 12 мес – у 26,2%, от 12 до 24 мес – у 23%, от 24 до 36 мес – у 17,7%, от 36 до 48 мес – у 13,4% и более 48 мес – у 7,8%. Что касается отдельных препаратов, то за 5-летний период наблюдения 27,2% пациентов назначали только H_1 -АГП, причем неседативные АГП получали 69,7% больных, среднее количество дней назначения равно $45,8 \pm 126,5$ [16]. Приведенные данные свидетельствуют о трудностях терапии ХСК и сложности подбора и оптимизации назначения H_1 -АГП, особенно у пациентов пожилого возраста. В реальной клинической практике назначение препаратов первой линии терапии в 40–50% случаев

дает клинический эффект, в таких случаях не требуется переход на 2-ю или 3-ю линию терапии. Следует отметить, что на сегодняшний день единственным из неседативных H_1 -АГП второго поколения, разрешенным к применению в увеличенной в 2 раза дозе, является эбастин (10 и 20 мг). Более чем 30-летний опыт использования эбастина позволил оценить его эффективность и безопасность, в том числе и у больных хронической крапивницей [16]. Особенностью фармакокинетики эбастина является то, что он быстро метаболизируется в активную форму – каребастин. Выраженное противоаллергическое действие препарата начинается через 1 ч после однократного приема эбастина в дозе 10 или 20 мг. Эбастин обладает высокой биодоступностью. Максимальная концентрация каребастина в плазме крови возрастает в зависимости от принятой дозы эбастина, но время достижения максимальной концентрации и конечный период полувыведения остаются стабильными как у молодых, так и у пожилых лиц, что позволяет принимать этот препарат всем пациентам без коррекции дозы [17].

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показали безопасность эбастина. В перекрестном 7-дневном плацебоконтролируемом исследовании проводили сравнение эффектов высоких доз эбастина и терфенадина на длительность интервала QTc. Согласно результатам исследования, эбастин 60 мг не влиял значительно на интервал QT. Во всех случаях удлинение интервала QTc после приема 100 мг эбастина было значительно меньше, чем после терфенадина [18, 19].

Кроме того, приведены доказательства безопасности при разных лекарственных взаимодействиях (между эбастиним и эритромицином и кетоконазолом) [20].

При исследовании способности эбастина угнетать кожную реакцию на гистамин отмечено, что эбастин в зависимости от дозы уменьшал размеры волдыря, вызванного гистамином, в большей степени, чем цетиризин (10 мг), фексофенадин (120 мг) и лоратадин (10 мг) [21].

Эффективность эбастина при лечении хронической крапивницы оценивалась у взрослых пациентов в 2 рандомизированных, двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [16]. В рандомизированном исследовании, основной целью которого было прогнозирование результатов лечения ХСК с использованием H_1 -АГП второго поколения ($n=213$), показано, что все АГП (эбастин, биластин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин) обеспечивали сопоставимую эффективность в угнетении симптомов (выраженность симптомов оценивали с использованием показателей активности крапивницы UAS 7 и качества жизни Dermatology Life Quality Index) более 8 нед лечения [16].

Важно отметить, что в литературе имеются данные об эффективности и безопасности применения эбастина для лечения хронической крапивницы в исследованиях продолжительностью 12 мес (табл. 3).

неседативных H_1 -АГ при хронической крапивнице у пожилых пациентов, авторами не обнаружено. Оптимизация лечения ХСК у лиц старше 65 лет — проблема, требующая своего решения.

Таблица 3. Результаты клинического изучения лечебной эффективности эбастина при хронической крапивнице, по данным многоцентровых исследований [20]

Число пациентов	Длительность лечения	Количество клинических центров	Лечение*	Выводы	Опубликовано
251/58	6 мес + 6 мес	11	<i>Кестин</i> (эбастин) 10 мг	В течение 6 мес лечения доля пациентов с постоянным зудом снизилась с 23,9% в начале исследования до 4,8% через 6 мес, а пациентов с уртикарными высыпаниями размером 30 мм и более — с 28,7 до 7,2% ($p=0,0001$). Через 6 мес более 70% пациентов и врачей оценили общую эффективность эбастина как оптимальную или хорошую. Значительные различия ($p=0,0001$) отмечены во всех симптомах в подгруппе пациентов ($n=58$), которые продолжили терапию в следующие 6 мес	Rhône-Poulenc Rorer. Open long-term study of the safety, tolerability of ebastine (LAS W 0-90) in patients with chronic urticaria (study CLIN 2.12). Antony Cedex (France): RhônePoulenc Rorer; 1988 Dec. Report no.: 69 (PART IV.B.1)
195	12 мес	13	<i>Кестин</i> (эбастин) 10 мг	За 12 мес наблюдалось явное улучшение симптомов, включая зуд, количество и размер высыпаний. Доля пациентов с сильным зудом снизилась с 22% в начале исследования до менее 1% через 12 мес, доля пациентов с высыпаниями размером 30 мм и более — с 15 до 3%	Rhône-Poulenc Rorer. A long-term (one-year) safety and efficacy phase III study of ebastine (10 mg) in the treatment of chronic urticaria in adult patients (study EBA 020). Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer; 1997 Jul. Report no.: RP-64305-020

Примечание. * Лечение проводилось с применением антигистаминного препарата Кестин, МНН эбастин.

Рекомендации EAACI/GA²LEN/EDF/WAO по крапивнице предлагают назначение off label увеличенной до 2–4-кратной дозы H_1 -АГП второго поколения пациентам, резистентным к терапевтической дозе [2]. Проведенное несравнительное исследование показало, что эбастин хорошо переносится и эффективен при более высоких дозах у пациентов с ХСК [21]. В этом исследовании 30 пациентов принимали эбастин в течение 4 нед; начальную дозу 10 мг увеличивали после 1–2 нед лечения у пациентов с неадекватным ответом до 20 мг, а затем до 40 мг. В итоге индекс активности ХСК (UAS 7) снизился и через 4 нед составил <1. Кроме того, у 17; 8 и 2 пациентов симптомы исчезли при дозах 10; 20 и 40 мг соответственно. Один пациент сообщил о легком седативном эффекте при приеме эбастина в дозе 40 мг. Исследования эбастина в дозе 20 мг при индуцированных типах заболевания показали, что препарат эффективно предотвращает симптомы холодовой [22] и дермографической крапивницы. В конце исследования врачи оценили общую переносимость эбастина как «хорошую» у 87,3%. Фактор увеличения дозы (терапевтическая 10 мг и увеличенная 20 мг) при сохранении безопасности лечения делает эбастин препаратом выбора для больных ХСК, в том числе и пожилого возраста, и позволяет, не переходя в режим off label терапии, использовать его длительными курсами.

Обращает на себя внимание тот факт, что специальных исследований, посвященных применению

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены особенности течения ХСК у пожилых пациентов старше 65 лет, которые составляют 10,3% взрослых больных, страдающих ХСК.

1. Длительность ХСК более 5 лет у пациентов старше 65 лет встречается достоверно реже, чем у больных в возрасте от 18 до 65 лет.

2. Из коморбидной патологии в группе больных старше 65 лет достоверно чаще встречается сахарный диабет 2-го типа. АР, АтД могут быть отнесены к редкой коморбидной патологии пожилых пациентов.

3. Уровень общего IgE в группе пациентов старше 65 лет оказывается достоверно более низким, чем у больных от 18–65 лет. Концентрация СРБ увеличена у взрослых пациентов всех возрастов.

Мировой и собственный опыт демонстрирует, что возможность применения эбастина в терапевтической (10 мг) и увеличенной (20 мг) дозировке при сохранении безопасности лечения позволяет назначать его больным ХСК, в том числе лицам пожилого возраста, длительными курсами, не нарушая режим off-label терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diag-

- nosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
2. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и соавт. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница // *Российский Аллергологический Журнал*. 2018. Т. 15. № 5. С. 47–62.
 3. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
 4. Kaplan A. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria // *Allergy Asthma Proc*. 2018. Vol. 9. N 3. P. 184–190. doi: 10.2500/aap.2018.39.4121
 5. Maurer M., Houghton K., Costa C., et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study // *World Allergy Organ J*. 2018. Vol. 11. N 1. P. 32. doi: 10.1186/s40413-018-0216-1
 6. Chuamanochan M., Kulthanan K., Tuchinda P., et al. Clinical features of chronic urticaria in aging population // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016. Vol. 34. N 3. P. 201–205. doi: 10.12932/AP0708
 7. Ban G.Y., Kim M.Y., Yoo H.S., et al. Clinical features of elderly chronic urticaria // *Korean J Intern Med*. 2014. Vol. 29. N 6. P. 800–806. doi: 10.3904/kjim.2014.29.6.800
 8. Lee N., Lee J.D., Lee H.Y., et al. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010–2014 // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017. Vol. 9. N 5. P. 438–445. doi: 10.4168/air.2017.9.5.438
 9. Maurer M., Raap U., Staubach P., et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study // *Clin Exp Allergy*. 2019. Vol. 49. N 5. P. 655–662. doi: 10.1111/cea.13309
 10. Saini S., Kaplan A. Chronic spontaneous urticaria: The Devil's Itch // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6. N 4. P. 1097–1106. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.013
 11. Balp M.M., Weller K., Carboni C., et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients // *Pediatr Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29. N 6. P. 630–636. doi: 10.1111/pai.12910
 12. Magen E., Mishal J., Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly // *Int J Dermatol*. 2013. Vol. 52. N 11. P. 1387–1391. doi: 10.1111/ijd.12109
 13. Kolkhir P., André F., Church M., et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria // *Clin Exp Allergy*. 2017. Vol. 47. N 1. P. 19–36. doi: 10.1111/cea.12870
 14. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and real-world experience // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020. Vol. 30. N 3. P. 156–168. doi: 10.18176/jiaci.0401
 15. Van Rooij J., Schiemaker H.C., Bruno R., et al. Cimetidine does not influence the metabolism of the H₁-receptor antagonist ebastine to its active metabolite carebastine // *Br J Clin Pharmacol*. 1993. Vol. 35. N 6. P. 661–663. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04199.x
 16. Moss A.J., Chaikin P., Garcia J.D., et al. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine // *Clin Exp Allergy*. 1999. Vol. 29. S. 3. P. 200–205. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3200.x
 17. Kalis B. Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria in adults // *Drugs*. 1996. Vol. 52. S. 1. P. 30–34. doi: 10.2165/00003495-199600521-00008
 18. Chaikin P., Gillen M.S., Malik M., et al. Co-administration of ketoconazole with H₁-antagonists ebastine and loratadine in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects // *Br J Clin Pharmacol*. 2005. Vol. 59. P. 346–354. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02348.x
 19. Sánchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26. N 3. P. 177–184. doi: 10.18176/jiaci.0039
 20. Peyri J., Vidal J., Marrón J., et al. Ebastine in chronic urticaria: a double-blind placebo controlled study // *J Dermatol*. 1991. Vol. 2. N 2. P. 51–53. doi: 10.3109/09546639109086774
 21. Godse K. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses // *Indian J Dermatol*. 2011. Vol. 56. N 5. P. 597–598. doi: 10.4103/0019-5154.87168
 22. Magerl M., Schmolke J., Siebenhaar F., et al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine // *Allergy*. 2007. Vol. 62. N 12. P. 1465–1468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x

REFERENCES

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
2. Danilycheva IV, Il'ina NI, Luss LV, et al. Russian federal clinical recommendations on chronic urticaria diagnostics and treatment. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal*. 2018;15(5):47–62. (In Russ.).
3. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884
4. Kaplan A. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2018;9(3):184–190. doi: 10.2500/aap.2018.39.4121
5. Maurer M, Houghton K, Costa C, et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):32. doi: 10.1186/s40413-018-0216-1
6. Chuamanochan M, Kulthanan K, Tuchinda P, et al. Clinical features of chronic urticaria in aging population. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(3):201–205. doi: 10.12932/AP0708
7. Ban GY, Kim MY, Yoo HS, et al. Clinical features of elderly chronic urticaria. *Korean J Intern Med*. 2014;29(6):800–806. doi: 10.3904/kjim.2014.29.6.800
8. Lee N, Lee JD, Lee HY, et al. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010–2014. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):438–445. doi: 10.4168/air.2017.9.5.438
9. Maurer M, Raap U, Staubach P, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):655–662. doi: 10.1111/cea.13309
10. Saini S, Kaplan A. Chronic spontaneous urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1097–1106. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.013

11. Balp MM, Weller K, Carboni C, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):630–636. doi: 10.1111/pai.12910
12. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly. *Int J Dermatol.* 2013;52(11):1387–1391. doi: 10.1111/ijd.12109
13. Kolkhir P, André F, Church M, et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):19–36. doi: 10.1111/cea.12870
14. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and real-world experience. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(3):156–168. doi: 10.18176/jiaci.0401
15. Van Rooij J, Schiemaker HC, Bruno R, et al. Cimetidine does not influence the metabolism of the H₁-receptor antagonist ebastine to its active metabolite carebastine. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35(6):661–663. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04199.x
16. Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, et al. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy.* 1999;29 Suppl 3:200–205. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3200.x
17. Kalis B. Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria in adults. *Drugs.* 1996;52 Suppl 1:30–34. doi: 10.2165/00003495-199600521-00008
18. Chaikin P, Gillen MS, Malik M, et al. Co-administration of ketoconazole with H₁-antagonists ebastine and loratadine in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:346–354. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02348.x
19. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(3):177–184. doi: 10.18176/jiaci.0039
20. Peyri J, Vidal J, Marrón J, et al. Ebastine in chronic urticaria: a double-blind placebo controlled study. *J Dermatol.* 1991;2(2):51–53. doi: 10.3109/09546639109086774
21. Godse K. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):597–598. doi: 10.4103/0019-5154.87168
22. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, et al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy.* 2007;62(12):1465–1468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x

Информация об авторах / Information about the authors

Мешкова Раиса Яковлевна, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор.
 Адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
 E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

Витчук Александр Владимирович, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 Адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
 E-mail: Djonnyfunt@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-3847>

Аксенова Светлана Анатольевна, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кандидат медицинских наук.
 Адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
 E-mail: Aksenova7@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1539-6709>

Битюцкая Виктория Викторовна, врач аллерголог-иммунолог ОГБУЗ Клиническая больница № 1, Смоленский областной центр аллергологии и иммунологии.
 Адрес: Российская Федерация, 214006, Россия, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.
 E-mail: bjfs@mail.ru

Волкова Елена Владимировна, врач аллерголог-иммунолог ОГБУЗ Клиническая больница № 1, зав. Смоленским областным центром аллергологии и иммунологии.

Raisa Ya. Meshkova, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, MD, PhD, Professor.
 Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.
 E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

Aleksandr V. Vitchuk, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University.
 Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.
 E-mail: Djonnyfunt@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-3847>

Svetlana A. Aksenova, Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University.
 Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.
 E-mail: Aksenova7@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1539-6709>

Victoria V. Bitutsкая, Allergist-Immunologist, Clinical Hospital № 1, Smolensk Regional Center of Allergology and Immunology.
 Address: 40, Frunze, Smolensk, 214006, Russian Federation.
 E-mail: bjfs@mail.ru

Elena V. Volkova, Allergist-Immunologist, Head of the Clinical Hospital № 1, Smolensk Regional Center of Allergology and Immunology.

Адрес: Российская Федерация, 214006, Россия,
г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.
E-mail: docvolkova@mail.ru.

Ковригина Наталья Васильевна, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: Российская Федерация, 214019,
г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
E-mail: Kovriganav@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2805-8138>

Слабкая Елена Владимировна, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кандидат медицинских наук.

Адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск,
ул. Крупской, д. 28.

E-mail: slabkaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0500-3625>

Address: 40, Frunze, Smolensk, 214006, Russian Federation.

E-mail: docvolkova@mail.ru

Natalya V. Kovrigina, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University.

Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.

E-mail: Kovriganav@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2805-8138>

Elena V. Slabkaya, Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University.

Address: 28, Krupskaya, Smolensk, 214019, Russian Federation.

E-mail: Slabkaja@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0500-3625>

Участие авторов

Мешкова Р.Я. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи. Витчук А.В. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, участие в написании статьи. Аксенова С.А., Битюцкая В.В., Волкова Е.В., Ковригина Н.В., Слабкая Е.В. — сбор материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

R.Y. Meshkova — concept and design of the study, analysis of the data obtained, writing an article. A.V. Vitchuk — collection and processing of the material, analysis of the data obtained. S.A. Aksenova, E.V. Volkova, N.V. Kovrigina, E.V. Slabkaya — contributed to data collection, participated in the study and manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

All authors have no conflicts of interest to disclose in relation to this article.